

Zur Diskussion/A discuter

Études promotionnelles et études cliniques: Commentaire critique de deux arrêts

VALERIE JUNOD*

A première vue, un essai clinique de médicament sur des patients volontaires et une campagne promotionnelle pour un tel produit n'ont pas grand-chose en commun. Pourtant, à y regarder de plus près, fixer la ligne de démarcation juridique entre ces deux situations peut se révéler délicat.

Klinische Heilmittelversuche an freiwilligen Patienten haben auf den ersten Blick nicht viel Gemeinsames mit einer Werbekampagne für dieses Heilmittel. Bei näherer Betrachtung kann es aber heikel sein, beide Situationen auf juristischer Ebene klar zu trennen.

- I. Application de l'ordonnance sur les essais cliniques?
 - II. Adéquation de l'OClin pour régir les ENI/REP?
 - III. Application de l'ordonnance sur la publicité pour les médicaments?
 - IV. Suggestions
- Résumé / Zusammenfassung

L'année 2005 a vu trancher deux affaires distinctes mettant en cause des études de médicaments¹.

Dans la première affaire tranchée par la Commission fédérale de recours en matière de produits thérapeutiques (CORE PT) le 1er avril 2005², la principale question était de savoir si l'entreprise qui avait pris l'initiative de lancer un rapport d'expérience pratique (ci-après abrégé: REP) comportant une distribution massive d'échantillons gratuits avait violé les règles en matière de publicité stipulées par la loi fédérale sur les produits thérapeutiques du 15 décembre 2000 (LPTh)³ et l'ordonnance sur la publicité pour les médicaments (OPMéd)⁴. Incidemment, la CORE PT a dû déterminer si un REP doit être qualifié d'essai clinique soumis à ce titre à l'ordonnance sur les essais cliniques (OClin)⁵. La première question a été répondue positivement, la seconde négativement.

Dans la seconde affaire tranchée par le Tribunal fédéral le 18 août 2005⁶, la question était de savoir si l'entreprise ayant pris l'initiative de lancer l'étude non-interventionnelles (ci-après abrégée: ENI) avait violé les règles en matière d'annonce préalable des études cliniques stipulées par la LPTh et l'OClin. La réponse donnée par le Tribunal a été positive; il a toutefois renvoyé la cause à l'instance inférieure afin que celle-ci se détermine sur un autre grief invoqué par l'entreprise pharmaceutique.

La première partie de ce commentaire retrace l'analyse de la CORE PT et du Tribunal fédéral s'agissant de l'application de l'OClin aux REP, respectivement aux ENI. Elle examine de surcroît si l'OClin est une réglementation appropriée pour ces deux types particuliers d'études. La seconde partie du commentaire s'interroge sur l'application de l'OPMéd à ces études. La dernière partie du commentaire explore une piste alternative pour résoudre les difficultés qu'engendrent les REP/ENI.

¹ Les deux affaires sont indépendantes: l'arrêt du Tribunal fédéral du 18 août 2005 n'est pas la décision rendue sur appel de la décision de la Commission fédérale de recours en matière de produits thérapeutiques (CORE PT) du 1er avril 2005.

² Décision de la CORE PT, Y. AG contre Swissmedic, HM 04.078, publié au JAAC 69.99.

³ Loi du 15 décembre 2000, entrée en vigueur le 1er janvier 2002; RS 812.21.

⁴ Ordonnance du Conseil fédéral du 17 octobre 2001, entrée en vigueur le 1er janvier 2002; RS 812.212.5.

⁵ Ordonnance du Conseil fédéral du 17 octobre 2001, entrée en vigueur le 1er janvier 2002; RS 812.214.2.

⁶ Arrêt (non publié) du 18 août 2005, 2A.522/2004/bie, Swissmedic contre X.

I. Application de l'ordonnance sur les essais cliniques?

Dans les deux arrêts commentés ici, l'étude en cause n'était pas un essai clinique typique⁷: le médicament était déjà autorisé, les données recueillies par la société pharmaceutique ne visaient pas avant tout à déterminer la sécurité ou l'efficacité du médicament, enfin les médecins participant à l'étude conservaient une large marge de manœuvre s'agissant de leur décision de prescrire le médicament. Ainsi, dans les deux cas, un groupe de médecins était invités – contre rémunération⁸ – à recueillir quelques données observées⁹ lors de la prescription du médicament, la décision de prescrire ou non le médicament étudié étant censée intervenir en toute liberté, en fonction de l'évaluation par chaque médecin de l'adéquation du médicament à l'état du patient¹⁰.

