

Olivier Guillod / Dominique Sprumont (Eds)

Le droit de la santé en mouvement

20^e Journée de droit de la santé
20 septembre 2013

Institut de droit de la santé (IDS)
Université de Neuchâtel

Colloquium

Editions Weblaw, Bern 2014

sich bringen, besser Rechnung tragen und damit auch verdeutlichen, dass Arztstrafverfahren mit herkömmlichen Delikten gegen Leib und Leben wenig gemeinsam haben.

Unter dem Aspekt des erhöhten Strafbarkeitsrisikos, dem sich die Ärzteschaft ausgesetzt sieht, kann eine erhöhte Angst vor Strafverfolgung dazu führen, dass die Ärzte statt eine Behandlung am Patientenwohl und an der eigentlichen Zweckmässigkeit auszurichten, dazu übergehen, sich vor möglichen juristischen Folgen zu schützen.⁷³ Insbesondere in Amerika ist dieses Phänomen unter der Bezeichnung „defensive medicine“ bekannt.⁷⁴

Die Entwicklungen in der Medizin schreiten schnell voran und Behandlungsmethoden sowie Perfektionierung der Medizintechnik erhöhen die Ansprüche der Patienten, lassen aber auch risikoreichere Eingriffe zu. Je höher das Risiko, desto mehr Misserfolge können erwartet werden. Dies ist eine Schattenseite des medizinischen Fortschritts, die mit der Erhöhung des medizinischen Standards einhergeht und gleichzeitig ein grösseres Strafbarkeitsrisiko für den Arzt mit sich bringt.⁷⁵

Die Technisierung und Spezialisierung der Ärzteschaft verlangt nach neuen Organisationsformen der spitalinternen Abläufe. Die Folge ist eine wachsende Arbeitsteilung und eine stärkere Zusammenarbeit von Ärzten und Pflegepersonal. Planung, Kontrolle und Koordination werden komplizierter und umfangreicher und daher anfälliger für Fehler.⁷⁶ Fehlervermeidungssysteme, wie CIRS⁷⁷ und ähnliche weitere Einrichtungen, können hier helfen, eine Kultur zu etablieren, die Fehler nicht verschweigt, sondern aus ihnen lernt.

⁷³ ULSENHEIMER KLAUS, Arztstrafrecht in der Praxis, 4. Auflage, Heidelberg/München/Landsberg/Berlin 2008, Rn 10 m.w.H.

⁷⁴ STUDDERT DAVID et al., Defensive Medicine Among High-Risk Specialist Physicians in a Volatile Malpractice Environment, Jama, 2005, Vol. 293/21, 2609 ff. 2609.

⁷⁵ Ulsenheimer, Rn 4; Brunner Andreas, Der fehlerhaft behandelnde Arzt in den Mühlen der Justiz – auch eine Illusion?, in: Blocher Felix/Donatsch Andreas/Hubschmid Volz Annemarie (Hrsg.), Strafrecht und Medizin, 39 ff., 60.

⁷⁶ ULSENHEIMER, Rn 4.

⁷⁷ Critical Incident Reporting System, <http://www.usz.ch/UEberUns/Zahlen_und_Fakten/Jahresberichte/QM/Seiten/IB008Qualitaetsbericht.aspx> besucht am 5. Juli 2013.

VINGT ANS DÉJÀ... POINT DE VUE RÉTRO-PROSPECTIF SUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Valérie Junod

Professeure à la Faculté des Hautes études commerciales (HEC) de l'Université de Lausanne et à la Faculté de droit de l'Université de Genève
valerie.junod@umil.ch

Sommaire

- 1 Les chiffres : que s'est-il passé en vingt ans ? 138
- 2 Essais cliniques : quelle évolution sur 20 ans ? 144
- 3 Informatique et Internet : *quo vadis* ? 150
- 4 Produits-frontières : comment trancher ? 153
- 5 Conclusion 155

En vingt ans, le secteur pharmaceutique s'est transformé. Et heureusement plutôt pour le mieux. Ces changements ne se sont pas fait sans friction, mais les acteurs impliqués ont su surmonter les obstacles. La mue n'est évidemment pas achevée, mais la direction empruntée autorise un certain optimisme. Retracer ces vingt ans, date par date, événement par événement, serait tant impossible dans le cadre imparti que peu intéressant pour le lecteur. C'est pourquoi notre approche se concentre sur quelques grands débats et controverses. Le premier chapitre fournit une introduction en

C'est ainsi que les dépenses globales de santé sont passées de 30 milliards en 1993³ à plus de 64 milliards en 2011⁴. Une facture presque multipliée par trois. Heureusement le produit intérieur brut (PIB) a suivi une courbe similaire, puisque les dépenses de la santé qui absorbaient 9% du PIB en représentent aujourd'hui 11%⁵. Ce pourcentage place la Suisse en tête du classement international, devancée par des pays comme les Etats-Unis⁶. Cependant, si la Suisse suit la tendance escomptée pour les Etats-Unis, la part des dépenses de santé en 2033 pourrait encore augmenter et dépasser les 20% du PIB⁷.

Sur ces 63 milliards, les médicaments ne pèsent pas si lourds. En prix publics (prix versés par les patients, y compris les taxes), on évalue la dépense à CHF 7 milliards⁸.

³ Voir le tableau de l'OFS, Coût du système de santé depuis 1960, depuis la page http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fr/index/themen/14/01/new/nip_detail.html?gnpID=2 013-514.

⁴ "Selon les chiffres provisoires de l'Office fédéral de la statistique (OFS), les dépenses de santé se sont élevées à CHF 64,6 milliards en 2011, ce qui représente CHF 680.- par personne et par mois." Communiqué de presse de l'OFS du 23 avril 2013, intitulé Coût et financement du système de santé en 2011.

⁵ Cf. OFS, Coût du système de santé depuis 1960, déjà cité *supra*.

⁶ En 2010, Interpharma a placé la Suisse en 5^{ème} position ; cf. Interpharma, Santé publique en Suisse 2013, p. 52. L'OFS la place en 6^{ème} position ; En 2010, Interpharma a placé la Suisse en 5^{ème} position ; cf. Interpharma, Santé publique en Suisse 2013, p. 52. L'OFS la place en 6^{ème} position ; Part des dépenses de santé par rapport au produit intérieur brut dans différents pays de l'OCDE en 2011, à http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fr/index/themen/14/05/blank/key/internationaler_vergleich.html.

⁷ "Health care expenditures in the United States are currently about 18 percent of GDP, and this share is projected to rise sharply. If health care costs continue to grow at historical rates, the share of GDP devoted to health care in the United States is projected to reach 34 percent by 2040." U.S. White House, The Economic Case for Health Care Reform, <http://www.whitehouse.gov/administration/eop/cea/TheEconomicCaseforHealthCareReform>. "According to the White House: "Virtually all analysts agree that without major reform, health care's share of GDP will continue to rise rapidly." The health share is projected to rise to 28 percent in 2030 and to 34 percent in 2040. In 2009, health care expenditures are expected to be approximately 18 percent of GDP." U.S. Senate, Soaring Health Care Costs are Unsustainable for Families and Individuals, Businesses, and All Levels of Government, <http://www.dpc.senate.gov/docs/sr-111-1-82.html>.

⁸ Plus précisément, selon les chiffres de l'OFS, les dépenses pour les médicaments (aussi bien ceux remis par les pharmacies que par les médecins dispensants) s'élèvent à près de

chiffres montrant l'évolution des performances et soulignant les défis à venir. Le second chapitre se penche sur l'essai clinique, à la base-même du système d'enregistrement des médicaments, si ce n'est à celle du secteur pharmaceutique dans son entier. Le troisième chapitre passe en revue les mutations apportées par l'informatique, y compris Internet. Le quatrième chapitre évoque les produits-frontière, ceux qu'il est délicat d'appréhender comme des médicaments classiques. Ce choix subjectif de quatre chapitres est bien entendu réducteur, puisque quantités d'aspects, eux aussi significatifs, sont passés sous silence. Il a cependant le mérite d'une perspective diversifiée sur un secteur complexe. Le lecteur en quête d'informations plus détaillées peut se reporter sur les notes de bas de page. La conclusion anticipe ce que les vingt prochaines années pourraient apporter.

