



Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra

# « Essais thérapeutiques »

Rapport du Conseil fédéral  
en réponse à la motion 11.3001 – « Essais thérapeutiques »  
de la Commission de la science, de l'éducation et de la culture  
du Conseil national

Berne, le 11 décembre 2015\*

## Table des matières

0	Résumé	3
1	Motion et contexte	4
1.1	Motion	4
1.2	Genèse et avis du Conseil fédéral	4
2	Qu'est-ce qu'un essai thérapeutique ?	6
2.1	Problèmes de définition	6
2.2	Essai thérapeutique (et traitement standard) versus recherche	8
2.3	Situation juridique en Suisse	8
2.4	Situation juridique à l'étranger	10
3	Difficultés pratiques posées par les essais thérapeutiques – nécessité d'agir	12
4	Bilan – Options réglementaires et recommandations	14
4.1	Mesures et possibilités d'action de la Confédération	14
4.2	Mesures et possibilités d'action des cantons	16
4.3	Mesures et possibilités d'action des organisations professionnelles	17
4.4	Mesures et possibilités d'action des organisations de patients	17
5	Conclusion	18
6	Objectifs poursuivis par la motion	19
7	Directive de l'ASSM sur les thérapies standard et expérimentales	22
8	Annexe	24
8.1	Personnes interviewées	24
8.2	Interfaces vers Santé2020	25
8.3	Remarques complémentaires	27

**\* Version finalisée du 5 avril 2016**

**REMARQUE :** Pour éviter les répétitions qui nuisent à la lisibilité du texte, nous utilisons aléatoirement dans ce rapport le masculin et le féminin pour désigner les personnes.

## 0 RÉSUMÉ

La motion 11.3001 intitulée « Essais thérapeutiques », déposée par la Commission de la science, de l'éducation et de la culture du Conseil national (CSEC-N), demandait au Conseil fédéral de clarifier le cadre juridique des essais thérapeutiques ainsi que d'identifier d'éventuelles lacunes dans la pratique. L'objectif général de la motion consistait à la fois à garantir un accès rapide et facile à des traitements innovants et prometteurs et à protéger les patients d'essais thérapeutiques préjudiciables, notamment si ces essais sont menés sans que le patient n'ait donné son consentement ou n'ait été informé de façon adéquate.

Le Conseil fédéral a accepté d'examiner globalement la situation ainsi que, le cas échéant, les réglementations alternatives, particulièrement dans l'optique de la révision de la loi sur les produits thérapeutiques et au niveau des textes cantonaux et du droit corporatif.

Des expertises ont été commandées dans différentes disciplines scientifiques pour répondre à la motion. Par ailleurs, une série d'entretiens a été menée avec des experts reconnus.

Les conclusions sont les suivantes :

- Les « essais thérapeutiques » ne représentent pas un domaine de la médecine qu'on puisse délimiter. Il n'existe pas de consensus national ou international suffisant qui permette d'établir une distinction juridique claire entre les traitements certifiés et les traitements expérimentaux.
- Ainsi, les mesures d'optimisation des soins dans le cadre des « essais thérapeutiques » ne sont pas fondamentalement différentes des mesures d'optimisation des soins en général.
- De nombreuses mesures prises par la Confédération contribuent donc déjà à répondre à la demande formulée dans la motion. Actuellement, de nouvelles mesures ne s'imposent pas à ce niveau.
- Ce sont les cantons ainsi que les organisations des professionnels de la médecine qui sont appelés à examiner si des améliorations s'imposent et, le cas échéant, à édicter des lois ou des directives ainsi qu'à optimiser la surveillance et donc l'exécution des textes existants.

# 1 MOTION ET CONTEXTE

## 1.1 MOTION

La Commission de la science, de l'éducation et de la culture du Conseil national (CSEC-N) a déposé la motion 11.3001 – « Essais thérapeutiques » lors des délibérations concernant la loi relative à la recherche sur l'être humain (09.079). Le 15 juin et le 27 septembre 2011, le Parlement a transmis la motion au Conseil fédéral dans une version modifiée par le Conseil des Etats. Sa teneur est la suivante :

« Le Conseil fédéral est chargé d'indiquer, dans un délai de deux ans, quelles sont les dispositions actuellement applicables aux essais thérapeutiques, de mettre en évidence les lacunes et les zones d'ombre qui existent au niveau juridique, de déterminer les mesures à prendre et de présenter au Parlement des propositions visant à compléter de manière idoine les dispositions en vigueur qui relèvent du domaine de compétence de la Confédération. L'objectif principal est de proscrire les essais thérapeutiques préjudiciables au patient et qui sont effectués sans que ce dernier ait été informé et sans qu'il ait donné son consentement. Ce faisant, le Conseil fédéral veillera en particulier à :

- a. clarifier la distinction entre recherche et essais thérapeutiques et, par conséquent, entre les études correspondantes ;
- b. permettre la réalisation d'essais thérapeutiques de médicaments pas encore autorisés en Suisse sur des personnes gravement malades sans devoir suivre des procédures de demande fastidieuses et bureaucratiques, et à faire en sorte que la prise en charge des coûts par les caisses-maladie (le cas échéant à certaines conditions) ne pose pas de difficultés ;
- c. prévoir une réglementation qui permette de réaliser les essais thérapeutiques de manière efficace, adéquate et transparente, dans le respect des conventions internationales ;
- d. lever les obstacles que pourraient constituer les démarches administratives, les assurances et les coûts de diagnostic ;
- e. prévoir une procédure de prise de décision efficace et adaptée aux risques ;
- f. déterminer dans quelle mesure un deuxième avis est nécessaire avant une intervention particulièrement lourde ;
- g. permettre que les essais thérapeutiques réalisés sur des personnes gravement malades dans le cadre d'études cliniques fassent l'objet d'une procédure d'autorisation accélérée, vu leur caractère urgent. »

## 1.2 GENESE ET AVIS DU CONSEIL FEDERAL

Le droit suisse reste muet sur les essais thérapeutiques, les rares exceptions figurant dans le droit cantonal. Cela fait pourtant longtemps que l'on parle de la nécessité d'une telle réglementation. Le Tribunal fédéral a rendu deux arrêts portant sur cette thématique qui ont suscité des critiques en particulier parmi les organisations de patients (voir n° 1, ch. 8.3<sup>1</sup>), ce qui met encore davantage

---

<sup>1</sup> Les parenthèses de ce type renvoient au chiffre 8.3 Remarques complémentaires. Sous le chiffre correspondant, le lecteur y trouvera des informations détaillées sur le point abordé.

en évidence le besoin d'aller de l'avant. Lors de l'élaboration de la loi relative à la recherche sur l'être humain (LRH), quelques groupes d'intérêt, dont notamment la Fondation Organisation suisse des patients (OSP), ont saisi l'occasion d'introduire dans cette réglementation un volet concernant les essais thérapeutiques.

Les membres du Parlement ont eux aussi reconnu la nécessité d'agir. Mais de l'avis général, la LRH n'était pas l'endroit approprié pour le faire, les essais thérapeutiques n'ayant rien à voir avec la recherche.

Le Conseil fédéral a souscrit à l'analyse de la commission selon laquelle les essais thérapeutiques ne doivent pas être traités dans la LRH, faute d'être assimilables à des travaux de recherche. Or les délibérations parlementaires avaient révélé que les essais thérapeutiques intéressent l'opinion publique et qu'il faudrait faire le point sur la situation juridique actuelle, sur la pratique médicale et les éventuelles lacunes dans la protection des patients.

Toujours selon le Conseil fédéral, à supposer qu'une réglementation soit nécessaire, il fallait dûment garder à l'esprit que l'usage et la remise des médicaments sont essentiellement du ressort des cantons. Il importait par ailleurs d'envisager la possibilité d'une autorégulation des institutions médicales. Aussi le Conseil fédéral s'est-il déclaré prêt à accepter le mandat confié.

## 2 QU'EST-CE QU'UN ESSAI THERAPEUTIQUE ?

### 2.1 PROBLEMES DE DEFINITION

La motion qui, comme indiqué plus haut, a vu le jour dans le contexte de l'élaboration de la loi relative à la recherche sur l'être humain (LRH), juge primordial de clarifier la distinction entre les essais thérapeutiques et la recherche (voir point a du texte de la motion). Les travaux liés au présent rapport ont toutefois montré qu'une autre délimitation, indispensable pour définir les essais thérapeutiques ou thérapies expérimentales, revêt une bien plus grande importance, soit la différence entre les thérapies *expérimentales*, d'une part, et les thérapies *standard*, d'autre part.