Dans le cas résolu par la CORE PT, l'étude était qualifiée de rapport d'expérience pratique (REP); dans le cas tranché par le Tribunal fédéral, l'étude était désignée comme une étude non-interventionnelle (ENI). Sur la base des états de fait respectifs et des définitions suggérées par les deux autorités, il n'est malheureusement pas possible de savoir si – voire dans quelle mesure – un REP se distingue d'une ENI¹¹. Il apparaît que ces deux notions sont très proches, l'ENI faisant vraisemblablement l'objet d'une meilleure organisation et d'un meilleur suivi.

Or, sur la base de motivations intéressantes, le Tribunal fédéral et la CORE PT parviennent à des résultats substantiellement opposés.

Dans sa décision du 1er avril 2005, la CORE PT a estimé qu'un REP ne tombait à l'évidence pas sous le coup de l'OClin¹². Constatant que l'actuelle réglementation fédérale ne fait nulle mention des REP¹³, la CORE PT s'est fondée essentiellement sur le document intitulé Explications Complémentaires, publié par l'Office intercantonal de contrôle des médicaments (OICM) dans son bulletin de mars 2000¹⁴, pour décider que l'OClin n'était pas applicable aux REP¹⁵.

Son raisonnement est loin de convaincre. Tout d'abord, comme le reconnaît d'ailleurs la CORE PT¹⁶, Swissmedic¹⁷ a remplacé l'OICM et la réglementation fédérale a remplacé la réglementation intercantonale. L'ordonnance sur les essais cliniques (OClin), adoptée par le Conseil fédéral le 17

⁷ Les essais cliniques de médicaments typiques sont ceux effectués avant l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (AMM); ils sont divisés en essais de Phase I, II et III. Ils constituent la principale assurance que le médicament déploiera les bénéfices thérapeutiques attendus. Les autres formes d'études ou d'observations cherchant à établir la sécurité ou l'efficacité d'un médicament sont généralement nettement moins fiables.

⁸ La rémunération était fixée à CHF 100.– par questionnaire complété dans le cas tranché le 1er avril 2005 par la CORE PT (consid. 5.2.2). Le montant offert aux médecins n'est pas indiqué dans l'arrêt du Tribunal fédéral du 18 août 2005.

⁹ Le caractère objectif des données observées et recueillies lors de telles études peut varier. Parfois, les questions posées par l'entreprise aux médecins sont générales (par exemple, la tolérance du médicament est-elle jugée bonne?). Parfois, les questions sont précises et nécessitent des mesures objectives, qui se limitent cependant à des tests de routine, dès lors qu'il ne serait pas admissible d'imposer des tests superflus ou disproportionnés à des patients non informés du caractère non nécessaire desdits tests. Souvent, les deux types de questions sont combinés. Pour un exemple de rapports d'expérience pratique (REP), on peut se référer au site Internet créé par Takeda pour le médicament Actos.

¹⁰ Dans le meilleur des cas, une étude de ce type permet de mettre en évidence l'efficacité pratique du médicament dans la pratique concrète du médecin de ville, par opposition au cadre hautement médicalisé, voire artificiel, dans lequel se déroulent les essais cliniques typiques. Cf. à ce sujet Daniel Berger et al., Die Fixkombination Fluticason / Salmeterol bei Asthma bronchiale, 7 Ars Medici, 326 (2004). On relèvera toutefois que ce rapport d'expérience pratique, comme d'autres publiés dans cette revue suisse, a été financé par l'entreprise pharmaceutique dont le médicament a été prescrit et ... jugé efficace.

¹¹ Dans son arrêt du 18 août 2005, le Tribunal fédéral n'a fait aucune référence à la décision de la CORE PT du 1er avril 2005.

¹² Pour la CORE PT, il n'y a «kein Zweifel» à ce sujet (consid. 4.3).

¹³ Consid. 4.1.

¹⁴ OICM, Explications complémentaires au Règlement de l'OICM sur les médicaments au stade d'essai clinique. Le point B.3 de ces explications, à la page 173, traite des rapports d'expérience pratique.