1 LES CHIFFRES : QUE S'EST-IL PASSÉ EN VINGT ANS ?

Entre 1993 et 2013, le marché pharmaceutique a connu une évolution remarquable. La croissance a été au rendez-vous¹. Elle est à saluer en ce qu'elle atteste d'un meilleur accès à une palette plus large de soins. Cependant, elle ne va pas sans poser problème, le financement de la santé étant devenu une préoccupation centrale de tous les gouvernements².

¹ Selon les chiffres d'Interpharma, la croissance du marché des médicaments (en termes de prix-fabrique, soit le prix encaissé par le fabricant) a été de 2% entre 2011 et 2012 et de 0,9% entre 2010 et 2011. Le marché du médicament en Suisse, 2013, p. 18. Entre 2003 et 2004, la croissance avait été de 4,5%. Entre 2001 et 2003, elle avait été d'environ 7% par an. Cf. les versions précédentes de cette même publication d'Interpharma. Entre 1994 et 1995, elle avait été de 4% environ. Cf. Zeggani Zahra et al., Cours d'économie nationale du prof. Lambelet, industrie pharmaceutique.

² En Suisse, le Conseil fédéral a décidé en 2011 de financer plusieurs études sur les effets de la LAMal révisée ; pour un aperçu des différentes initiatives, voir la page de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), intitulée Evaluation des effets de la révision LAMal, sous <http://www.bag.admin.ch/evaluation/01759/07350/12642/index.html?lang=fr>.

suise suive le prix étranger¹⁴. Comme tous les pays s'efforcent de diminuer leurs factures médicamenteuses, la Suisse bénéficie indirectement des mesures prises à l'étranger pour infléchir les coûts¹⁵. Bien que le système de la comparaison géographique ("reference pricing") remonte aux débuts de la LAMal, la fermeté avec laquelle il est appliqué maintenant n'a rien de commun avec les appréciations en équité pratiquées il y a 20 ans. Les réexamens aujourd'hui triennaux (et parfois plus fréquents) ont remplacé les prix gelés, tels qu'instaurés par les premières versions des ordonnances LAMal. Les économies ainsi obtenues de l'industrie pharmaceutique se chiffrent en milliards¹⁶. Si la croissance reste solide, c'est essentiellement de par l'introduction de nouveaux médicaments destinés à des maladies graves¹⁷. En effet, dans le "haut de gamme", soit les maladies mortelles comme le cancer et les maladies rares, les prix ont atteint des sommets impressionnants. Certains traitements coûtent à l'assurance des centaines de milliers de francs par an par patient – parfois pour un bénéfice jugé ténu¹⁸.

Ce n'est donc pas étonnant que le débat sur le rationnement des dépenses ait pris un tournant très médiatique précisément en lien avec les médicaments. En 2010, le Tribunal fédéral rendait le désormais célèbre arrêt Myozyme¹⁹. Il y jugeait qu'un médicament (en l'occurrence hors liste des spécialités de l'OFSP) peut être trop cher, et donc non remboursable, lorsqu'il n'apporte qu'un bénéfice réduit. Il ajoutait, dans une remarque relevant de l'*obiter dictum*, qu'une limite de 100'000 francs par année de vie

¹⁴ Dans l'OAMal : art. 65d (réexamen triennal), 65e (réexamen à l'expiration du brevet) et 65f (réexamen lors de l'extension des indications ou lors de la modification d'une limitation) OAMal ; dans l'OPAS : art. 35b (réexamen triennal) et 37b (réexamen lors de l'extension des indications).

¹⁵ Sur le système de "reference pricing" dans différents pays d'Europe, voir Kai Ruggeri & Ellen Nolte, Pharmaceutical pricing. The use of external reference pricing, Rand corporation Europe (2013).

¹⁶ Interpharma considère que les mesures introduites en 1999 (panier élargi, réexamen triennal et réexamen rétrospectif) ont généré des économies de CHF 400 millions pour 2010-2011.

¹⁷ Interpharma, Le marché du médicament 2013, p. 18.

¹⁸ V. Junod & J.-B. Wasserfallen, Le Myozyme : quoi de neuf depuis 2010 ? HAVE 2/2012, p. 177.

¹⁹ ATF 136 V 395 du 23 novembre 2010.

Les médicaments remboursés par l'assurance (hors hôpitaux en soins stationnaires) absorbent l'essentiel, soit 5 milliards (2012)⁹. Là aussi la croissance a été forte, puisque le chiffre d'affaires de l'industrie était inférieur à 2 milliards en 1993¹⁰. La part des médicaments dans les dépenses de santé reste toutefois stable, voire diminue; alors qu'elle était de 24% au début des années 60, elle avoisine les 10-12% pour la période sur laquelle nous nous penchons ici¹¹.

En effet, depuis l'entrée en vigueur de la LAMal, les pressions sur les prix des médicaments remboursés, lesquels représentent plus de 75% du marché, sont allées crescendo. Si les grandes lignes du système de fixation des prix n'ont pas été altérées, tous les affrages ont pris la direction d'une plus grande rigueur¹². Aujourd'hui, le prix-fabriqué (PF) d'un médicament original ne peut pas dépasser la moyenne des PF constatés dans six pays européens de référence¹³; ce calcul est répété régulièrement pour que le prix

⁹ 6 milliards en 2011; en 1995, le montant était de 3,6 milliards. Cf. Coûts du système de santé selon les prestations (1995-2011), accessible depuis <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fr/index/themen/14/05/blank/key/leistungserbringer.html>. Toutefois, ces montants n'incluent pas les médicaments remis directement à l'hôpital.

¹⁰ Cf. santésuisse, Médicaments : rapport sur l'analyse des marges 2013; la publication fait état d'une croissance de 7,2% par rapport à 2011. En prix-fabriqué (prix encaissé par le fabricant), les dépenses pour les médicaments à charge de l'assurance-maladie obligatoire se sont élevés à 4,15 milliards en 2012. Cf. Interpharma, Le marché du médicament 2013, p. 21.

¹¹ Il n'a pas été possible de retrouver les chiffres exacts, mais en 1995, les ventes de médicaments en drogueries et en pharmacies (incluant donc la marge pour la distribution) s'élevaient à CHF 2,7 milliards. Cf. OFS, Communiqué de presse de juillet 2000, intitulé Coûts de la santé, <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fr/index/themen/14/22/press.Document.24254.pdf>. En 1985, ces ventes étaient de CHF 1,8 milliards; cf. communiqué de presse de l'OF5 de juillet 2000, intitulé "Coûts de la santé : à nouveau en progression en 1998".

¹² Cf. Interpharma, Le marché du médicament en Suisse 2013, p. 6. Voir aussi le message du 1^{er} mars 1999 du Conseil fédéral accompagnant le projet de Loi fédérale sur les produits thérapeutiques, FF-1999 p. 3156.

¹³ Voir par ex. les modifications de l'OAMal des 26 juin 2002 (RO 2002 2129), 26 avril 2006 (RO 2006 1717), 21 novembre 2007 (RO 2007 6837), 1^{er} juillet 2009 (RO 2009 4245), 2 février 2011 (RO 2011 653), 8 mai 2013 (RO 2013 1353); les modifications de l'OPAS des 27 novembre 2000 (RO 2000 3088), 2 juillet 2002 (RO 2002 3013), 26 avril 2006 (RO 2006 1757), 9 novembre 2005 (RO 2006 23), 1^{er} juillet 2009 (RO 2009 4251), 30 juin 2010 (RO 2010 3249), 2 février 2011 (RO 2011 657), 21 mars 2012 (RO 2012 1769), 8 mai 2013 (RO 2013 1357).

¹³ Art. 65b OAMal et art. 34 et 35 OPAS.

gagnée en bonne santé semblait adéquate²⁰. Ce chiffre – lancé négligemment ? – a aussitôt déchaîné les passions²¹. Les critiques ont fusé sur une médecine étatique devenue commerciale, égoïste, malsaine, à deux vitesses. Cet arrêt est cependant resté sans suite, puisque les milieux politiques ne veulent prendre le risque d'entamer de front un débat de fond sur les coûts de la santé. L'échec de plusieurs révisions de la LAMal a laissé un goût amer et les politiciens ont retenu la leçon²².