Les exemples de situations où l'évaluation de ce qu'est une thérapie expérimentale ou une thérapie standard paraît intuitivement plausible et claire ne manquent assurément pas. Or toute réglementation, à quel niveau que ce soit, requiert une définition générale au moins de ce qu'est une thérapie expérimentale ou une thérapie standard (à supposer qu'il ne s'agisse pas de simples antonymes).

L'analyse révèle toutefois l'absence d'une telle définition de l'essai thérapeutique ou de la thérapie expérimentale dans la science – en médecine comme en théorie médicale, en éthique ou en science du droit. Il n'existe pas de consensus sur ce qu'est un essai thérapeutique.

La raison de ce manque de précision tient à la difficulté de désigner un critère qui permette à tous les protagonistes de distinguer de manière claire et nette entre une thérapie expérimentale et une thérapie standard.

Les propositions suivantes ont notamment été discutées pour définir un tel critère :

- **Quantité et qualité des preuves :**

En médecine, le « niveau de preuve » désigne la présence de résultats de recherches, autrement dit de résultats d'études attestant de l'efficacité et de la tolérance d'une forme thérapeutique (médicament, technique opératoire, traitement, etc.). Plus des résultats d'études de ce genre sont nombreux à attester de l'efficacité, plus l'application pourra formellement être considérée comme standard selon ce critère.

Or dans la pratique, les choses sont bien plus compliquées. On ne peut se contenter d'ajouter les études cliniques. D'abord, elles n'ont pas toutes la même pertinence. On trouve ainsi des essais cliniques randomisés, d'autres réalisés en aveugle (« étalon-or »), de simples essais cliniques sans randomisation et procédure d'insu, des études d'observation, ainsi que des preuves de niveau inférieur, tels des descriptions de cas individuels, des avis d'experts, etc. Ensuite, il faut évaluer les études en fonction de leur qualité. Une étude dont les résultats semblent concluants perdrait de sa valeur, si un examen plus approfondi devait révéler des lacunes méthodologiques.

L'évaluation des preuves pour une thérapie donnée s'avère une tâche d'expert extrêmement complexe qui, malgré sa structure imposée, laisse une large place à l'opinion individuelle de l'expert. Il faut donc toujours s'attendre à ce que plusieurs experts aboutissent à des conclusions différentes (n° 2).

- **Recommandation émise dans des directives :**

Les directives (*guidelines*, *Leitlinien* en Allemagne) sont des prescriptions publiées par les sociétés de discipline médicale ; dans la mesure du possible, elles signalent selon l'état

actuel de la recherche quelle thérapie est indiquée comme approche standard pour un diagnostic donné. Elles sont par conséquent étroitement liées au niveau de preuve. Idéalement, elles devraient se fonder sur le niveau de preuve disponible, en faire la synthèse et formuler à partir de là des recommandations de traitement concrètes.

Les directives marquent ainsi, par rapport à l'évaluation de la quantité et de la qualité des preuves, une étape supplémentaire dans l'appréciation et l'interprétation des données disponibles. De ce fait, elles compliquent encore l'obtention d'une décision admise par tous. En outre nul ne conteste l'existence, dans la recherche médicale, de grandes différences de qualité, sachant notamment que les intérêts de tiers ont tendance à influencer les recommandations de traitement. C'est pourquoi au niveau international, comme pour l'évaluation des preuves, des efforts sont entrepris afin de rendre transparents les processus d'élaboration des recommandations et d'instaurer des standards de qualité publiquement vérifiables (n° 2).

- **Statut d'autorisation :**

Les médicaments mis sur le marché en Suisse ont besoin, sous réserve de situations exceptionnelles, d'une autorisation délivrée par Swissmedic, l'Institut suisse des produits thérapeutiques. Swissmedic l'accorde sur la base d'un examen approfondi de toutes les données collectées lors du développement du médicament et devant démontrer son efficacité, sa qualité et sa sécurité. En ce sens, la liste des médicaments autorisés permettrait de savoir (certes, uniquement pour les thérapies médicamenteuses) jusqu'à quel point on a affaire à des thérapies standard.

Or ce critère ne correspond pas non plus à la réalité clinique. Car bien des médicaments s'emploient très souvent en l'absence d'autorisation. A contrario, on trouve des médicaments autorisés depuis très longtemps, mais dont les méthodes modernes n'ont pas permis de démontrer l'efficacité. D'où l'impossibilité d'assimiler la quantité des médicaments autorisés à celle des médicaments dont l'emploi constitue un standard dans la pratique clinique (n° 3).

- **Prise en charge des coûts :**

Le même constat vaut pour la prise en charge des coûts par l'assurance obligatoire des soins. La liste des spécialités, qui comprend toutes les prestations médicamenteuses normalement remboursées, y compris leurs conditions d'utilisation, ne correspond pas aux choix effectifs intervenant dans la pratique. En pédiatrie et en oncologie notamment, il n'est pas rare de devoir recourir à des médicaments non remboursés par les caisses, ou alors seulement sur demande expresse.

- **Avis d'experts :**

Au vu de toutes ces difficultés, il paraît tentant de ne pas se fonder sur des données objectives. On pourrait à la place se référer à l'avis émis par des experts confirmés qui, du fait de leur longue expérience et de leur niveau de qualification, paraissent avoir leur mot à dire.

Or il est bien connu en recherche médicale que de tels avis d'experts constituent le critère le moins fiable qui soit. Malgré tous les efforts consentis pour parvenir à une appréciation objective, des facteurs d'influence aussi importants que nombreux risquent de fausser l'opinion de l'expert. Les avis personnels sont toujours liés à un moment précis et dépendent des expériences individuelles, raison pour laquelle on observe à chaque fois un grand nombre d'avis différents sur la même question. En effet, la « médecine factuelle » a bien

pour objectif d'opposer des conclusions scientifiquement objectives aux avis plus ou moins basés sur une expertise (n° 4).

Même le fait de combiner plusieurs critères ne résoudrait pas les difficultés propres à chacun d'eux pris individuellement. Au contraire, de nouvelles questions surgiraient, notamment celle du poids respectif de chaque critère.

Dans ces conditions, il n'est pas possible de donner une réponse définitive à la question : *Qu'est-ce qu'un essai thérapeutique ?* Il faut ainsi se résigner à ce que cette notion reste imprécise. Des avancées sur ce plan viendront des futurs travaux de recherche et de leur théorisation, notamment dans les sciences médicales et les autres disciplines pertinentes.

## **2.2 ESSAI THERAPEUTIQUE (ET TRAITEMENT STANDARD) VERSUS RECHERCHE**

Alors que la question de la définition de l'essai thérapeutique par rapport à la thérapie standard soulève de sérieuses difficultés, un large consensus se dégage sur la différence entre la recherche, d'une part, et tant les « essais thérapeutiques » que les thérapies standard, d'autre part.

Ces deux formes thérapeutiques, les essais thérapeutiques ainsi que les thérapies standard, peuvent faire l'objet d'un projet de recherche. Le cas échéant, cela se fera aux conditions (de contrôle) propres aux projets de recherche, énoncées dans la loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (loi relative à la recherche sur l'être humain, LRH) depuis son entrée en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2014. L'intérêt principal de tels projets réside dans l'obtention de nouvelles connaissances généralisables, ou dans la vérification ou la mise à jour de connaissances ponctuellement disponibles. Par contre, le succès thérapeutique individuel auprès d'un patient donné n'est pas prioritaire, ou pas uniquement, – d'autant moins que dans bien des cas, la personne participant à la recherche se porte bien et n'est nullement malade.

Dès que le succès thérapeutique individuel est établi, on ne parle plus de recherche. Ce n'est dès lors plus la LRH qui détermine ce qui peut être fait et à quelles conditions, mais le droit médical général.

En s'appuyant notamment sur la Déclaration d'Helsinki, le Conseil fédéral a dit à maintes reprises, à propos de la réglementation relative à la recherche sur l'être humain, que les thérapies comportant des incertitudes sur le profil bénéfice/risque devraient revêtir autant que possible la forme d'un projet de recherche. Au-delà de la protection des patients impliqués, il est aussi dans l'intérêt de la médecine d'obtenir par là des connaissances valides sur le profil d'action de la thérapie concernée. La directive de l'ASSM relative aux thérapies expérimentales (voir ch. 7) partage ce souci. L'évaluation de la LRH (rapport final prévu pour 2019) en relation avec les effets de la directive doivent autant que possible permettre de collecter également des données sur la pratique médicale liée aux essais thérapeutiques et aux projets de recherche.