¹⁵ Comme indiqué plus bas, ce document étant difficilement trouvable, il a été scanné et placé sur mon site Internet à http://www.pharmalaw.org/Exp_Comp_OICM.pdf.

¹⁶ Pour la Commission, l'instruction vaut «als so genannte Verwaltungsverordnungen, d.h. als an Verwaltungsbehörden gerichtete, interne Dienstanweisungen, die keine für den Bürger verbindlichen Anordnungen enthalten. Allerdings kann den IKS-Richtlinien insofern eine gewisse Bedeutung zukommen, als Verwaltungsverordnungen praxisgemäss mittelbar herangezogen werden können, als Auslegungshilfe, als ermessenskanalisierende Richtlinien über das Scharnier von Art. 8 der Bundesverfassung der Schweizerischen Eidgenossenschaft vom 18. April 1999 [...], und soweit sie «Aussenwirkungen» entfalten [...]». Consid. 4.1.

¹⁷ Swissmedic est l'Institut suisse des produits thérapeutiques. C'est l'autorité compétente pour l'application de la réglementation fédérale issue de la LPT. Il délivre les AMM; il surveille les essais cliniques en parallèle avec les commissions d'éthique; il contrôle la publicité pour les médicaments.

octobre 2001, a remplacé le Règlement de l'OICM du 18 novembre 1993 sur les médicaments au stade d'essai clinique¹⁸.

Depuis, Swissmedic n'a jamais signalé explicitement qu'elle reprenait à son compte ces explications complémentaires de l'OICM. De surcroît, le document en question est quasiment introuvable. Le site internet de Swissmedic ne le fournit pas. Rares sont les bibliothèques suisses qui détiennent les anciens bulletins de l'OICM. En d'autres termes, la CORE PT s'est référée, pour écarter l'application de l'OClin, à un texte dont la valeur juridique – même à titre d'aide à l'interprétation – est éminemment douteuse. Elle ne s'est pas non plus attachée à la définition de l'essai clinique que pose l'art. 5 let. a OClin, à savoir «toute étude réalisée sur l'être humain et visant à vérifier de manière systématique la sécurité, l'efficacité ainsi que d'autres propriétés d'un produit thérapeutique ou la biodisponibilité»¹⁹. La CORE PT pouvait se le permettre dès lors qu'aucune des parties à la procédure – et notamment pas Swissmedic – n'avait invoqué l'application de l'OClin²⁰.

Dans la seconde affaire, le Tribunal fédéral a jugé qu'une ENI (étude non-interventionnelle) était pleinement sujette aux règles de l'OClin²¹, avec pour conséquence que la soumission préalable de l'étude à Swissmedic constituait une exigence obligatoire que l'entreprise pharmaceutique-sponsor²² n'avait en l'occurrence pas respectée²³. Le Tribunal fédéral s'est rallié sans difficulté à une interprétation large de la notion d'essais cliniques telle qu'elle ressort de l'art. 5 let. a OClin²⁴. Le fait qu'une étude est organisée de manière à laisser toute discrétion au médecin-investigateur²⁵ dans son choix et sa manière de prescrire le médicament étudié n'a pas été reconnu comme un motif suffisant pour écarter l'application de l'OClin²⁶. Le Tribunal fédéral a rejeté une interprétation de l'art. 5 OClin qui se serait focalisée excessivement sur les risques encourus par les sujets de recherche²⁷. Au contraire, dans la mesure où le but ostensiblement visé était bien d'acquérir davantage d'informations sur la sécurité et l'efficacité du médicament étudié, les conditions posées par l'art. 5 OClin ont été jugées satisfaites. Le Tribunal fédéral ne s'est pas intéressé outre mesure à la méthodologie de l'étude (i.e., emploi de méthodes systématiques tendant à produire des résultats statistiques généralisables à l'ensemble des patients)²⁸, ce qui aurait pu l'amener à un résultat différent²⁹. De même, le Tribunal a refusé d'appliquer, par analogie, l'art. 1 al. 1 de la directive européenne 2001/20³⁰, rejetant ainsi l'argument – plutôt boiteux³¹ – développé par l'entreprise pharmaceutique et

¹⁸ Règlement 230.1, entré en vigueur le 1er janvier 1995, et abrogé par l'entrée en vigueur, le 1er janvier 2002, de la réglementation fédérale.