Il n'en demeure pas moins qu'avec le vieillissement inéluctable de la population le problème des coûts de la santé ne peut être entièrement éludé. Les patients en Suisse bénéficient d'un éventail inégalé de médicaments. Mais les fruits faciles de la recherche pharmaceutique ("*low-hanging fruits*") ont déjà été récoltés²³. A l'avenir, les améliorations thérapeutiques ne s'adresseront qu'à des segments de niche – ou alors il s'agira de prolonger de quelques semaines ou mois une situation désespérée. Or, on l'a vu, il s'agit du segment du marché le plus coûteux (au prix public d'un traitement, et non pas en volume).

20 "Unverhältnismässig bzw. unwirtschaftlich sind Kosten, die vier- bis fünfmal höher sind als diejenigen im Pflegeheim und absolut über CHF. 100'000.- pro Jahr betragen. In SVR 2009 KV Nr. 1 S. 1, 9C_56/2008 ging es um eine Therapie, die im Einzelfall CHF 50'000.- bis CHF 70'000.- kostete; unter Berücksichtigung der Behandlungswirksamkeit (Number Needed to Treat [NNT]) errechnete das Bundesgericht, dass zwischen CHF 1,85 und 3,85 Mio. ausgegeben werden müssten, um ein Menschenleben zu retten, was als schlechtes Kosten-/Wirksamkeitsverhältnis betrachtet wurde. Selbst bei besserem Kosten-/Nutzen-Verhältnis scheine die Bejahung eines hohen therapeutischen Nutzens fraglich. Diese Betrachtungsweise stimmt überein mit in anderen Ländern verwendeten Kosten-Nutzen-Betrachtungen, wobei die Verhältnismässigkeit anhand des Aufwands pro gerettetes Menschenlebensjahr, allenfalls qualitätskorrigiert (QALYs [quality adjusted life years] oder ähnliche Konzepte), beurteilt wird. In verschiedenen gesundheitsökonomischen Ansätzen werden Beträge in der Grössenordnung von maximal ca. CHF 100'000.- pro gerettetes Menschenlebensjahr noch als angemessen betrachtet. Das stimmt in der Grössenordnung überein mit den für Therapien in der Schweiz üblicherweise maximal aufgewendeten Kosten." ATF 136 V 395, consid. 7.6.2 et 7.6.3.

21 Pour une bibliographie des contributions relatives à l'arrêt Myozyme, voir Hardy Landolt, *Bedeutung des Myozyme-Entscheidens für das Haftpflicht- und Versicherungsrecht*, HAVE 2/2013, p. 163, notes 1 et 2.

22 En décembre 2003, la 2^{ème} révision LAMal (FF 2001 693) échouait devant le Conseil national. En juin 2012, la modification de la LAMal sur les réseaux de soins a été refusée par le peuple.

23 Voir par ex. McKinsey perspectives on drug and device R&D 2012, *Escaping the sword of Damocles: Toward a new future for pharmaceutical R&D*.

L'industrie est bien consciente que son modèle d'affaires est fragile. La rentabilité du segment "blockbuster" (médicament au chiffre d'affaires de plus d'un milliard) – historiquement le segment phare – est précaire pour plusieurs raisons :

- Les génériques exercent une concurrence de plus en plus féroce, notamment par leurs attaques devant les tribunaux pour nullité des brevets²⁴.
- Les biosimilaires (l'équivalent quasi-générique d'un médicament biotechnologique) vont progressivement pénétrer le marché des biotechs, anciennement à l'abri de la concurrence²⁵.
- Les pressions gouvernementales sur les prix vont croissantes et la conjoncture économique mondiale ne laisse anticiper aucune modération²⁶.

L'industrie tente donc de réinventer son modèle d'affaires en s'intéressant justement à ces segments de niche. La biotechnologie est perçue comme la voie salvatrice²⁷; l'investissement croît dans la médecine personnalisée fondée sur la génétique²⁸. Les multinationales rachètent les petites "biotechs"; les années 1990 et 2000 ont ainsi connu une vague saisissante de fusions-acquisitions, y compris entre géants du secteur²⁹.

24 Cf. par ex. C. Scott Hemphill & Bhaven N. Sampat *When Do Generics Challenge Drug Patents ?* 8(4) *Journal of Empirical Legal Studies* p. 613, 2011. Le marché global des génériques a déjà dépassé les US\$ 100 milliards. Cf. IMAP, *Pharmaceuticals & Biotech Industry Global Report*, 2011.

25 Voir en Suisse les instructions de Swisdsmedic de 2008 sur les biosimilaires : Instructions relatives à l'autorisation de médicaments biosimilaires. Pour des données chiffrées sur la taille de ce marché, cf. IMS Health, *Biosimilar accessible market : Size and biosimilar penetration Prepared for EFPIA-EGA-Europabio*, (avril 2012).

26 Voir par ex. en Suisse Communiqué de presse du 12 avril 2013 du Département fédéral de l'intérieur, *Prix des médicaments : le DFI et la branche pharmaceutique se mettent d'accord ; l'article de Willy Boder*, *Le prix des médicaments va baisser de 6% par an*, *Le Temps* du 22 mars 2012.

27 Sur les promesses et les défis de ce secteur, voir par ex. Ernst & Young, *Beyond borders, Matters of evidence*, *Biotechnology Industry Report 2013*.

28 Cf. par ex. McKinsey, *Personalized medicine – the path forward* (2013).

29 Pour un aperçu des transactions récentes, voir IMAP *Industry Report*, *Global Pharma & Biotech M&A Report*, 2012.

Dans ce climat difficile, et malgré le départ douloureux de Serono, la Suisse tire son épingle du jeu. Novartis et Roche se talonnent dans les sommets du classement mondial des plus grandes sociétés pharmaceutiques³⁰. Leur rentabilité est sans faille³¹. Leur contribution à l'économie suisse est primordiale, même si elle est parfois passée sous silence³². Bien que le marché suisse du médicament ne représente qu'une part infime de leurs bénéfices, le gouvernement suisse préférerait ne pas tuer la poule aux œufs d'or. Il doit trouver l'équilibre entre le risque d'une surréglementation qui entraverait l'innovation, découragerait l'investissement, voire entraînerait des délocalisations, d'une part, et le risque d'un déséquilibre douloureux des budgets de santé étatiques, d'autre part.

2 ESSAIS CLINIQUES : QUELLE ÉVOLUTION SUR 20 ANS ?

L'importance de l'essai clinique multicentrique contrôlé, randomisé, en double aveugle a été reconnue à partir des années 60 avec le scandale de la thalidomide³³. Les autorités se sont rendu compte qu'axer leur surveillance sur le seul critère de la sécurité du produit (absence d'effets indésirables) n'avait guère de sens si ce critère n'était pas pondéré par une appréciation de l'efficacité dans l'indication avancée. Il a cependant fallu vingt ans pour mettre en place le cadre scientifique et réglementaire nécessaire à la conduite d'essais cliniques systématiques³⁴. L'ICH ("International Conference

on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use") y a apporté une contribution décisive³⁵.