## **2.3 SITUATION JURIDIQUE EN SUISSE**

Il n'existe pas de norme spécifique régissant de manière exhaustive au niveau fédéral les essais thérapeutiques non réalisés dans le cadre d'un projet de recherche<sup>2</sup>. La législation sur les produits thérapeutiques fixe des exigences particulières uniquement pour l'utilisation ou l'importation de médicaments non autorisés en Suisse ou en cours d'évaluation (voir infra). Au niveau cantonal,

---

<sup>2</sup> Lorsque l'on recourt systématiquement, de manière répétée à un essai thérapeutique, on peut imaginer que l'objectif consiste (aussi) à acquérir de nouvelles connaissances et que la loi relative à la recherche sur l'être humain est alors applicable.



seuls trois cantons ont édicté des directives sur les approches thérapeutiques recourant à des méthodes et moyens novateurs non encore validés scientifiquement, et cela généralement dans le cadre de la réglementation de la recherche.

De ce fait, les droits généraux des patients valent également pour les essais thérapeutiques. Il y a lieu de considérer les législations cantonales consacrées aux droits des patients, qui varient considérablement quant à leur densité normative, niveau réglementaire et mode de réglementation. Pour sa part, le droit fédéral énonce des dispositions déterminantes sur les rapports de traitement notamment dans le droit civil, par exemple en ce qui concerne la capacité de la personne à donner son consentement, le pouvoir de représenter des personnes incapables de discernement et les relations contractuelles. Cette situation d'hétérogénéité et de fragmentation n'a toutefois pas de conséquences négatives sur le plan matériel, car les principaux droits des patients (droit d'obtenir un traitement médical, droit à l'information et au consentement, droit à la protection des données personnelles, p. ex.) découlent de droits fondamentaux qui doivent être respectés à tous les échelons étatiques.

Dans le cadre des essais thérapeutiques, les éléments suivants méritent d'être mentionnés sur le plan juridique :

- **Droit à un traitement médical et à des soins prodigués dans les règles de l'art et conformément à l'état actuel de la science médicale:** ce droit qui découle de devoirs professionnels, de directives sur les patients, d'obligations contractuelles, de prescriptions figurant dans les lois spéciales (notamment dans le domaine des produits thérapeutiques) implique pour le professionnel qu'il fasse preuve de toute la diligence objectivement requise dans la mise en œuvre du traitement. Le principe de la liberté thérapeutique s'applique : lors du choix de la thérapie préconisée, le médecin n'est pas lié par une méthode donnée et peut opter, dans un cas d'espèce, pour une approche thérapeutique non établie. Toutefois, il se tournera vers cette possibilité uniquement si la méthode thérapeutique considérée comme standard n'a pas eu le succès escompté ou n'est pas prometteuse en l'espèce. Le professionnel doit également démontrer que l'approche thérapeutique non établie présente un minimum d'évidence et qu'elle se justifie sous l'angle du rapport entre le bénéfice et les risques. Un échange de points de vue avec des pairs est alors souvent indiqué.
- **Droit à l'information et consentement:** cet élément clé du droit des patients prend une importance tout particulière dans le contexte des essais thérapeutiques. L'information concernant le traitement proposé doit être d'autant plus détaillée que l'intervention est lourde et que l'on ne connaît pas grand-chose des chances et des risques y relatifs, autrement dit des perspectives de réussite d'un traitement, ce qui est généralement le cas lors d'essais thérapeutiques. Le professionnel est également tenu d'informer le patient de l'existence de traitements alternatifs et, sauf pour les interventions bénignes, de son droit de demander un deuxième avis. L'information au sens large doit permettre à la personne concernée de prendre une décision qui lui soit favorable. Cela suppose, selon les circonstances, de prévoir suffisamment de temps pour l'entretien explicatif et la prise de décision. Il paraît judicieux de remettre également des documents écrits au patient. Le droit des patients ne stipule pas que le consentement doive revêtir la forme écrite ; selon la portée de la décision, cette mesure peut s'avérer pertinente. Le professionnel doit dans tous les cas documenter soigneusement l'information et le consentement.

Il arrive fréquemment que des médicaments non encore autorisés en Suisse soient utilisés dans le cadre d'essais thérapeutiques. Dans ce cas de figure, les dispositions de la **loi sur les produits thérapeutiques** en matière d'usage compassionnel (compassionate use) s'appliquent. Le droit actuellement en vigueur autorise déjà, sous certaines conditions, l'importation et l'utilisation de médicaments non autorisés (art. 9, al. 4, LPTh). La révision actuellement en consultation au Parlement élargit les possibilités d'utilisation (notamment utilisation de principes actifs en dehors d'essais cliniques ; art. 9b, al. 1, P-LPTh) et prévoit de simplifier les mesures administratives. Si, dans le cadre d'un essai thérapeutique, des médicaments autorisés (donc disponibles) en Suisse sont utilisés pour un nouveau domaine d'application (p. ex. nouvelle indication, autre cercle de personne ; off-label use), le médecin est uniquement tenu d'observer ses devoirs de diligence (voir art. 3 et 26 LPTh ; utilisation dans le respect des règles reconnues des sciences médicales et pharmaceutiques).

Pour concrétiser les devoirs de diligence, la pratique se réfère souvent aux **prescriptions d'organisations professionnelles**. Il est ici surtout question de la directive médico-éthique publiée en mai 2014 par l'ASSM « Distinction entre thérapie standard et thérapie expérimentale dans le cadre individuel » (voir ch. 7). Mentionnons également la Déclaration d'Helsinki de l'Association mondiale médicale (version 2013 ; partie intégrante du code de déontologie de la FMH) en vertu de laquelle le médecin peut, faute d'interventions avérées ou faute d'efficacité de ces interventions, recourir à une intervention non avérée (« unproven intervention ») dans le cadre du traitement d'un patient. Cette possibilité est donnée à la condition que le médecin ait dûment informé le patient et qu'il ait obtenu son consentement éclairé.

## 2.4 SITUATION JURIDIQUE A L'ETRANGER

A l'étranger aussi et sur la scène internationale, la situation juridique est encore peu développée sur le terrain des essais thérapeutiques et des thérapies expérimentales. Il y manque comme en Suisse des définitions codifiées des essais thérapeutiques ou des thérapies expérimentales.

Par exemple, le législateur français n'a pas donné de définition pour les essais thérapeutiques au sens des « Heilversuche », mais a préféré mettre l'accent sur la liberté thérapeutique, principe majeur en droit médical français. Ainsi, lorsqu'un traitement innovant est effectué, celui-ci est examiné d'un point de vue juridique sous l'angle de la liberté thérapeutique ; cette dernière implique toutefois pour le médecin un devoir de diligence, qui sera élevé si le traitement concerné est peu connu.

En Angleterre, où on parle d'« innovative treatment », des projets de lois consacrés aux traitements innovants et permettant aux médecins d'utiliser plus facilement des médicaments qui n'ont pas encore été testés suffisamment sont actuellement en cours de discussion. En Allemagne, le nouvel Patientenrechtegesetz (« Loi des droits des patients ») prévoit l'obligation pour les médecins de traiter les patients conformément au standard professionnel reconnu, à moins qu'un autre accord ait été convenu entre le médecin et son patient ; cette nouvelle disposition renforce l'idée que le standard est la norme. L'abondante jurisprudence allemande consacrée au droit médical a permis d'avoir un cadre réglementaire général à ce sujet en précisant les principes généraux et les obligations des professionnels de la santé en la matière.

Concernant les essais thérapeutiques effectués avec des produits thérapeutiques (usage compassionnel, utilisation hors étiquette), ceux-ci sont parfois réglementés (France usage compassionnel, utilisation hors étiquette, Allemagne usage compassionnel) ou simplement tolérés (Allemagne, Angleterre utilisation hors étiquette) sans faire l'objet d'une législation. Les Etats-Unis n'ont pas

non plus spécifiquement légiféré sur les essais thérapeutiques mais ils ont prévu dans leur législation de strictes procédures pour l'accès à des produits non autorisés ou en passe de le devenir.

En droit européen, les essais thérapeutiques ne sont pas définis dans la loi mais le Comité économique et social européen déclare dans un avis (2005) que dans le cadre d'une expérimentation d'une thérapie nouvelle les principes relatifs au consentement du patient sont les mêmes que pour les soins médicaux ou la recherche. En plus de cet avis, la Charte européenne des droits des patients (2002) prévoit pour les patients un droit aux informations concernant entre autres « tout ce que la recherche scientifique et l'innovation technologique rendent disponible » et un droit à l'innovation, soit le droit de bénéficier des procédés innovants.