¹⁹ Art. 4 let. a OClin.

²⁰ Consid. 4.3.

²¹ Consid. 3 de l'arrêt.

²² La personne qui prend l'initiative de lancer un essai clinique est qualifiée par l'OClin de promoteur. Sur cette notion, voir aussi l'art. 5 let. b OClin et l'art. 1.53 de la Guideline E6 de la Conférence internationale sur l'Harmonisation (ICH) (ci-après: ICH E6).

²³ En d'autres termes, les art. 54 al. 3 LPTH et 13 al. 1 OClin avaient été violés.

²⁴ Consid. 3.1 de l'arrêt. Le Tribunal fédéral a noté au passage que la définition de l'essai clinique figurant à l'art. 5 let. a OClin a été adoptée valablement par le Conseil fédéral sur la base de la délégation de compétence prévue aux art. 4 al. 2 et 54 al. 3 LPTH. Il a par ailleurs tenu compte de la définition, également ample, figurant à l'art. 1.12 ICH E6. Enfin, il a pris en considération les définitions extensives qui prévalaient sous l'égide de l'ancien règlement de l'OICM de 1993, quand bien même – comme déjà souligné – celui-ci n'a aujourd'hui plus force juridique. De manière amusante, l'instance inférieure s'était référée audit règlement pour noter que la pratique adoptée par l'OICM allait clairement à son encontre et qu'il convenait de se référer à cette pratique (comme ayant de servi de source d'inspiration pour la LPTH et l'OClin) plutôt qu'à la disposition réglementaire non respectée. Le Tribunal fédéral n'a pas partagé ce point de vue non dénué d'originalité (consid. 4.1).

²⁵ L'investigateur est la personne qui conduit l'essai clinique. Sur cette notion, voir aussi l'art. 5 let. c OClin et les art. 1.34 et 4.1 ICH E6.

²⁶ Aux consid. 3.3 et 3.4, le Tribunal fédéral a rapproché les ENI des essais dits de phase IV que l'OClin soumet explicitement à son champ d'application (cf. art. 14 al. 4 let. b OClin). Toutefois, une ENI et un essai clinique de phase IV peuvent différer fortement, car on réserve généralement l'appellation «phase IV» à un authentique essai clinique conduit de manière prospective sur la base d'un protocole précis. Comme une ENI laisse aux médecins une grande latitude pour décider des modalités de traitement les mieux adaptées à leurs patients, elle ne peut être menée sur la base d'un protocole détaillé et ses résultats sont moins fiables.

²⁷ Consid. 3.3.

²⁸ La conclusion à laquelle aboutit le Tribunal fédéral évacue complètement la condition de «systématisme» qu'il ne commente nullement. Il ne la mentionne que tout à fait incidemment dans une parenthèse: «Mithin führen sowohl das historische als auch das teleologische und das grammatikalische Auslegungselement zum Ergebnis, dass grundsätzlich jegliche (systematische) medizinische Forschung am Menschen als klinischer Versuch zu betrachten ist [...]» (consid. 3.5).

²⁹ On ignore si l'étude en cause était conduite de manière rigoureuse, en suivant la méthodologie dictée par les Bonnes Pratiques d'Essais Cliniques (BPEC). En effet, le descriptif de l'étude au consid. A. de l'arrêt est nettement insuffisant.

³⁰ En vertu de son art. 1 al. 1, la directive européenne du 4 avril 2001 n'est pas applicable aux essais non interventionnels, définis à l'art. 2 let. c) comme une «étude dans le cadre duquel [sic] le ou les médicaments sont prescrits de la manière habituelle conformément aux conditions fixées dans l'autorisation de mise sur le marché. L'affectation du patient à une

apparemment accepté par l'instance inférieure dans la décision attaquée³². Enfin, il a nié que son interprétation puisse sérieusement nuire au développement de la recherche scientifique en Suisse³³.

Compte tenu de l'interprétation volontairement large du terme «essai clinique» et de la très forte ressemblance entre une ENI et un REP, il y a de fortes chances que si le Tribunal fédéral avait eu à trancher l'état de fait soumis à la CORE PT dans l'affaire jugée par elle le 1er avril 2005, il aurait retenu l'application de l'OClin. Dès lors, cet aspect de la jurisprudence de la CORE PT est désormais fortement sujet à caution.