En 1993, date de départ pour notre analyse, les fondements scientifiques de l'essai clinique sont fermement en place. Vingt ans plus tard, en 2013, son rôle primordial est toujours admis. Ce qui a fondamentalement changé, c'est la prise de conscience des conflits d'intérêts qui minaient son efficacité³⁶. Un essai clinique, c'est une procédure sévèrement encadrée pour produire un résultat – positif ou négatif, peu importe – fiable. Ce qui compte, c'est cette fiabilité. Or celle-ci est menacée si l'intérêt personnel, intérêt souvent financier, des individus ou des groupes qui interviennent aux différents stades de la procédure n'est pas placé, lui aussi, sous étroit contrôle. Les médecins investigateurs peuvent avoir intérêt à présenter des résultats "plus intéressants" pour avoir de meilleures chances de publier leur article dans une bonne revue médicale³⁷. Ils peuvent espérer que des résultats positifs trouveront grâce aux yeux du promoteur, lequel leur accordera de nouveaux mandats de recherche ou des tâches lucratives de conseil et de promotion³⁸. Pour leur part, les promoteurs savent que de

³⁵ "ICH has developed over 50 harmonised Guidelines aimed at eliminating duplication in the development and registration process, so that a single set of studies can be generated to demonstrate the quality, safety and efficacy of a new medicinal product. These Guidelines also include the Common Technical Document (CTD), which describes the common format for the preparation of a well-structured CTD for applications that will be submitted to regulatory authorities." Site web de l'ICH, sous FAQs, <http://www.ich.org/about/faqs.html>.

³⁶ En 1998, Richard Smith, éditeur du BMJ écrivait : "Conflict of interest is being taken more seriously by doctors and by society at large", mais appelait à des efforts supplémentaires. Cf. Beyond conflict of interest, Transparency is the key, *BMJ* 1998;317:291. L'auteur reexamine les enjeux quelques années plus tard dans Conflicts of interest : how money clouds objectivity, *Journal of the Royal Society of Medicine* 99 : 292 (2006).

³⁷ Sur les "biais" qui touchent la publication des résultats négatifs et sur les approches pour y remédier, cf. Ulrich Dirnagl, Editors-in-Chief and Martin Lauritzen, Fighting publication bias : introducing the Negative Results section, 30(7) *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* p. 1263-12 (2010) ; P.J. Devereaux & S. Yusuf, When it comes to trials, do we get what we pay for ? 369 *NEJM* p. 1962 (2013) et l'étude dans le même numéro de D. Gordon et al., p. 1926. Sur l'étendue des relations entre médecins et industrie, Aaron S. Kesselheim et al., Distributions of Industry Payments to Massachusetts Physicians, 368 *NEJM* p. 2049-2052 (2013). Proposant de sanctionner les chercheurs : Helen Jaques, Publish all trial results within a year or face disciplinary action, *BMA says*, 346 *BMJ* f4182(2013).

³⁸ Cf. par ex. Lee S Friedman & Elihu D Richter, Relationship Between Conflicts of Interest and Research Results, 19(1) *Journal of General Internal Medicine* p. 51-56 (2004).

³⁰ IMS Health, The changing face of the top 10 pharmaceutical companies, The beginning of the end for innovative dominance (2013).

³¹ A titre d'illustration, le chiffre d'affaires réalisé par Novartis en Suisse représente 1% de son chiffre d'affaires global. Voir la page web très bien faite sur le site de Novartis, intitulée "Novartis et la Suisse en un coup d'œil", <http://www.novartis.ch/fr/about-novartis/switzerland/figures.shtml>.

³² Cf. Stephan Vaterlaus et al., Importance de l'industrie pharmaceutique pour la Suisse, étude mandatée par Interpharma, BAK Basel Economics/ Polynomics (2011).

³³ Cf. par ex. Margaret Hamburg, FDA Commissioner, 50 Years after Thalidomide : Why Regulation Matters, *FDA Voice*, 2012.

³⁴ Cf. par ex. David Vogel, The Globalization of Pharmaceutical Regulation, 11(1) *Governance* p. 1-22 (1998).

bons résultats cliniques font – tout simplement – vendre le médicament, tandis que des mauvais empêcheront sa commercialisation. Vu le niveau incroyablement élevé des investissements dans la recherche, tout particulièrement au stade des essais cliniques³⁹, des mauvais résultats cliniques peuvent avoir des résultats dévastateurs, même sur de grandes sociétés pharmaceutiques. En 2004, le médicament blockbuster Vioxx contre les douleurs articulaires était retiré du marché, engendrant des pertes boursières et des procès multiples pour plusieurs milliards⁴⁰. A la base de ce retrait : un essai clinique visant une autre indication thérapeutique confirmant – ce que les uns et les autres avaient refusé jusqu'alors d'admettre – un risque cardiovasculaire accru⁴¹. Il a fallu plusieurs années pour que la multinationale Merck retrouve son statut, tant financier que moral, antérieur à cette crise. Les crises n'ont bien sûr pas disparu pour autant. Les retraits de médicaments suite à l'annonce de mauvais résultats cliniques restent, sinon fréquents, du moins réguliers (Bextra, Zelnorm, Prexige, Acomplia, Raptiva, Reductil/Meridia, Avandia, Xigris - pour ne citer que les produits les plus connus⁴²). Certaines sociétés pharmaceutiques avaient cru pouvoir éviter la crise frontale d'un retrait en cachant leurs résultats négatifs⁴³. Les conséquences pour

³⁹ Aux Etats-Unis, l'investissement dans la recherche et le développement (R&D) pharmaceutique est passé de US\$2 milliards en 1980 à 8,4 milliards en 1990, 25 milliards en 2000 et plus de 50 milliards en 2010. Les sociétés pharmaceutiques consacrent entre 15 et 20% de leurs chiffres d'affaires à la R&D. Cf. PHARMA, 2013 Profile.

⁴⁰ Cf. Juhana Karha & Eric J. Topol, The sad story of Vioxx, and what we should learn from it, 71(12) *Cleveland Clinic Journal of Medicine* p. 933-934 (2004) ; Felix Oberholzer-Gee & S. Noorein Inamdar, Merck's Recall of Rofecoxib — A Strategic Perspective, 351 *NEJM* p. 2147-214 (2004).

⁴¹ Cf. Claire Bombardier et al., Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis, 343 *NEJM* p. 1520-1528 (2000) ; Robert S. Bresalier et al., Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial, 352 *NEJM* p. 1092-1102 (2005).

⁴² Pour une liste des médicaments retirés par la FDA, voir le site Bad Drug, à <http://www.bad-drug.net/fda-full-recall-list>.

⁴³ En 2012, GSK a ainsi amenée à payer un montant négocié de US\$ 3 milliards, notamment pour "not [having made] available data from two other studies in which Paxil also failed to demonstrate efficacy in treating depression in patients under 18" et pour "failing to report data to the FDA" concernant le médicament Avandia. Cf. Communiqué de presse du Département de justice américain du 2 juillet 2012, intitulé "GlaxoSmithKline to Plead Guilty and Pay \$3 Billion to Resolve Fraud Allegations and Failure to Report Safety Data".

les tricheurs découverts ont été coûteuses. Les Etats-Unis, comme toujours le fer de lance de la réglementation du secteur, ont sévèrement puni les entreprises ayant dissimulé des résultats cliniques⁴⁴. Les correctifs mis en place aujourd'hui ne sont pas parfaits, mais devraient minimiser le danger d'abus⁴⁵. Pratiquement tous les essais cliniques pharmaceutiques qui débute doivent être enregistrés dans une ou plusieurs bases de données internationales et publiquement accessibles⁴⁶. Il n'est donc plus possible "d'égarter" ou "d'oublier" un essai clinique. Une fois l'essai achevé, d'autres bases de données publient le résumé des résultats⁴⁷. Comme les éditeurs de revue refusent de publier des résultats d'études n'ayant pas été préalablement enregistrés, une pression considérable est mise sur la "traçabilité" de l'essai⁴⁸. Les éditeurs sont également parvenus à exercer une pression sur la qualité des publications. Depuis

⁴⁴ On mentionnera tout particulièrement le False Claims Act révisé en 1986 (31 U.S.C. §§ 3729) et l'Anti-Kickback Act de 1986 (18 U.S.C. § 874).

⁴⁵ Le Department of Justice américain signale que avoir récupéré depuis 2010 "a total of more than \$10.2 billion in settlements, judgments, fines, restitution, and forfeiture in health care fraud matters pursued under the False Claims Act and the Food, Drug and Cosmetic Act." Cf. communiqué de presse cite supra. Par ailleurs, le droit de la concurrence peut exercer lui aussi un contrôle substantiel sur le comportement des entreprises du secteur, avec des amendes importantes pour celles qui enfreignent l'interdiction des accords cartellaires ou qui abusent leur position dominante. Pour un aperçu du droit américain, anglais et suisse dans ce domaine, voir F Leibenluft et al., *Pharmaceutical Antitrust – United States 2012, Getting the Deal Through* ; du même éditeur, Lesley Ainsworth & Tim Capel, *Pharmaceutical Antitrust – United Kingdom 2013* et Franz Hoffet et al., *Pharmaceutical Antitrust – Switzerland 2012*.