### 3 DIFFICULTES PRATIQUES POSEES PAR LES ESSAIS THERAPEUTIQUES – NECESSITE D’AGIR

Il s’est avéré quasiment impossible d’aborder le thème des essais thérapeutiques sur la base de définitions et principes scientifiquement reconnus dans le cadre de ce mandat. D’où le rôle central, pour faire le point, des interviews complémentaires d’une série d’experts chevronnés, issus de diverses disciplines ainsi que de représentants des groupes cibles (voir annexe, ch. 8.1). Leurs déclarations et leur appréciation de la situation à propos des essais thérapeutiques ou des thérapies expérimentales (en fonction de la conception des thérapies expérimentales propre à chaque interlocuteur) constituent les principaux indicateurs pour cerner les risques ou obstacles à l’utilisation de telles thérapies.

Un besoin d’optimisation est apparu dans les domaines suivants en particulier :

#### ***Protection des patients face à des thérapies expérimentales douteuses :***

- **Information et consentement du patient :**  
Nul ne conteste le devoir du médecin d’informer suffisamment le patient quant à la mesure médicale envisagée et d’obtenir son libre consentement. Or des améliorations s’imposent dans la pratique. Il est unanimement reconnu que l’entretien informatif est déterminant, notamment lors de mesures particulièrement risquées ou peu sûres, mais qu’il n’est pas toujours mené avec la diligence requise. Le cas échéant, le consentement ne reflète plus vraiment la volonté exprimée librement par le patient et devient plutôt une formalité, qui ne constitue d’ailleurs pas une protection juridique efficace que ce soit pour le patient ou pour le médecin.
- **Exigences scientifiques minimales :**  
Les thérapies expérimentales se caractérisent notamment par le fait qu’elles sont utilisées alors même que les preuves de l’efficacité et de la sécurité de la thérapie sont rares ou ténues. Ce n’est pas une raison pour renoncer à toute base scientifique lors de leur application. Au contraire, il faut dans tous les cas un minimum d’indices fondés montrant que des effets positifs sont à prévoir. Les données précliniques, des déductions par analogie plausibles à propos de substances aux effets analogues, ou encore des études de cas où l’utilisation a été concluante peuvent fournir de tels indices. Quiconque recourt à une thérapie expérimentale doit être en mesure de justifier au préalable de cette manière sa décision. Le patient doit être suffisamment informé des motifs et de leur plausibilité, mais aussi des limites et incertitudes d’une thérapie. Là encore, des déficits ont été observés dans le passé.
- **Information sur les possibilités de traitement novatrices et sur les résultats des travaux de recherche et de développement déjà réalisés :**  
Le professionnel qui pratique une thérapie à titre expérimental doit disposer de toutes les informations déjà collectées à ce sujet pour minimiser les risques : données relatives aux maladies susceptibles d’être traitées avec succès, dosage, forme galénique, contre-indications, effets secondaires observés, interactions avec d’autres substances, résultats des analyses concernant les voies de métabolisme, etc. Si ces informations sont lacunaires, des problèmes de sécurité peuvent survenir chez les patients concernés. Il faudrait par conséquent que les ré-

sultats obtenus lors de thérapies expérimentales soient publiés à plus grande échelle, de manière plus complète et avec des données de meilleure qualité que jusqu'ici. Cela vaut également pour les résultats négatifs qui, on le sait, sont moins facilement publiés.

- **Collaboration entre acteurs du monde médical :**

La décision de recourir à une thérapie expérimentale ne doit pas être prise par un médecin seul, selon une opinion communément partagée par les experts. Il faut plutôt institutionnaliser ici une culture de la collaboration, qui garantisse que les échanges préalables entre spécialistes interviennent également aux étages supérieurs de la hiérarchie. Il va de soi que souvent, des facteurs psychologiques et des intérêts divergents peuvent y faire obstacle.

***Accès des patients à des thérapies expérimentales prometteuses :***

- **Information sur les possibilités de traitement novatrices et sur les résultats des travaux de recherche et de développement déjà réalisés :**

Des informations lacunaires ou peu fiables comportent des risques pour les patients en cas d'utilisation d'une thérapie expérimentale. En outre, ceux-ci peuvent se voir privés de développements novateurs pleins de promesses, dont ils profiteraient grandement. Pour qu'un médecin puisse envisager de recourir à des nouveautés, il faut bien sûr qu'il en ait connaissance. Il est par conséquent primordial d'améliorer les flux d'information ainsi que l'assurance-qualité dans le domaine des essais thérapeutiques.

- **Conditions d'accès aux thérapies médicamenteuses expérimentales (*transparence et sécurité juridique sur les droits et obligations ; simplicité des processus d'autorisation*) :**

Des incertitudes juridiques ou des obstacles administratifs subsistent dans le cas des substances encore en développement ou des médicaments dans l'attente de l'autorisation de mise sur le marché. A fortiori pour les patients qui, pour diverses raisons, ne peuvent être intégrés à des projets de recherche visant à contrôler les conditions d'utilisation de telles substances. Ces personnes ne bénéficient dès lors pas d'un accès sûr à de telles thérapies. Les alternatives proposées pèchent principalement par leur manque de clarté et de transparence. En outre, l'absence de standardisation des processus entraîne des surcoûts administratifs, qui risquent de faire renoncer à une substance prometteuse. Sont principalement visés les processus d'achat, d'importation et de remboursement des coûts, ainsi que l'obtention de l'autorisation d'administrer de telles substances.

## 4 BILAN – OPTIONS REGLEMENTAIRES ET RECOMMANDATIONS

La distinction entre les thérapies expérimentales et les thérapies standard est un phénomène transversal, qui concerne l'ensemble des thérapies et donc la médecine dans son ensemble. Autrement dit, la promotion des thérapies expérimentales prometteuses, soit la protection contre les thérapies douteuses, ne diffère pas en définitive de l'enjeu général du pilotage de la santé, consistant à fournir à chaque patient le traitement optimal pour lui et à éviter toutes les mesures superflues voire nocives.

Le Conseil fédéral souscrit à l'approche de la motion, qui soulève à propos des essais thérapeutiques des questions valables pour presque tout le champ de la santé, à savoir :

- la distinction entre thérapie et recherche ;
- le rôle que revêtent l'information du patient et l'obtention de son consentement, ainsi que la manière de procéder ;
- l'importance du deuxième avis ;
- l'optimisation des procédures internes, notamment des voies de décision ;
- la mise à disposition de toutes les options thérapeutiques disponibles ;
- l'identification d'un sur-approvisionnement dans l'optique d'éviter un gaspillage des ressources ;
- l'élaboration de dérogations pour les situations d'extrême urgence ou les exceptions médicales ;
- l'identification et l'élimination de démarches administratives superflues ;
- la question de la prise en charge des coûts ;
- l'imbrication internationale du système suisse de la santé.

En principe, toutes ces questions se posent de la même manière pour les soins standard et les thérapies expérimentales.

Considérant ce qui précède, les thérapies expérimentales ne peuvent pas être réglementées de manière précise et exhaustive dans l'optique exclusive d'aménager des conditions optimales pour cette catégorie de mesures. On trouve d'ailleurs dans tout le domaine de la santé des paramètres ayant une importance générale, en plus d'être déterminants pour les thérapies expérimentales.

Il est dès lors essentiel de garder à l'esprit quels acteurs sont susceptibles de concrétiser les possibilités d'action. Il est question de la Confédération, des cantons, des organisations et institutions professionnelles de la santé et des organisations de patients.

### **4.1 MESURES ET POSSIBILITÉS D'ACTION DE LA CONFÉDÉRATION**

Du fait du caractère transversal de la thématique, un grand nombre de mesures relevant du domaine de compétence (limité) de la Confédération présentent directement ou indirectement un lien avec les thérapies expérimentales.

Par conséquent, un grand nombre de projets déjà achevés, en cours de réalisation ou prévus participent à la fois à l'optimisation des soins en général et à l'amélioration de la situation des essais thérapeutiques. Relevons notamment ici :

### *Santé2020*

La stratégie globale de la Confédération pour le système suisse de santé aborde de diverses manières, dans les quatre champs d'action définis, de nombreux aspects des thérapies expérimentales. On peut mentionner ici les projets partiels suivants : « Promotion des soins intégrés », « Recherche sur les services de santé », « Médicaments pédiatriques », « Renforcement des compétences en matière de santé », « Mise en œuvre de la stratégie de qualité », « Soutenir, sur le plan numérique, les processus de traitement et de soins », etc. (voir annexe, ch. 8.2).