II. Adéquation de l'OClin pour régir les ENI/REP?

En dépit de la conclusion dégagée par le Tribunal fédéral, l'OClin n'est pas idéalement conçue pour régir des ENI/REP. Certes le fait que l'OClin (en conjonction avec la LPTh) exige que tout essai clinique soit approuvé préalablement par Swissmedic³⁴ et par la commission d'éthique compétente³⁵ est un gage utile de sérieux scientifique et de respect des droits des sujets de recherche. Le Tribunal fédéral s'est d'ailleurs appuyé sur cet argument dans son arrêt³⁶.

L'OClin pose toutefois des règles que les ENI/REP ne sont pas forcément en mesure de suivre.

Premièrement, l'OClin impose le respect des bonnes pratiques d'essais cliniques établies par la Conférence internationale sur l'harmonisation (ICH)³⁷. Or, la Guideline E6 de l'ICH³⁸ est conçue pour s'appliquer à des essais cliniques traditionnels, soit ceux gouvernés par un protocole précis visant à produire des données précis et sûres, lesquelles serviront de fondement à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). La Guideline E6 n'a pas été élaborée pour des études moins scientifiques, moins systématiques et moins fiables; par exemple, les exigences de sécurité de l'ICH relatives au traitement et à la sauvegarde de toute une série de données³⁹ sont d'une complexité à laquelle ne goûteraient guère les médecins participant à un REP/ENI.

Deuxièmement, toutes les normes réglementaires ou éthiques en matière d'essais cliniques insistent sur le consentement éclairé et écrit que doit donner le sujet de recherche-patient⁴⁰. Or, le processus de consentement éclairé est rarement suivi en cas de REP/ENI. L'entreprise pharmaceutique et le médecin savent bien que si ce processus devait être respecté à la lettre, le nombre de patients acceptant de se prêter à l'étude serait nettement réduit. De même, il est probable que le nombre de médecins acceptant de participer à l'étude fondrait, ne serait-ce qu'en raison des démarches administratives liées à ce processus.

Troisièmement, on n'oubliera pas que l'OClin exige que l'ensemble des patients-sujets de recherche soient couverts par une assurance⁴¹. Cette dernière est en principe souscrite par le promoteur, à savoir l'entreprise pharmaceutique, conformément aux règles posées par la LPTh, l'OClin et par Swissmedic dans son aide-mémoire du 31 août 2005⁴². Toutefois, la plupart des assurances RC des médecins précisent que la couverture de base ne s'étend pas aux activités de recherche du médecin. Par conséquent, l'entreprise et les médecins participants devraient s'assurer au préalable qu'un complément d'assurances couvre l'activité des seconds et protège dûment les sujets de recherche.

stratégie thérapeutique donnée n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique courante et la décision de prescrire le médicament est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude. Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée aux patients et des méthodes épidémiologiques sont utilisées pour analyser les données recueillies».

³¹ L'argument basé sur la directive 2001/20 était boiteux pour plusieurs raisons, et notamment parce que cette directive avait dû aménager cette exception par une disposition expresse, qui ne pouvait pas être lue – implicitement – dans l'OClin. Cf. consid. 4.2.3. De surcroît, la directive 2001/20 n'a vocation qu'à créer un seuil minimum d'harmonisation pour les essais, les Etats membres étant libres de poser des conditions plus restrictives et notamment de soumettre les ENI à leur contrôle. Cf. consid. 4.2.4.

³² Consid. 4.2. A noter que la décision de la CORE PT attaquée devant le Tribunal fédéral n'a pas été publiée.

³³ Consid. 4.3. Ce type d'argument, souvent prisé par les milieux industriels, a plutôt sa place dans un débat politique que devant les tribunaux.

³⁴ Art. 54 al. 3 LPTh et art. 13 à 15 Oclin.

³⁵ Art. 54 al.1 let. c LPTh et art. 9 et 10 Oclin.

³⁶ Consid. 3.3.

³⁷ Art. 53 LPTh et art. 4 al. 1 Oclin.

³⁸ ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice (ICH E6).

³⁹ Cf. p.ex. art. 4.5.2, 4.6.3, 4.9, 4.13 ICH E6.

⁴⁰ Art. 54 al.1 let. a LPTh, art. 6 Oclin et art. 4.8 ICH E6.