⁴⁶ En Suisse, cette obligation entre en vigueur le 1^{er} janvier 2014, avec l'art. 56 de la LRH, prévoyant que "Les essais cliniques autorisés doivent être répertoriés dans un registre public." Aux Etats-Unis, voir déjà la loi 2007, plus précisément la Section 801 of the Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA).

⁴⁷ La publication des résultats des études cliniques n'est pour l'instant pas prévue en Suisse, sauf s'agissant d'études pédiatriques pour lesquelles le projet de révision ordinaire de la LPT prévoit une base de données (futur art. 67a) ; le contenu de cette base de données reste à définir. Aux Etats-Unis, le FDAAA déjà cité impose cette obligation ; sa portée est explicitée notamment sur le site de la principale base de données américaine clinicaltrials.gov, sous Frequently Asked Questions, à <http://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/faq>. Voir aussi Tony Tse et al., Reporting "Basic Results" in *ClinicalTrials.gov*, 136(1) *Chest* p. 295-303 (2009) ; Deborah A. Zarin & Tony Tse, Moving Towards Transparency of Clinical Trials, 319 *Science* p. 1340-1342 (2008).

⁴⁸ International Committee of Medical Journal Editors (ICJME), Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (2013).

2001, des directives internationales largement suivies (CONSORT) décrivent comment une publication doit être présentée, énonçant les différentes sections de manière à assurer une lisibilité et une fiabilité optimale⁴⁹. Aspect particulièrement important, la section sur le rôle du promoteur, sur le rôle d'éventuels "ghostwriters", sur l'accès aux données par les investigateurs et sur leurs éventuels conflits d'intérêts doit garantir, sinon la fin de toute divergence d'intérêts, en tout cas leur transparence (cf. ICJME). Les lecteurs peuvent désormais se faire une idée des intérêts animant les personnes derrière l'essai et sa publication. Ils ne sont d'ailleurs pas dupes. Quantité d'études ont confirmé ce qui est intuitivement logique : les essais cliniques pilotés par l'industrie affichent des résultats plus favorables - ou en tout cas présentés comme plus favorables - que les essais conduits par des personnes sans lien avec l'industrie⁵⁰. Les revues médicales ont éclairé d'une lumière crue les réseaux d'intérêts du secteur médical et les influences parfois pernicieuses qu'ils exercent⁵¹.

Mais si les éditeurs de revues scientifiques peuvent beaucoup, ils ne peuvent pas tout. Les autorités doivent elles aussi promouvoir la fiabilité et la transparence des essais cliniques⁵². Ce sont elles qui évaluent les essais cliniques et décident du sort du médicament, en accordant ou refusant l'autorisation de mise sur le marché (AMM), sésame

⁴⁹ Cf. CONSORT ((Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement de 2010. Il s'agit d'un "evidence-based, minimum set of recommendations for reporting RCTs. It offers a standard way for authors to prepare reports of trial findings, facilitating their complete and transparent reporting, and aiding their critical appraisal and interpretation." Information tirée de leur site web : <http://www.consort-statement.org>.

⁵⁰ Cf. par ex. Joel Lexchin et al., Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality : systematic review, 326 *BMJ* 1167 (2003) ; Florence T. Bourgeois et al., Outcome Reporting Among Drug Trials Registered in ClinicalTrials.gov, 153(3) *Annals of Internal Medicine* p. 158-166 (2010) ; Amy T. Wang et al., Association between industry affiliation and position on cardiovascular risk with rosiglitazone : cross sectional systematic review, 340 *BMJ* :c1344 (2010) ; Xin Sun et al., The influence of study characteristics on reporting of subgroup analyses in randomised controlled trials : systematic review, 341 *BMJ* d1569(2011) ; Amélie Yavchitz et al., Misrepresentation of Randomized Controlled Trials in Press Releases and News Coverage : A Cohort Study, 9 *PLOS* e010308 (2012).

⁵¹ Sur les dernières propositions pour y remédier, Douglas G. Altman & David Moher, Declaration of transparency for each research article, 347 *BMJ* f4796 (2013).

⁵² Cf. par ex. Elizabeth Loder, Sharing data from clinical trials : where we are and what lies ahead, 347 *BMJ* f4794 (2013).

pour accéder au marché. Elles se montrent parfois plus rigoureuses, plus indépendantes et plus critiques que les "reviewers" des journaux médicaux⁵³. Leurs collaborateurs qualifiés et expérimentés sont en mesure d'effectuer un travail considérable. Malheureusement, ce travail est longtemps resté dans l'ombre, le public étant uniquement renseigné sur l'issue de la procédure, à savoir l'octroi ou le refus de l'autorisation de mise sur le marché⁵⁴. Cet état (de fait et de droit) regrettable est en passe de changer. Invoquant les lois sur la liberté et la transparence de l'information, des organisations non-gouvernementales ont réussi à faire ouvrir les "coffres" des agences du médicament⁵⁵. Ceux-ci recèlent un trésor de données qu'il reste encore à exploiter de manière organisée et systématique⁵⁶. Si la communauté scientifique y parvient, ce sera l'opportunité d'exercer un contrôle supplémentaire sur la fiabilité des résultats d'essais cliniques. Le processus clinique dans son entier devrait en sortir renforcé.

⁵³ Par exemple, la FDA et l'EMA ont par exemple refusé l'autorisation de mise sur le marché à la cladrinine, alors que l'essai clinique publié dans le *New England Journal of Medicine* faisait état de résultats positifs. Cf. Gavin Giovannoni et al., A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladrinine for Relapsing Multiple Sclerosis, 362 *NEJM* p. 416-426 (2010). Voir aussi le communiqué de presse de Merck Serono du 22 juin 2011 annonçant l'arrêt du développement de ce médicament, intitulé "Regulatory update on cladrinine tablets".

⁵⁴ En Suisse, Swissmedic se contente d'annoncer l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché et se refuse à mettre sur son site ses évaluations des requêtes d'autorisations. La LPTh suisse n'aménage qu'une transparence active limitée (art. 62 al. 2 et 67 LPTh). L'auteur même depuis plusieurs années une procédure judiciaire pour obtenir, sur la base de la Loi fédérale sur la transparence de l'administration fédérale (LTrans), l'accès à des données plus étendues.

⁵⁵ Voir par ex. les démarches intentées avec succès par le Nordic Cochrane Center auprès de l'EMA (European Medicines Agency) : Peter C Götzsche & Anders W Jørgensen Opening up data at the European Medicines Agency, 3421 *BMJ* 42686 (2011) ; aussi la décision du 24 novembre 2010 de l'ombudsman européen dans cette affaire (3560/2007/BEH). Aux États-Unis, l'organisation Public Citizen a fait beaucoup pour amener la FDA à une attitude plus transparente et ouverte. Voir par ex. P. Lurie P & A. Zieve. Sometimes the Silence Can Be Like the Thunder : Access to Pharmaceutical Data at the FDA, 69(3) *Law & Contemporary Problems*, p. 85-97 (2006).

⁵⁶ Sur les difficultés que cela peut poser, cf. Peter Doshi, Putting GlaxoSmithKline to the test over paroxetine, 347 *BMJ* f6754 (2013) ; précédemment, Perry Nisen & Frank Rockhold, Access to patient-level data from GlaxoSmithKline Clinical Trials, 369 *NEJM* p. 475 (2013)

3 INFORMATIQUE ET INTERNET : QUO VADIS ?

Un essai clinique engendre une masse impressionnante de données dites brutes. Les gérer de manière optimale n'est pas une mince affaire⁵⁷. Les outils statistiques ont permis de mieux exploiter ces données brutes. De surcroît, les ordinateurs performants permettent la mise en relation de différentes bases de données, donnant ainsi naissance à des méta-analyses⁵⁸.