### *Révision de la loi sur les produits thérapeutiques*

La révision en cours de la loi sur les produits thérapeutiques vise à examiner d'un œil critique les dispositions régissant l'accès au marché, à améliorer la sécurité des médicaments et à accroître la transparence – autant d'aspects qui concernent directement les thérapies expérimentales. Concrètement, les objectifs partiels suivants ont, par exemple, été définis : simplifier l'entrée dans le marché, augmenter la transparence dans l'information sur les médicaments, clarifier les dispositions controversées, etc.

A cela s'ajoutent des initiatives parlementaires qui abordent directement d'autres aspects des thérapies expérimentales, comme la motion 09.3208 Maury Pasquier « Faciliter l'accès aux médicaments reconnus ».

Dans ce contexte, un enjeu essentiel consiste à fixer des règles plus précises et efficaces pour l'administration de médicaments dans le cadre d'un usage compassionnel (*compassionate use*) ou hors étiquette (*off-label use*). La première notion désigne l'utilisation, dans un cas spécial, d'un médicament ne bénéficiant pas (encore) d'une autorisation de mise sur le marché de Swissmedic ; la seconde désigne son utilisation pour une indication autre que celle autorisée.

L'autorisation provisoire prévue à l'art. 9a (nouveau) P-LPTh permettra d'utiliser un médicament non autorisé sur un nombre indéterminé de patients se trouvant dans la même situation. Il deviendra ainsi superflu de faire une demande pour chaque cas d'espèce. Les patients pour lesquels il n'existe actuellement pas de médicament autorisé pourront bénéficier de cette disposition. Des médicaments prometteurs pour le traitement de maladies qui mettent la vie en danger pourront être disponibles dans toute la Suisse même si toutes les pièces attestant la sécurité et l'efficacité de la préparation ne sont pas encore réunies au moment de délivrer l'autorisation.

Par ailleurs, l'autorisation provisoire au sens de l'art. 9b (nouveau) P-LPTh permettra de rendre accessible un médicament encore au stade des essais cliniques. Cette mesure s'applique à un cercle de personnes déterminé ou à une personne unique qui, pour différentes raisons, ne pourraient pas recevoir le nouveau médicament dans le cadre d'un essai clinique. Il n'est pas question ici d'autorisation au sens strict car l'évaluation et la décision ne portent pas sur la commercialisation de manière générale. Il s'agit, pour l'institut, d'octroyer à certains médecins ou cliniques l'autorisation d'administrer le médicament à des patients spécifiques.

En outre, la révision de la LPTh permet de déclarer obligatoires les directives promulguées par des organisations professionnelles dans le domaine des thérapies expérimentales, pour autant qu'elles n'abordent que la prescription, la remise et l'utilisation des médicaments.

Le projet est actuellement en procédure d'élimination des divergences. Le Conseil national et le Conseil des Etats ayant déjà approuvé les dispositions mentionnées, on peut légitimement penser qu'elles figureront dans la nouvelle version de la loi sur les produits thérapeutiques.

#### *Mesures à la suite d'interventions parlementaires*

Au nombre des interventions qui, en plus de la motion 11.3001 – « Essais thérapeutiques », traitent directement de ce sujet mentionnons :

- les postulats 12.3100 Kessler, 12.3124 Gilli et 12.3207 Steiert – « Améliorer les droits des patients ». Le rapport du Conseil fédéral du 24 juin 2015 en réponse à ces postulats indique les possibilités d'action dans le cadre de la relation thérapeutique médicale (p. ex. information du patient, sollicitation d'un deuxième avis, implication de la part du patient), propose la mise en place de mesures de conseil et de soutien à bas seuil et envisage une meilleure information de la population sur la question des droits des patients (portail d'information de la Confédération) ;
- la motion 12.3816 Steiert – « Accès aux médicaments. Egalité de traitement des patients ». L'intervention porte sur l'examen et l'appréciation de l'art. 71a et b OAMal. Ces dispositions réglementent l'éventuelle prise en charge des coûts de la remise de médicaments en ambulatoire hors étiquette ou au titre d'usage compassionnel, les deux formes de remise pouvant, dans certains cas, s'inscrire dans le cadre d'essais thérapeutiques ;
- le postulat 10.4055 Humbel – « Médicaments orphelins – Une stratégie nationale pour améliorer la situation médicale des personnes souffrant de maladies rares ». Les traitements destinés à soigner des maladies rares peuvent souvent être assimilés à des essais thérapeutiques dans la mesure où le faible nombre de cas concernés ne permet pas de développer des standards et que, par conséquent, nombre de traitement s'effectuent en grande partie à titre expérimental.

Par ailleurs, dans le cadre de l'obligation d'informer de l'activité des commissions d'éthique et des résultats de la loi relative à la recherche sur l'être humain, tel que le prévoit la législation régissant la recherche sur l'être humain, il y aura lieu de se demander dans quelle mesure la délimitation entre essais thérapeutiques et recherche pose des problèmes dans la pratique, si, à des fins de publication, les études de cas (« case studies ») doivent être soumises aux commissions pour expertise, etc.

## **4.2 MESURES ET POSSIBILITES D'ACTION DES CANTONS**

Les soins de santé (et, partant, la réglementation des droits des patients dans de nombreux domaines) relèvent de la compétence des cantons. Les cantons ont également la charge de veiller que les établissements de santé observent les prescriptions applicables et, en ce qui concerne les professionnels de la santé, que ceux-ci respectent leurs obligations professionnelles.

Un rôle central revient donc aux cantons. A eux d'agir si le besoin de légiférer à leur niveau se fait sentir. Il appartiendrait au législateur cantonal lui-même de dire s'il y a effectivement lieu de codifier de manière plus précise et contraignante les devoirs de diligence (par exemple, requérir la forme écrite pour les informations données aux patients et leur consentement lorsque les mesures thérapeutiques présentent un risque accru, ce qui est précisément le cas pour les essais thérapeutiques).

Il a cependant été établi que nombre de problèmes et de carences en lien avec les thérapies expérimentales relèvent moins de la situation juridique que d'une application non systématique de droits et de devoirs reconnus (voir également à ce propos le rapport en réponse aux postulats



12.3100 Kessler, 12.3124 Gilli et 12.3207 Steiert). Ainsi, les cantons sont principalement sollicités quant à leur mission de surveillance ; ils doivent empêcher l'inobservation répétée des prescriptions mentionnées. Même si les choses sont claires sur le plan juridique, il paraît incontestable que l'information et le consentement du patient peuvent être améliorés dans la pratique clinique. Les cantons pourraient reconsidérer leur pratique de surveillance et le traitement réservé aux commentaires faits par les patients et aux remarques formulées par les organisations de patients reconnues.

#### **4.3 MESURES ET POSSIBILITES D'ACTION DES ORGANISATIONS PROFESSIONNELLES**

Le Conseil fédéral a recommandé d'accepter la motion compte tenu également du rôle joué par les organisations professionnelles. C'est à elles, en particulier, que revient la tâche de traduire des normes légales abstraites en recommandations d'action concrètes à l'intention des praticiens.

Dans l'optique de la réglementation des essais thérapeutiques, l'ASSM a adopté en 2014 la directive « Distinction entre thérapie standard et thérapie expérimentale dans le cadre individuel » (détail, voir ch. 7). Cette norme s'efforce de délimiter les thérapies expérimentales par rapport aux thérapies standard et définit des devoirs de diligence à observer dans le cadre de thérapies expérimentales (pas de décision prise par un seul médecin, justification scientifique minimale, information du patient, documentation, soins médicaux particuliers, transparence, etc.).

En plus de ce document consacré directement aux essais thérapeutiques, l'ASSM a publié un certain nombre de directives qui, vu la complexité de la thématique des essais thérapeutiques, peuvent avoir une incidence favorable sur ce sujet (p. ex. à propos de l'attitude des professionnels en matière de communication, de conflits d'intérêt, d'intégrité, etc.).

Il conviendra d'évaluer dans les années à venir dans quelle mesure tous ces documents peuvent contribuer à améliorer la situation (par leur entrée dans la jurisprudence) ou s'ils doivent être affinés sur le fond et la forme. La manière dont évolueront la médecine, les preuves factuelles, la gestion des risques, ainsi que l'association des patients à toutes les procédures médicales entreront également en considération.

Enfin, en élaborant des procédures, des directives, des formulaires et autres documents standard destinés à simplifier les demandes d'autorisation de traitement, d'autorisation d'importation, de remboursement des coûts, etc., les organisations professionnelles sont invitées à contribuer à une réduction du travail administratif. Cela se produira indéniablement en collaboration avec l'industrie, les assurances maladie et les autorités habilitées à délivrer des autorisations.