⁴¹ Art. 7 Oclin et art. 54 al. 1 let. b LPTh.

⁴² Swissmedic, Couverture de dommages dans le cadre d'essais cliniques de produits thérapeutiques.

Il va sans dire que toutes ces «complications administratives» sont de nature à décourager désormais entreprises et médecins tentés de s'engager sur la voie d'une ENI/REP.

Cette situation – que certains jugeront insatisfaisante – est attribuable en partie au fait que l'OCLin a été adoptée dans l'urgence et en attente d'une réglementation globale sur les recherches scientifiques. Or la loi fédérale sur la recherche sur l'être humain a suivi un parcours tortueux, qui fait que, plus de 6 ans après son annonce initiale, le projet de l'administration n'a pas encore été soumis à la consultation⁴³. D'ici l'entrée en vigueur de cette future loi prévue pour environ 2010, l'OCLin doit – tant bien que mal – combler les lacunes les plus béantes laissées par cette réglementation parcellaire.

Une autre raison à la racine de cette situation bancal est le conflit de plus en plus fréquent entre science et publicité. Même l'étude clinique la plus parfaite a une vocation publicitaire lorsque elle parvient à établir la sécurité et / ou l'efficacité du médicament. Ainsi, l'entreprise pharmaceutique qui obtient de magnifiques et incontestables résultats scientifiques lors d'un large essai clinique sait que ces données seront à la base de sa promotion auprès des médecins, une fois l'AMM obtenue. Les meilleures entreprises savent comment concevoir des essais cliniques qui remplissent les critères scientifiques nécessaires à l'obtention de l'AMM et qui seront à la base de campagnes publicitaires efficaces. Si le problème existe pour tous les essais cliniques, il devient plus aigu pour les études post-AMM, en particulier pour les ENI/REP. C'est ce problème qui a occupé la CORE PT dans sa décision du 1er avril 2005⁴⁴.

III. Application de l'ordonnance sur la publicité pour les médicaments?

Dans sa décision du 1er avril 2005, la CORE PT a conclu qu'un REP – de même d'ailleurs qu'un essai clinique⁴⁵ – peut tomber sous le coup de l'ordonnance sur la publicité pour les médicaments (OPMéd) si son effet pratique⁴⁶ est de promouvoir la prescription du médicament concerné, que ce soit auprès des médecins prescripteurs ou auprès de leurs patients recevant le médicament (ici gratuitement)⁴⁷.

Il est notoire que nombre d'études lancées après l'obtention de l'AMM poursuivent des buts promotionnels, en complément – voire parfois en lieu et place – des buts scientifiques⁴⁸. C'est souvent le cas en Suisse où la petitesse du marché (tant sur le plan des ventes finales que sur celui du recrutement des sujets de recherche) justifie rarement le lancement d'études à visée purement scientifique.

L'OPMéd a pour vocation de démarquer la publicité admissible de celle qui est définie comme illégale⁴⁹. Cette ordonnance ne peut toutefois appréhender la grande diversité des techniques publicitaires.

⁴³ Voir le résumé des étapes sur le site de l'OFSP (état au 1er janvier 2006).

⁴⁴ Dans l'affaire tranchée par le Tribunal fédéral, le problème du possible effet publicitaire de l'étude n'a apparemment pas été soulevé, ni a fortiori discuté à ce stade (la cause a toutefois été renvoyée par le Tribunal fédéral à l'instance inférieure). Au demeurant, le résumé des faits de l'arrêt (consid. A) ne permet pas de déceler la volonté du promoteur de l'étude.

⁴⁵ Voir la remarque incidente de la CORE PT au consid. 5.1.

⁴⁶ La Commission se concentre sur l'effet objectif (publicitaire) du REP, reléguant à l'arrière-plan l'intention – toujours difficile à dégager après coup – de la société pharmaceutique. Cf. consid. 5.2.2.

⁴⁷ L'OPMéd contient une définition large de la publicité à son art. 2 let. a: «toute forme d'information, de prospection ou d'incitation qui vise à encourager la prescription, la remise, la vente, la consommation ou l'utilisation de médicaments». Cf. aussi consid. 5.2.1 de la décision du 1er avril 2005.