Parallèlement, les chercheurs ont dû admettre les limites intrinsèques de l'essai clinique, notamment lorsque le médicament se trouve déjà sur le marché et que le risque à identifier est de faible incidence. Dans ce cas, réunir dans un essai clinique le nombre très élevé de patients nécessaire à la mise à jour d'un tel risque est pratiquement impossible, puisque les patients optent plutôt pour accéder au médicament autorisé auprès de leur médecin traitant, plutôt que dans le cadre contraignant d'un essai clinique. D'autres procédures ont donc été pensées pour pallier ces lacunes. L'une d'elles, particulièrement prometteuse, consiste à utiliser les bases de données existantes des assureurs. Certains d'entre eux assurent des dizaines de millions d'assurés pour lesquels ils détiennent des données précises, régulièrement mises à jour et organisées sur la durée. Non seulement ces recherches rétrospectives peuvent révéler des effets indésirables méconnus ou sous-estimés, mais elles peuvent également être utilisées pour comparer deux ou plusieurs médicaments⁵⁹. En d'autres termes, elles permettent de répondre à des questions que les essais cliniques ne peuvent pas trancher, ne peuvent pas trancher à un coût acceptable, ou ne peuvent pas trancher sans concession éthique inacceptable⁶⁰. Ces recherches recèlent encore un potentiel de

⁵⁷ Cf. par ex. Deborah A. Zarín, Participant-level data and the new frontier in trial transparency, 369 NEJM p. 468 (2013).

⁵⁸ Sur l'avenir de ces méta-analyses, voir par ex. Richard D Riley et al., Meta-analysis of individual participant data : rationale, conduct, and reporting, 340 *BMJ* c221 (2010).

⁵⁹ Par exemple, l'analyse de larges bases de données peut révéler que les assurés qui prennent le médicament X contre la maladie Y souffrent de moins de crises cardiaques que ceux qui prennent le médicament Z contre la même maladie, tout en ajustant pour des facteurs tels l'âge du patient, son sexe ou ses autres maladies concomitantes.

⁶⁰ Il est par exemple éthiquement problématique de lancer un essai clinique avec un groupe placebo lorsqu'il y a déjà sur le marché plusieurs traitements établis contre la maladie. Cependant, si des informations amènent à relativiser la sécurité du médicament au bénéfice

développement important, par exemple en combinant les bases de données de différents assureurs ou en améliorant le codage d'inputs standardisés⁶¹.

La tâche est cependant entravée par des préoccupations juridiques, au demeurant légitimes⁶². Les patients assurés ne réalisent pas que leurs données sont ainsi réutilisées à des fins de recherche et, *a fortiori*, n'ont pas eu l'occasion d'y consentir⁶³. Certes, ces recherches pourraient être menées après codage (pseudo-anonymisation) des identités, mais le soutien de l'Etat semble nécessaire pour organiser un code unique valable pour chaque patient.

Un obstacle de même nature, mais de plus grande ampleur, affecte les recherches génétiques. Ici aussi, il s'agit de pouvoir analyser informatiquement des données d'une grande densité touchant un large collectif d'individus. La recherche génétique augure l'espoir d'une médecine personnalisée où le médicament est choisi en fonction du profil génétique du patient et ce pour être assurément sûr et efficace dans son cas⁶⁴. Les gaspillages d'argent, les pertes de temps à explorer différentes options thérapeutiques et les effets secondaires dus à des médicaments inadaptés seraient idéalement relégués dans le passé. Le marché de chaque médicament serait certes plus étroit,

d'une AMM, l'essai clinique contre placebo est la meilleure solution. Une illustration est fournie par le Vioxx pour lequel on soupçonnait un risque cardiovasculaire accru. Ce risque n'a été confirmé que lorsque le médicament a été évalué contre placebo. Cet essai visait cependant une autre indication thérapeutique que celle pour laquelle le Vioxx avait été autorisé.

⁶¹ L'usage des codes Tarmed et SwissDRG a nettement accru la standardisation des soins ambulatoires et stationnaires remboursés. Il reste que chaque patient devrait pouvoir être suivi par un numéro identique, même lorsqu'il change d'assureur. Ce numéro devrait pouvoir servir de code pour assurer la confidentialité des bases de données (codage). Les bases de données des assureurs devraient être (informatiquement) compatibles entre elles.

⁶² En Suisse, la nécessité pour les fournisseurs de prestations de communiquer systématiquement aux assureurs le diagnostic du patient fait débat. Les premiers y sont fermement opposés, tandis que les seconds insistent que cette communication est nécessaire pour vérifier le bien-fondé des factures à rembourser.

⁶³ Dès 2014, la LRH énonce les possibilités de réutilisation des données avec ou sans consentement explicite des patients. Voir ses art. 17, 32 à 35.

⁶⁴ Voir par ex. le site web très riche de la Personalized Medicine Coalition (PMC), lancée en 2004 "to educate the public and policymakers, and to promote new ways of thinking about health care." (<http://www.personalizedmedicinecoalition.org/policy>)

mais l'entreprise pourrait extraire un meilleur prix vu le rapport coût/efficacité/sécurité amélioré. Cette vision optimiste fait fi des défis juridiques. Il n'est pas certain que tous les patients voient d'un bon œil la généralisation du profilage génétique⁶⁵. Malgré les engagements de confidentialité, ils doutent qu'on puisse totalement garantir le respect de leur sphère privée et celle de leurs familles. A cet égard, des tests récents "grandeur nature" ont montré qu'il était possible de ré-identifier des données génétiques codées⁶⁶. Or cette menace ne pèse pas que sur l'individu dont l'identité est dévoilée; elle touche potentiellement les membres de sa famille biologique dans la mesure où des troubles ont une origine génétique.

Si les patients font preuve d'une certaine méfiance vis-à-vis des chercheurs qui traitent leurs données, il n'en va pas toujours de même lorsque le patient est lui-même aux commandes. Internet a eu le mérite – ou le démerite, selon la perspective – de libéraliser la parole⁶⁷. Les patients se confient sur des "chatrooms" qui laissent des traces quasiment indélébiles. Ils confient presque aussi librement les secrets de leurs proches, par exemple leurs enfants. Ils se fient aux vagues promesses de confidentialité des sites web, sans songer que des hackers en tout genre sont parvenus à percer des bases de données autrement mieux protégées.

Ce déni du risque s'étend aux commandes de médicaments sur Internet. En vingt ans, l'exclusivité que se partageaient le pharmacien, le médecin propharmacieux et le droguiste a volé en éclat⁶⁸. Aujourd'hui on commande confortablement et discrètement

⁶⁵ En Suisse, la Loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH) fixe un cadre assez contraignant à la conduite et à l'utilisation d'études génétiques. Une motion parlementaire acceptée propose d'examiner les éventuelles lacunes de cette loi en vue de la réviser. Motion du Conseil national 11.4037, Modification de la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine.

⁶⁶ Cf. Melissa Gymrek et al., Identifying Personal Genomes by Surname Inference, 339 Science p. 321-324 (2013); aussi Misha Angrist, Genetic privacy needs a more nuanced approach, 494, Nature 7 (2013).

⁶⁷ Voir aux Etats-Unis l'étude inattendue de Alissa Detz et al., Long-Term Doctor-Patient Relationships: Patient Perspective From Online Reviews, 15(7) Journal of Medical Internet Research e131 (2013); voir aussi le rapport de Susannah Fox & Maeve Duggan, Health Online 2013, Pew Internet.

⁶⁸ Voir le projet de révision des art. 24 et 25 LPTh (révision ordinaire de la LPTh de novembre 2012).

sur Internet⁶⁹. Avec une once de détermination, le patient passe outre la prescription médicale. Malgré les mises en garde répétées des agences du médicament⁷⁰, nombre de patients semblent privilégier ce sentiment de liberté et de pouvoir. Ils font abstraction des risques pour leur santé. Cette volonté de prise de contrôle n'est pas cantonnée aux hommes s'étant diagnostiqués "érectilement dysfonctionnels". A l'autre bout du spectre, elle touche les patients en fin de vie qui veulent pouvoir tester eux-mêmes la pilule – plus au moins miracle – qui viendrait à bout de leurs maladies. En Suisse ou ailleurs, le droit de pouvoir essayer des thérapies non approuvées est énergiquement revendiqué⁷¹. Sur la foi de renseignements acquis généralement sur Internet, le patient veut pouvoir décider le produit qui se révélera – qui sait ? – salvateur.