#### **4.4 MESURES ET POSSIBILITES D'ACTION DES ORGANISATIONS DE PATIENTS**

Les organisations qui s'engagent en faveur des droits des patients ou qui conseillent les personnes concernées par des maladies spécifiques (p. ex. en ce qui concerne la disponibilité de thérapies novatrices) tout en œuvrant pour la qualité des soins sont elles aussi concernées quand il s'agit d'améliorer la situation dans le domaine des essais thérapeutiques (mais non exclusivement). La revendication active, par les patients, de droits de participation dans le domaine de la médecine est une composante essentielle du développement des soins. La mise en réseau des patients par le biais d'organisations et d'associations correspondantes et l'aide que celles-ci leur apportent constituent un élément important (voir également à ce propos le rapport en réponse aux postulats 12.3100 Kessler, 12.3124 Gilli et 12.3207 Steiert).

## 5 CONCLUSION

On peut donc tirer les conclusions suivantes :

- Les « essais thérapeutiques » ne représentent pas un domaine de la médecine qu'on puisse délimiter. Il n'existe pas de consensus national ou international suffisant qui permette d'établir une distinction claire entre les traitements certifiés et les traitements expérimentaux.
- Ainsi, les mesures d'optimisation des soins dans le cadre des « essais thérapeutiques » ne sont pas fondamentalement différentes des mesures d'optimisation des soins en général.
- De nombreuses mesures prises par la Confédération contribuent donc déjà à répondre à la demande formulée dans la motion. Actuellement, de nouvelles mesures ne s'imposent pas à ce niveau.
- Ce sont les cantons ainsi que les organisations des professionnels de la médecine qui sont appelés à examiner si des améliorations s'imposent et, le cas échéant, à édicter des lois ou des directives ainsi qu'à optimiser la surveillance et donc l'exécution des textes existants.

## 6 OBJECTIFS POURSUIVIS PAR LA MOTION

Objectif poursuivi par la motion	Solution préconisée
<p><b>Objectif principal :</b>            Proscrire les essais thérapeutiques préjudiciables au patient et qui sont effectués sans que ce dernier ait été informé et sans qu'il ait donné son consentement.</p>	<p>Les droits des patients exigent qu'un traitement respecte l'état des sciences médicales et subordonnent sa mise en œuvre au consentement de la personne qui aura été dûment informée. La directive de l'ASSM « Distinction entre thérapie standard et thérapie expérimentale dans le cadre individuel » (en vigueur depuis 2014, voir annexe) concrétise ces exigences légales et demande une justification scientifique plausible pour tout essai thérapeutique. Elle prévoit par ailleurs une information circonstanciée des patients, une documentation correspondante et leur consentement.</p>
<p>a. clarifier la distinction entre recherche et essais thérapeutiques et, par conséquent, entre les études correspondantes ;</p>	<p>La distinction entre la recherche et les thérapies expérimentales est réglée sur le plan juridique. Le problème majeur est la délimitation entre les thérapies standard et expérimentales. Jusqu'à nouvel avis, il faut laisser aux milieux scientifiques (ASSM) le soin de définir les thérapies expérimentales.</p>
<p>b. permettre la réalisation d'essais thérapeutiques de médicaments pas encore autorisés en Suisse sur des personnes gravement malades sans devoir suivre des procédures de demande fastidieuses et bureaucratiques, et faire en sorte que la prise en charge des coûts par les caisses-maladie (le cas échéant à certaines conditions) ne pose pas de difficultés ;</p>	<p>La révision de la LPTh porte sur l'utilisation des médicaments non autorisés sur le marché (voir art. 9a P-LPTh), afin de faciliter et de standardiser les modalités d'accès.</p> <p>Les organisations professionnelles sont invitées à élaborer et introduire des formulaires standard à l'intention des médecins traitants ; ces formulaires couvrent toutes les procédures administratives et sont créés en collaboration avec Swissmedic, l'industrie et les assurances.</p> <p>Toutes les questions relatives aux coûts et à leur remboursement sont discutées dans le cadre de l'évaluation en cours et d'une éventuelle modification de l'art. 71a et b OAMal.)</p>

Objectif poursuivi par la motion	Solution préconisée
c. prévoir une réglementation qui permette de réaliser les essais thérapeutiques de manière efficace, adéquate et transparente, dans le respect des conventions internationales ;	<p>La législation sur les produits thérapeutiques réglemente la possibilité d'une imbrication internationale (p. ex. importation de nouvelles substances actives).</p> <p>La directive de l'ASSM « Distinction entre thérapie standard et thérapie expérimentale dans le cadre individuel » réglemente les thérapies expérimentales. Cette norme a notamment pour objectifs d'énoncer des prescriptions claires, de veiller à une application correcte des dispositions pour assurer une meilleure efficacité et de publier les résultats des essais dans l'optique d'une plus grande transparence.</p>
d. lever les obstacles que pourraient constituer les démarches administratives, les assurances et les coûts de diagnostic ;	<p>Les organisations professionnelles sont invitées à élaborer et introduire des formulaires standard à l'intention des médecins traitants ; ces formulaires couvrent toutes les procédures administratives et sont créés en collaboration avec Swissmedic, l'industrie et les assurances.</p> <p>Les essais thérapeutiques relèvent des procédures médicales générales et bénéficient, en principe, de la même prise en charge par les assurances que lesdites procédures.</p> <p>Aussi les mesures diagnostiques sont-elles à la charge des structures financières usuelles dans le domaine de la santé.</p>
e. prévoir une procédure de prise de décision efficace et adaptée aux risques ;	<p>La directive de l'ASSM « Distinction entre thérapie standard et thérapie expérimentale dans le cadre individuel » renferme des règles professionnelles relatives à la justification scientifique d'une thérapie expérimentale et à son appréciation conjointe par plusieurs professionnels (examen par des pairs). L'organisation de ces procédures incombe aux fournisseurs de prestations ; ils veillent l'efficacité des mesures.</p>
f. déterminer l'importance d'un deuxième avis pour éviter toute incertitude et ambiguïté avant une intervention particulièrement lourde ;	<p>La directive de l'ASSM « Distinction entre thérapie standard et thérapie expérimentale dans le cadre individuel » demande que les décisions d'essais thérapeutiques ne soient jamais prises par un seul professionnel. A l'instar des prescriptions régissant les droits des patients, ces décisions requièrent que les patients soient dûment informés de l'essai thérapeutique prévu, de ses conséquences éventuelles et des autres possibilités de traitement envisageables. Le texte de la motion précise à</p>

Objectif poursuivi par la motion	Solution préconisée
	juste titre que cette exigence vaut par principe pour toutes les interventions particulièrement lourdes.
g. permettre que les essais thérapeutiques réalisés sur des personnes gravement malades dans le cadre d'études cliniques fassent l'objet d'une procédure d'autorisation accélérée, vu leur caractère urgent.	La révision de la LPTh traite de l'administration de médicaments expérimentaux en dehors d'essais cliniques (voir art. 9b P-LPTh) avec, pour objectif, de faciliter et standardiser l'accès à ces produits. Le détail de la procédure d'autorisation devra être codifié dans le cadre de la modification des ordonnances correspondantes, une fois la révision de la LPTh achevée.

## 7 DIRECTIVE DE L'ASSM SUR LES THERAPIES STANDARD ET EXPERIMENTALES

Lors des débats sur la loi relative à la recherche sur l'être humain, une réglementation légale sur les essais thérapeutiques avait été réclamée de divers côtés. L'Académie suisse des sciences médicales (ASSM) avait alors proposé d'édicter une réglementation professionnelle sous forme de directive. Un grand nombre de spécialistes et groupes d'intérêt ont participé pendant plusieurs années à l'élaboration de cette directive, soit directement dans la commission de rédaction, soit lors d'auditions et de consultations publiques. En mai 2014, l'ASSM a finalement adopté sa directive médico-éthique « Distinction entre thérapie standard et thérapie expérimentale dans le cadre individuel ».

La nouvelle réglementation aborde notamment les questions suivantes :

- *Champ d'application (critères de délimitation) :*

La directive commence par définir les thérapies standard qui, à la différence des thérapies expérimentales, reposent sur des recommandations professionnelles valables. Il s'ensuit que toutes les recommandations existantes sont reconnues, indépendamment de leur qualité. En l'absence de recommandations, la directive accepte aussi comme critère de définition d'une thérapie standard « la pratique générale d'experts reconnus ». Mais comme ce critère est absent du point 2.2 de la directive, où sont discutés divers critères entrant en ligne de compte, on n'en sait pas davantage. De manière générale, les avis d'experts sont considérés comme le niveau le plus bas d'évidence.