⁴⁸ En effet, une fois l'AMM obtenue, une nouvelle étude clinique ne s'envisage que dans trois cas de figure. Premièrement, l'autorité d'enregistrement a exigé la conduite d'un essai clinique comme condition du maintien de l'AMM. Dans ce cas, l'entreprise pharmaceutique n'a – en théorie – pas le choix et doit conduire l'étude de la manière souhaitée par l'autorité. Sauf dans le cas où l'entreprise parvient à contourner l'exigence de l'autorité, ce cas ne mérite pas plus ample examen. Deuxièmement, l'entreprise peut vouloir conduire une étude clinique afin d'élargir les indications et autres conditions d'emploi de son médicament. Dans ce cas, l'étude doit être menée rigoureusement car la nouvelle indication ou l'extension des possibilités d'emploi ne sera admise par l'autorité d'enregistrement que si des données scientifiques de qualité lui sont fournies. Ce cas de figure est lui aussi assez simple et ne soulève que rarement des problèmes liés aux normes en matière de publicité. Le troisième cas de figure est celui qui nous occupe ici. L'entreprise pharmaceutique lance une étude dans le but allégué de mieux connaître son médicament tel qu'il a été autorisé par l'autorité (à savoir même indication thérapeutique, mêmes conditions d'usage). Une telle étude a un mérite scientifique si le but allégué est réellement le but poursuivi. Par exemple, une étude à large échelle pour mieux connaître les effets secondaires du médicament utilisé par des patients très divers (âges différents, états de santé différents, interaction avec d'autres médicaments) peut être très précieuse car elle fournit des informations que les essais cliniques pré-AMM ne sont en principe pas à même de produire.

⁴⁹ Toute étude clinique comporte, pour l'entreprise pharmaceutique qui la promeut, des risques, principalement celui que les résultats obtenus soient inférieurs aux attentes de l'entreprise ou des prescripteurs. Par exemple, une étude post-AMM peut révéler des effets indésirables plus graves ou plus fréquents que ceux décelés lors des essais pré-AMM. Dans cette hypothèse, l'entreprise est censée rapporter ces résultats à l'autorité, qui modifiera en conséquence la notice d'emploi destinée aux professionnels de la santé et aux patients. L'effet probable sera de réduire les ventes du médicament. En

res. Elle s'attache avant tout à encadrer un petit nombre de comportements concrets⁵⁰, sans réellement poser de règles générales valables indépendamment de la forme de la publicité⁵¹.

Dans le cas d'ENI/REP, l'application de l'OPMéd, que ce soit en complément à, ou indépendamment de l'OClin, comporte certains avantages. La CORE PT a notamment jugé que la remise d'échantillons gratuits, par l'entreprise pharmaceutique aux médecins participant à l'étude, violait l'art. 10 OPMéd⁵², car la quantité remise couvrait les besoins de chaque patiente-utilisatrice⁵³ pendant 6 mois. Autrement dit, il ne s'agissait plus d'échantillons « en petit nombre » tels qu'admis par cette disposition.

La CORE PT a poussé le raisonnement plus loin en jugeant, à raison, que l'entreprise avait enfreint les règles relatives à la publicité auprès du public. La patiente recevant gratuitement le médicament contraceptif pendant six mois⁵⁴, elle était ensuite incitée à poursuivre le même traitement – cette fois à ses frais. Après s'y être habituée pendant six mois, il était peu probable qu'elle fasse l'effort d'en changer.

A lire la CORE PT, il semblerait que la violation de l'OPMéd aurait pu être évitée si l'usage gratuit du médicament avait duré moins longtemps, probablement moins de 3 mois⁵⁵. Toutefois, dans la mesure où toute forme de publicité à l'attention du public est interdite pour les médicaments vendus sur prescription⁵⁶, la frontière entre l'étude permise et la publicité illicite est pour le moins floue. Pour parer ce risque juridique, il faudrait quasiment exclure toute remise gratuite d'échantillons aux patients dans le cadre de REP. En effet, dans la mesure où il est jugé que le REP a un effet promotionnel s'exerçant également auprès des patients en raison de la remise d'échantillons gratuits, seule la suppression de cet avantage peut supprimer cet effet.