4 PRODUITS-FRONTIÈRES : COMMENT TRANCHER ?

L'attitude – excessivement ? – libertaire du public s'illustre également dans les produits dits frontières. Alors que le droit veut des cases bien délimitées⁷², le public veut surfer dans des zones aux contours plus flous. Pourquoi un cosmétique ne pourrait-il pas être avalé ? Pourquoi un yogourt ne guérirait pas le reflux œsophagien ? Pourquoi une tisane aux herbes ne serait-elle pas aussi efficace qu'une injection ? Pourquoi l'infimement petit de l'homéopathie ne cacherait-il pas un secret que tous les microscopes électroniques n'ont pas voulu voir ? Pourquoi le paysan suisse guérisseur en

⁶⁹ Pour donner un ordre d'idée en Suisse sur l'ampleur des commandes de médicaments, on citera les chiffres avancés par Swissmedic lors d'une semaine d'action en 2011 : "les autorités de contrôle ont inspecté bien plus de 45 000 colis dans quelque 400 centres postaux et aéroports et saisi environ 8000 envois. 13 500 sites web ont en outre été fermés. 36 perquisitions ont par ailleurs eu lieu et 55 suspects ont été arrêtés." Communiqué de presse de Swissmedic du 29 septembre 2011.

⁷⁰ Cf. par ex. Swissmedic, Guide Médicaments et Internet, août 2011.

⁷¹ Cf. Valérie Junod, Accès aux médicaments expérimentaux : quoi de neuf ? 94 Bulletin des médecins suisses p. 573-575 (2013); Accès des patients américains aux médicaments expérimentaux, 102 Revue Médicale Suisse p. 692 et 694 (mars 2007); Patients : Pouvez-vous patienter encore un peu ? 89 Revue Médicale Suisse p.2757-2559 (novembre 2006).

⁷² S'agissant des médicaments, voir la définition à l'art. 4 al. 1 let. a LPTh et les règles sur la publicité illicite à son art. 32; s'agissant des denrées alimentaires, voir les définitions et les interdictions aux art. 3 et 18 de la Loi fédérale sur les denrées alimentaires (également l'art. 10 de son ordonnance).

saurait-il moins que le médecin s'abritant derrière son essai contrôlé randomisé en double aveugle ? Pourquoi le patient ne déciderait-il pas tout seul ce qui le soigne ?

Cette façon de penser fait le beurre de larges segments économiques. L'agro-alimentaire vend des alicaments⁷³. La cosmétique vend des cosméceutiques⁷⁴. Les entreprises de la médecine complémentaire vendent des médicaments qui ne disent pas à quoi ils sont censés servir (les "sans indications"). Le juriste fait comme il peut pour créer des exceptions aux exceptions des exceptions. C'est ainsi qu'il est strictement interdit de formuler des allégues thérapeutiques pour des aliments... sauf s'il s'agit d'un allégue de santé pour la réduction du risque d'une maladie⁷⁵. Un médicament doit agir biologiquement ou se présenter comme tel ... sauf lorsque le médicament contient de l'eau et du sucre sans le moindre allégue thérapeutique⁷⁶.

Si la logique n'en sort pas gagnante, le public est content. Il a d'ailleurs fait savoir qu'il tenait à ses médicaments de grands-mères, de naturopathes allemands ou de sages chinois⁷⁷. On a beau lui expliquer que ces médicaments n'ont pas été testés scientifiquement, il n'en a cure. Il a le droit d'essayer et de décider lui-même. Finalement, il n'y a plus guère que le juriste psychorigide ou le statisticien acharné pour penser que les définitions et les règles servent des buts sensés. Les décideurs politiques ont, eux, baissé les bras, pensant sans doute : "tant que ça ne fait pas vraiment de mal, laissons

⁷³ Selon des estimations, le marché des alicaments ("functional food") devrait atteindre US\$ 130 milliards en 2015. Cf. communiqué de presse de 2010 de prweb, citant un "New Report by Global Industry Analysts, Inc.", http://www.prweb.com/releases/functional_foods/functional_drinks/prweb4688424.htm.

⁷⁴ Pour un aperçu du marché en chiffres, voir Fredric S. Brandt et al., *Cosmeceuticals : Current Trends and Market Analysis*, 30 Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery 30141-143 (2011).

⁷⁵ Voir l'art. 22 de l'Ordonnance du DFI sur les aliments spéciaux (RS 817.022.104) et la section 11a de l'Ordonnance du DFI sur l'étiquetage et la publicité des denrées alimentaires (817.022.21).

⁷⁶ "Pour les nombreux médicaments homéopathiques commercialisés sans champ d'application concret et sans allégation de traitement d'une maladie spécifique, l'efficacité n'a pas à être prouvée." *Swissmedic, Aide-mémoire, L'homéopathie au centre du débat : la réglementation applicable aux médicaments homéopathiques* (juin 2007).

⁷⁷ Voir, ne serait-ce que devant le Parlement fédéral, les nombreuses motions sur ce thème (citées ici uniquement par numéro) 12.3847 ; 12.3824 ; 11.5132 ; 11.4119 ; 11.3824 ; 11.3357 ; 10.3009 ; 09.3713 ; 09.3516 ; 09.3696 ; 07.3274 ; 07.424.

les gens dépenser leur argent comme bon leur semble". C'est ainsi qu'une loi révisée sur les produits thérapeutiques devrait finalement aménager une "planque" juridique aux médecines alternatives, mettant en œuvre l'exigence du vote - on ne peut plus clair - du 17 mai 2009 (contre-projet "pour la prise en compte des médecines complémentaires")⁷⁸. Ces produits pourront recevoir une AMM sans preuve aucune de leur efficacité, pourvu qu'ils ne revendiquent aucune indication thérapeutique ... autrement dit pour autant qu'ils n'indiquent pas à quoi ils servent⁷⁹.

5 CONCLUSION

L'industrie du médicament a subi des crises nombreuses : Fen-Phen, Baycol, Vioxx, Mediator. Ces crises ont cependant été surmontées plutôt rapidement moyennant une réponse législative destinée à remédier aux lacunes les plus évidentes. Ce qui ne veut bien sûr pas dire que la mission est accomplie ou tous les problèmes réglés. A quoi peut-on dès lors s'attendre pour la Suisse d'ici 2033 ? Sans garantie de fiabilité, voici ce que laisse apercevoir notre boule de cristal.

Tout d'abord, l'industrie pharmaceutique devra s'accommoder d'un *nouveau modèle économique* où seuls les médicaments apportant un bénéfice concrètement quantifié en termes de survie ou de qualité de vie bénéficieront d'un remboursement favorable⁸⁰. Les médicaments "de confort" prendront la voie du déremboursement, quitte

⁷⁸ Selon le projet de nouvel art. 10 al. 1 let. abis LPTH (projet de révision de novembre 2012) "Quiconque sollicite l'autorisation de mise sur le marché doit : pouvoir en tout temps, à l'aide d'une documentation et pour tout médicament de la médecine complémentaire sans mention de l'indication : 1. apporter la preuve qu'il est de qualité et 2. permettre de présumer raisonnablement qu'il ne présente aucun risque pour la sécurité des consommateurs".

⁷⁹ Voir l'art. 15 du projet de révision ordinaire de la LPTH transmis en novembre au Parlement ("Une déclaration à l'institut permet la mise sur le marché : a. de médicaments de la médecine complémentaire sans mention de l'indication dont les principes actifs figurent dans des listes établies pour les thérapeutiques spéciales").

⁸⁰ Des auteurs réclament déjà que soit démontré un avantage des nouveaux médicaments par rapport à ceux déjà disponibles. Cf. Corinna Sorenson et al., *Evidence of comparative efficacy should have a formal role in European drug approvals*, *BMJ* 2011 ; 343.