Lorsque l'amélioration graduelle de procédés thérapeutiques ou diagnostiques s'inscrit dans des projets destinés à augmenter la qualité, la directive ne la considère pas non plus comme thérapie expérimentale, tant qu'elle ne comporte pas de nouvelles étapes qualitatives revêtant un caractère expérimental. Toutefois, la notion de « nouvelles étapes qualitatives » n'est pas explicitée davantage.

- *Devoirs de diligence :*

La directive précise tout d'abord :

« En fonction des risques encourus, les traitements expérimentaux sont liés à des devoirs de diligence plus rigoureux. Lorsqu'il s'agit de thérapies qui, à défaut de preuves de leur efficacité, ne peuvent pas être reconnues comme standard, mais dont l'application de longue date permet d'évaluer le risque comme minimal, il importe de vérifier au minimum si l'introduction de cette thérapie ne prive pas la patiente d'une thérapie standard efficace. »

Partant, les devoirs concrets incombant aux médecins, au cas où une thérapie aurait été classifiée expérimentale, dépendent du risque à attendre.

Toute une série de devoirs de diligence sont encore mentionnés :

- Si une thérapie expérimentale est envisagée, il faut en comparer le profil risques/utilité avec celui du traitement standard correspondant, et en documenter le résultat. Le choix du traitement doit reposer sur la perspective fondée d'une guérison, d'une amélioration, d'un soulagement ou d'une prévention.
- S'il n'existe pas de thérapie standard, le traitement expérimental doit être comparé à une abstention thérapeutique.
- Le praticien doit vérifier s'il maîtrise suffisamment le procédé, ou si le patient doit être transféré dans une autre institution qui possède l'expérience requise.
- Avant l'introduction d'une thérapie expérimentale, une expertise interdisciplinaire sera sollicitée ; le résultat sera documenté.
- La thérapie doit être interrompue lorsqu'elle s'avère néfaste. D'où la nécessité d'une surveillance sans faille et de l'adoption de mesures de suivi.
- Les expériences acquises grâce à une thérapie expérimentale seront publiées dans la mesure du possible. Si des traitements expérimentaux sont systématiquement appliqués à plusieurs patients, ils seront réalisés comme projets de recherche au sens de la LRH.
- En outre, la teneur de l'information due aux patients sur la thérapie expérimentale sera précisée.

On voit que les devoirs de diligence mentionnés dans la directive relative aux thérapies expérimentales comprennent aussi bien des obligations particulières, se rapportant aux thérapies expérimentales, que d'autres plus générales, juridiquement incontestées, à respecter lors de tout traitement médical.

## 8 ANNEXE

### 8.1 PERSONNES INTERVIEWEES

<b>Prof. Reinhard Dummer</b>	Professeur, Clinique de dermatologie - Hôpital universitaire de Zurich (USZ)
<b>Dr. Esa Heinonen</b>	Chef du secteur Mise sur le marché – Membre de la direction de Swissmedic
<b>Walter Hölzle</b>	Président de l'Association des entreprises pharmaceutiques en Suisse (VIPS)
<b>Edith Hufschmid Thurnherr</b>	Membre du comité de l'Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux (GSASA)
<b>Margrit Kessler</b>	Présidente de la Fondation Organisation des patients OSP
<b>Prof. Christian Kind</b>	Président de la Commission Centrale d'Ethique (CCE) de l'ASSM, professeur, Ostschweizer Kinderspital et membre de la Commission Essais thérapeutiques de l'ASSM
<b>Dr. Chung-Yol Lee</b>	Président de l'Association des médecins cantonaux de Suisse (AMCS)
<b>Dr. Jürg Nadig</b>	Médecin libéral (oncologie) et président de la Société Suisse d'Oncologie Médicale
<b>Dr. Henry Perschak</b>	Responsable de l'Institut de médecine interne générale, Clinique Hirslanden
<b>Lic. iur. Michelle Salathé</b>	Secrétaire générale adjointe de l'ASSM et membre de la Commission Essais thérapeutiques de l'ASSM
<b>Prof. Daniel Schwappach</b>	Directeur scientifique de la Fondation pour la sécurité des patients Suisse
<b>Prof. Roger Stupp</b>	Président de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) et directeur du Département d'oncologie, Hôpital universitaire de Zurich (USZ)
<b>Prof. Thomas Feeley et Dr. Ron Walters</b>	Head of Institute for Cancer Care Innovation and Associate Vice President of Medical Operations and Informatics at MD Anderson Cancer Center, USA
<b>Dr. Françoise Meunier et Dr. Denise Lacombe</b>	Director and Director HQ of European Organization for Cancer Research and Treatment, Belgique



<b>PD Dr. Detleff Niese</b>	Former Head External Affairs Global Development, Novartis Pharma
<b>Dr. Sanjay Popat</b>	Consultant Thoracic Medical Oncologist at the Royal Marsden Hospital and Honorary Clinical Senior Lecturer in the Molecular Genetics and Genomics Group at the National Heart and Lung Institute, UK
<b>Prof. Georg Von Krogh</b>	Specialist in Knowledge Management, Professor and Chair of Strategic Management and Innovation, EPFZ Zurich

## 8.2 INTERFACES VERS SANTE2020

De nombreux projet de l'*Agenda 2020* traitent directement ou indirectement de la problématique des thérapies expérimentales. Les objectifs de la motion rejoignent donc en grande partie les priorités fixées par le Conseil fédéral, plus particulièrement en ce qui concerne les projets suivants (marqués en vert) :

Domaine d'action n° 1 : Garantir la qualité de la vie

<i>Objectif 1.1 Promouvoir une offre de soins moderne</i>	
111.1 « Promotion des soins coordonnés »	
111.2 « Stratégie en matière de soins palliatifs »	
111.3 « Stratégie nationale en matière de démence 2014-2017 »	
111.4 « Stratégie nationale contre le cancer 2014-2017 »	
113.1 « Loi sur l'enregistrement des maladies oncologiques »	
113.2 « Recherche sur les services de santé »	
113.3 « Loi relative à la recherche sur l'être humain »	
<i>Objectif 1.2 Compléter la protection de la santé</i>	
<i>Objectif 1.3 Renforcer la promotion de la santé et la prévention des maladies</i>	

Domaine d'action n° 2 : Renforcer l'égalité des chances et la responsabilité individuelle

<i>Objectif 2.1 Renforcer l'égalité en matière de financement et l'accès aux soins</i>	
211.1 « Renforcer la compensation des risques »	
212.1 « Médicaments à usage pédiatrique »	
212.2 « Santé des enfants et des jeunes »	

212.3 « Programme national Migration et santé »	
213.1 « Exonération des primes pour les enfants des familles à faibles revenus »	
212.4 « Elaboration de bases pour réduire les inégalités en matière de santé »	
<i>Objectif 2.2 Maintenir la santé à un niveau abordable en accroissant l'efficacité</i>	
221.1 « Mise en place des mesures médicaments 2009-2013 »	
221.2 « Examen et élaboration de nouvelles mesures dans le domaine des médicaments »	
221.3 « La part relative à la distribution des médicaments »	
222.1 « Renforcement des indemnités forfaitaires par rapport aux tarifs à la prestation »	
222.2 « Transformation de la liste des analyses »	
222.3 « Révision LiMA »	
223.1 « Concentration de la médecine hautement spécialisée »	
<i>Objectif 2.3 Renforcer les droits des patients et des assurés</i>	
231.1 « Implication des patients et des assurés dans la politique de la santé	
232.1 « Renforcement des compétences en matière de santé »	
233.1 « Respect accru des droit des patients »	
(Postulats 12.3100 Kessler, 12.3124 Gilli et 12.3207 Steiert)	

### Domaine d'action n° 3 : Garantir et renforcer la qualité des soins

<i>Objectif 3.1 Promouvoir la qualité des prestations et des soins</i>	
311.1 « Mise en œuvre de la stratégie de qualité »	
311.2 « Développement et publication d'indicateurs sur le système de l'assurance-maladie »	
312.1 « Programme HTA »	
313.1 « Plan d'action plus d'organes pour des transplantations »	
<i>Objectif 3.2 Renforcer l'utilisation des instruments de la cybersanté</i>	
322.1 « Loi fédérale sur le dossier électronique du patient »	
323.1 « Soutenir, sur le plan numérique, les processus de traitement et de soins »	
<i>Objectif 3.3 Disposer de davantage de personnel soignant bien formé</i>	
331.1 « Augmenter le nombre de diplômés en médecine humaine »	
331.2 « Plate-forme avenir de la formation médicale »	
331.3 « Extension et utilisation du registre des formations médicales »	
331.4 « Masterplan formation aux professions des soins SBF 2010-2015 »	