à ce que des assurances complémentaires fassent relais⁸¹. Le risque iatrogène de même que la futilité de certains traitements en fin de vie ou de certaines mesures de screening sera reconnu, débouchant sur une prescription plus mesurée⁸². Le niveau de preuve pharmacoéconomique à fournir ira croissant, générant au demeurant un travail d'expertise intéressant pour les économistes, médecins et juristes spécialisés⁸³.

Sur le plan des *essais cliniques*, on peut escompter des données cliniques brutes en libre accès⁸⁴. Pour qu'un article soit publié, les chercheurs devraient accepter de "poster" toutes leurs données sur Internet, de manière à permettre à des tiers de les ré-analyser et de les ré-utiliser. Les essais pourront combiner davantage de volets distincts, avec une généralisation des études génétiques et pharmacoéconomiques. Les situations de conflits d'intérêts seront simplement interdites⁸⁵. Les apports financiers de l'industrie seront tolérés dans le cadre de la recherche clinique (relation promoteur-investigateur), mais seront bannis dans la formation ou la promotion (par exemple : advisory boards, comité de guidelines⁸⁶, cadeaux, échantillons, ristournes⁸⁷).

⁸¹ Voir déjà en 2005, Surveillance des prix, Prix administrés et médicaments : Vingt propositions de mesures sur les prix dans le domaine des médicaments pris en charge par les assurances-maladie (liste des spécialités - LS).

⁸² Cf. Iona Heath, Overdiagnosis : when good intentions meet vested interests, 347 *BMJ* f6361 (2013).

⁸³ Voir par ex. le postulat de 2010 de Ruth Humbel, 10-3754, Mise en place au niveau national d'un système d'évaluation des technologies médicales et des médicaments.

⁸⁴ Voir pour une approche possible, Iain Hrynaskiewicz et al., Preparing raw clinical data for publication : guidance for journal editors, authors, and peer reviewers, *BMJ* 2010 ; 340 ; également Vinay Rathi et al., Sharing of clinical trial data among trialists : a cross sectional survey, *BMJ* 2012 ; 345 ; An-Wen Chan, Access to clinical trial data, *BMJ* 2011 ; 342 ; Fiona Godlee, Goodbye PubMed, hello raw data, *BMJ* 2011 ; 342:d212 ; Peter Doshi et al., Restoring invisible and abandoned trials : a call for people to publish the findings (RIAT proposal), 346 *BMJ* f2865 (2013).

⁸⁵ Voir les appels dans le *BMJ* : Fiona Godlee, Turning the tide on conflicts of interest, *BMJ* 2011 ; 343:d5147.

⁸⁶ Cf. par ex. R. N. Moynihan et al., Expanding Disease Definitions in Guidelines and Expert Panel Ties to Industry : A Cross-sectional Study of Common Conditions in the United States, 10(8) *PLOS Medicine* e1001500(2013) ; Jeanne Lenzer et al., Ensuring the integrity of clinical practice guidelines : a tool for protecting patients, *BMJ* 2013 ; 347:f5535.

⁸⁷ Le projet de révision de la LRH soumis aux Chambres en novembre 2012 prévoit seulement un nouvel art. 57c al. 2, selon lequel "Les personnes prescrivait, remettant, utilisant ou ache-

Les sanctions seront renforcées, tant dans leur montant que dans leur fréquence⁸⁸. Les autorités suisses participeront aussi à cet élan éthique, en calquant leur standard de transparence sur celui de l'Union européenne⁸⁹. Ce dernier standard évoluera pour englober les études *précliniques*.

Sur Internet, les autorités admettront que le flot des commandes en ligne ne peut être jugulé, uniquement canalisé. L'information licite s'étendra à des sources aujourd'hui peu utilisées par les laïcs, comme les sites des agences du médicament, les sites des revues scientifiques, mais aussi ceux des entreprises pharmaceutiques et des assureurs⁹⁰. Le consommateur et patient sera éduqué à naviguer parmi ces sources d'une qualité diverse. Ces choix seront plus libres et plus éclairés, mais pas forcément tous jours meilleurs.

Enfin, pour les *produits-frontières*, la création de deux classes de médicaments - les scientifiquement prouvés et les autres - semble inéluctable. La première classe contiendra à regrouper les médicaments approuvés selon la procédure classique, soit celle axée sur le rapport risque/bénéfice. La classe alternative regroupera tous les produits pour lesquels ce rapport n'a pas été complètement établi. Un avertissement explicite

tant à cette fin des produits thérapeutiques ainsi que toute organisation employant de telles personnes sont tenues d'informer leur clientèle sous une forme appropriée : a. de leurs participations dans des entreprises fabriquant ou mettant sur le marché des produits thérapeutiques ; b. des fonctions qu'elles occupent au sein d'organes de direction, de surveillance, de conseil ou autres dans de telles entreprises ainsi que des fonctions de conseil ou d'expert qu'elles exercent pour le compte de telles entreprises ; c. des participations de ces entreprises dans leur cabinet médical, leur pharmacie ou leur organisation."

⁸⁸ Cf. par ex. Tracy Stator and Eric Palmer, Pharma's Top 11 Marketing Settlements, FiercePharma (2012) ; Kevin Outterson, Punishing Health Care Fraud — Is the GSK Settlement Sufficient ? 367 *NEJM* p. 1082-1085 (2012) ; Courtney Davis, Is there a cure for corporate crime in the drug industry ? 346 *BMJ* f755 (2013).

⁸⁹ Cf. par ex. Motion de 2008 de Ruth Humbel, Swissmedic. Accroissement de la transparence, 08-3922. Sur les démarches de l'EMA en matière de transparence, voir la page d'accès très détaillée sous http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000526.jsp&mid=WC0b01ac0580050108.

⁹⁰ Voir par ex. en 2012 la proposition modifiée de Directive du Parlement européen et du Conseil modifiant la directive 2001/83/CE en ce qui concerne l'information du public sur les médicaments soumis à prescription médicale.

mettra en garde le consommateur⁹¹. En échange de cette latitude, le patient participera à la récolte de données, en retournant des questionnaires, voire des échantillons biologiques, aux chercheurs⁹².

Ne reste plus qu'à espérer que les évolutions des vingt années à venir sauront conserver l'élan finalement plutôt positif des vingt précédentes.

DROIT SUISSE ET PROGRÈS MÉDICAL : VINGT ANS D'EXPÉRIMENTATIONS

Dominique Sprumont

Professeur, Directeur-adjoint de l'Institut de droit de la santé,
Université de Neuchâtel*

dominique.sprumont@unine.ch

Sommaire

Sommaire	159
1 Remarques liminaires	160
2 Réglementation de la recherche impliquant des êtres humains.....	164
2.1 Première phase de 1993 à 2002 : le modèle pharmaceutique intercantonal.....	164
2.1.1 Le Règlement de l'OICM sur les médicaments au stade d'essai clinique.....	164
2.1.2 Les commissions d'éthique de la recherche (CER)	168
2.1.3 L'affaire VanTx	171
2.2 Deuxième phase de 2002 à 2014 : le modèle pharmaceutique fédéral.....	174

* L'auteur tient à remercier Jean-Christophe Méroz, Mlaw de Swissmedic, Giovan Maria Zanini, pharmacien cantonal du canton du Tessin, et Guillaume Roduit, doctorant en droit à l'Université de Neuchâtel, pour leur regard critique et néanmoins constructif sur les premières versions de cet article.

⁹¹ Aujourd'hui, l'étiquetage du médicament homéopathique doit juste indiquer qu'il est homéopathique, respectivement qu'il est issu de la médecine traditionnelle chinoise (ou «tibétaine» ou «ayurvédique»). Cf. annexes 1a et 1b de l'Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (RS 812.212.22).

⁹² Cf. par ex. Adrian O'Dowd, Medical data : does patient privacy trump access for research ? 347 *BMJ* f5516 (2013) ; Matthew Limb, £1m campaign aims to reduce patients' fears over sharing personal data, 347 *BMJ* f6332.