332.1	« Masterplan relatif à la médecine de famille et à la médecine de base »	
332.2	« Place des pharmacies dans les soins de base »	
333.1	« Loi fédérale sur les professions de la santé »	

Domaine d'action n° 4: Garantir la transparence, améliorer le pilotage et la coordination

<i>Objectif 1 4.1 Simplifier le système et assurer la transparence</i>		
411.1	« Loi sur la surveillance de l'assurance-maladie »	
412.1	« Statistiques de l'assurance-maladie basées sur des données individuelles anonymisées »	
412.2	« Publication par le Conseil fédéral des comparaisons entre établissements »	
412.3	« Lancer et mettre en œuvre le projet de statistique MARS »	
412.4	« Renforcement de l'analyse des données sur la politique de la santé »	
413.2	« Réduire le nombre de régions de primes »	
<i>Objectif 4.2 Améliorer le pilotage de la politique de la santé</i>		
421.1	« Dialogue politique nationale suisse de la santé »	
421.2	« Articles constitutionnels relatifs à la santé »	
422.1	« Gestion stratégique de l'admission »	
422.2	« Financement uniforme des prestations hospitalières et ambulatoires »	
423.1	« Mise en œuvre de la compétence subsidiaire »	
<i>Objectif 4.3 Renforcer l'ancrage international</i>		
431.1	« Accord sur la santé publique »	
431.2	« Modification de la LAMal dans le domaine de l'UE »	
432.1	« Politique extérieure suisse en matière de santé »	
432.2	« Country Cooperation Strategy CH-WHO »	
433.1	« Comparaisons et collaboration avec des pays similaires »	

### 8.3 REMARQUES COMPLEMENTAIRES

1. Dans les deux cas (« Zürcher Fall » ; ATF 134 IV 175 et « Basler Fall » ; ATF 6B.40/2008), la question était essentiellement de savoir dans quelle mesure le médecin traitant pouvait partir du principe qu'il administrerait un traitement standard. Le cas échéant, il pouvait être déchargé de son obligation de remplir des devoirs particuliers de diligence.  
Dans l'affaire zurichoise, l'autorisation délivrée par une autorité cantonale, les essais cliniques effectués à l'étranger et le recours à la méthode douteuse pour traiter des maladies

comparables ont conduit le Tribunal fédéral à confirmer le classement du traitement dans la catégorie des traitements standard et à rejeter les exigences particulières de diligence requises de la part du médecin dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Dans l'autre affaire (« Basler Fall »), le Tribunal fédéral s'est prononcé en 2008 sur une question qui relevait du droit pénal, à savoir dans quelle mesure un médecin, en administrant un médicament non autorisé en Suisse dans le cadre d'un traitement non considéré comme standard avait mis en danger la vie et la santé de sa patiente au sens de l'art. 127 CP. Dans ses considérants, le Tribunal a relevé en particulier que l'oncologue avait agi dans l'intérêt de sa patiente et que celui-ci avait estimé avoir trouvé une solution au moins équivalente au traitement standard. Au demeurant, l'approche thérapeutique avait été jugée intéressante par ses pairs et Swissmedic, l'Institut suisse des produits thérapeutiques, lui avait accordé une autorisation au titre d'usage compassionnel. Le Tribunal fédéral a néanmoins reconnu que l'oncologue avait agi avec légèreté puisque sa conviction quant à l'efficacité du traitement, par comparaison avec le traitement standard, ne se fondait pas sur des connaissances étayées scientifiquement, mais que ce fait n'était pas suffisant pour retenir une infraction à l'art. 127 CP.

L'information selon laquelle ces arrêtés ont été rendus dans le cadre d'une procédure pénale est importante. Un acquittement complet ou partiel signifie uniquement – mais c'est déjà cela – que l'infraction visée (art. 117 et 127 CP) n'a pas pu être établie. Ces décisions rendues par une juridiction pénale, comme d'autres jugements rendus par des tribunaux dans des affaires de responsabilité civile impliquant des médecins, mettent en évidence le poids accordé aux conclusions d'experts en médecine, en particulier lorsqu'ils exercent leur fonction dans le cadre d'une sur-expertise. Leur avis est déterminant quant à la question de savoir si un médecin a respecté son devoir de diligence.

2. Présenter une synthèse des travaux de recherche et des recommandations de traitement peut prendre plusieurs années et aboutir à un dossier de plusieurs centaines de pages (voir p. ex. [www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de)). En particulier lorsque la présentation se conforme à des normes internationales (p.ex. AGREE; [www.agreetrust.org](http://www.agreetrust.org)) qui posent des exigences en matière de composition des groupes de travail, de documentation, de transparence, etc. Une présentation qui ne respecte pas ces normes a tôt fait d'être considérée comme biaisée et n'est dès lors plus guère utilisable.

Les recommandations controversées dont font l'objet le dépistage du cancer du sein par mammographie ou les tests PSA illustrent bien les conséquences de cette problématique.

3. Les données relatives à la fréquence d'utilisation de médicaments non autorisés (compassionate use) ou d'utilisation hors indication (off-label use) sont rares.

#### *Off-label use*

On estime que dans 20 à 60 % des cas des médicaments sont utilisés en dehors de l'indication autorisée (selon la spécialité médicale, le pays, le groupe de patients, etc.). Une étude nationale réalisée aux Etats-Unis auprès de médecins libéraux a révélé que dans les soins de base, 21 % des médicaments avaient été prescrits hors indication (Radley, DC., Finkelstein, SN., Stafford, RS.: Off-label prescribing among office-based physicians. Arch Intern Med., 2006, 166(9):1021-6). La prévalence la plus élevée d'une utilisation off-label concernait les maladies cardiovasculaires et l'épilepsie (46 %). L'étude n'incluait pas les médicaments à usage pédiatrique ou oncologique.

Les études de prévalence sont fréquemment axées sur quelques domaines de la médecine dans lesquels les prescriptions hors indication ont une importance particulière, comme la pédiatrie, l'oncologie, la psychiatrie ou le traitement de maladies rares. Certaines sources indiquent que les prescriptions off-label atteignent 60 % en oncologie et même jusqu'à 90 % en oncologie pédiatrique (ASSM : Essais thérapeutiques – Faits et arguments ; Factsheet de l'ASSM à l'attention de la CSCE du Conseil national, 29 septembre 2010).

En Suisse, environ 25 % des traitements pédiatriques s'effectuent en dehors de l'indication prévue (Di Paolo, E. et al. (2006). *Unlicensed and Off-label drug Use in a Swiss paediatric university hospital. Swiss Med Wkly* 2006; 136: 218–222).

#### *Compassionate use*

La fréquence à laquelle des médicaments expérimentaux sont administrés à titre compassionnel est encore plus discrète. Les données à ce sujet sont très rares de manière générale. Les risques, notamment, sont mal documentés (biais de déclaration, sous-déclaration). Cela peut déboucher sur une mauvaise perception des groupes de patients lorsque ceux-ci placent de grands espoirs dans l'accès rapide à des substances encore en cours d'évaluation.

En oncologie, on peut avancer les estimations suivantes en ce qui concerne la Suisse :

- enfants : environ 25 % de l'ensemble des traitements
- adultes : environ 10 à 30 % de l'ensemble des traitements.

(Source : entretien avec le prof. Stupp, Hôpital universitaire de Zurich).

Au final, il est difficile de chiffrer l'importance des thérapies expérimentales dans le système de santé. Selon la définition retenue, cette pratique devrait être fréquente, dans certains domaines de la médecine tout au moins. Une amélioration de l'état des données serait hautement souhaitable.

4. Le Centre Cochrane allemand propose, p. ex., le classement suivant en ce qui concerne les types de preuve :

Niveau	Type de preuve
Ia	Au moins une revue sur la base d'études randomisées (RCT) ayant fait l'objet d'un contrôle méthodologique rigoureux
Ib	Au moins une RCT de taille suffisante et présentant une méthodologie de qualité
IIa	Au moins une étude de qualité sans randomisation
IIb	Au moins une étude de qualité d'un autre type d'études quasi expérimentales
III	Plus d'une étude non expérimentale présentant une méthodologie de qualité
IV	Avis et convictions d'autorités réputées (expérience clinique) ; commissions d'experts : études descriptives

Extrait de Agency for Health Care Policy and Research, Department of Health and Human Services. *Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Clinical practice guideline no. 1.* AHCPH Publication 92–0032. Rockville, MD, USA: AHCPH, 1992; 100 – 107.

(Source : <http://www.cochrane.de/evidenz-empfehlung> 11.05.2015)