La CORE PT s'est contentée d'aborder le problème des échantillons gratuits, sans examiner véritablement les autres aspects discutables du REP. Elle aurait fort bien pu objecter à la technique promotionnelle qui consiste à payer des médecins pour prescrire un médicament lorsque les données prétendument recherchées par l'entreprise ne sont pas utilisées par celle-ci en tant que telles⁵⁷; les faits publiés au JAAC ne permettent pas de trancher cette question, mais la CORE PT aurait pu au moins la soulever. En effet, on aurait pu imaginer que la même étude fût conduite sans remise d'échantillons gratuits, les patientes ayant à payer de leur poche le médicament prescrit par leur médecin. Une telle étude aurait-elle réellement été conforme à l'OPMéd? Ce n'est pas certain.

d'autres termes, l'étude s'est retournée contre son auteur. Pour éviter cela, les entreprises pharmaceutiques mettent en jeu diverses stratégies plus ou moins honnêtes. Souvent, il s'agit simplement pour l'entreprise de ne pas inciter trop fortement le médecin participant à l'étude à rapporter des effets secondaires; une technique à cet effet consiste à préparer un formulaire d'annonces d'effets indésirables difficile à remplir pour le médecin. Le fait que le médecin soit rémunéré (même faiblement) pour sa participation à l'étude et qu'il entretient souvent des rapports à long terme avec l'entreprise, notamment par l'intermédiaire des délégués médicaux, contribue à un rapport emprunt de sentiments de dépendance, de reconnaissance ou de sympathie.

⁵⁰ Ainsi, elle réglemente les pages publicitaires écrites (art. 5 OPMéd), la remise d'échantillons gratuits (art. 10 OPMéd), la remise de cadeaux (via l'art. 33 LPTh), les congrès scientifiques (art. 11 OPMéd), la visite de délégués médicaux (art. 12 OPMéd).

⁵¹ L'art. 5 OPMéd a vocation à s'appliquer avant tout au texte écrit, principalement aux pages publicitaires dans des revues. Son application à des comportements ou à des incitations autres n'est guère pratique. L'OPMéd aurait donc pu contenir une disposition générale sur la base des interdictions de l'art. 32 LPTh et qui interdirait toute forme de publicité qui n'est pas scientifiquement exacte, qui est susceptible d'induire en erreur ou qui est de nature à susciter un comportement directement ou indirectement dommageable pour la santé des patients.

⁵² La société pharmaceutique avait tenté l'argument selon lequel l'art. 10 OPMéd ne s'appliquait qu'aux échantillons distribués aux médecins dans le cadre de leur pratique ordinaire, et donc en dehors de tout essai clinique ou REP. A juste titre, cet argument a été écarté. Cf. consid. 5.4.

⁵³ Le médicament en cause était un contraceptif.

⁵⁴ Consid. 5.2.2 et 5.5. La CORE PT n'a pas précisé quelle disposition de la section 3 de l'OPMéd avait été violée. S'agissait-il d'une violation de l'art. 14 OPMéd car la publicité auprès des utilisatrices visait un médicament appartenant à une catégorie de remise A ou B (sur prescription)? Ou s'agissait-il d'une violation de l'art. 19 OPMéd concernant les échantillons remis au public?

⁵⁵ Voir par analogie la décision de la CORE PT du 18 août 2004 dans le contexte des importations personnelles de médicaments; décision publiée au JAAC 69.22.

⁵⁶ Art. 32 al. 2 let. a LPTh et art. 14 OPMéd.

⁵⁷ Pour être plus précis, l'entreprise ne va pas utiliser l'information récoltée auprès des médecins pour modifier la substance de son médicament. Elle ne peut l'utiliser pour changer, en mieux (ex: médicament plus efficace que prévu), la notice d'emploi du médicament, car ce type de données est clairement insuffisant aux yeux de l'autorité chargée d'approuver pareil changement. Il est peu probable qu'elle utilise cette information pour changer, en pire (ex: nouvel effet secondaire), la notice d'emploi de son médicament, car ce n'est pas dans son intérêt.

IV. Suggestions

Y a-t-il une solution aux problèmes évoqués ci-dessus? Faut-il bannir les REP/ENI? Faut-il interdire toute étude post-AMM à but promotionnel? Alternativement, y a-t-il une façon idéale de les encadrer?

Ces questions ne trouvent pas réponse aisée. Puisqu'il se faufile toujours un peu de publicité dans les meilleurs essais cliniques⁵⁸ et puisqu'il se glisse toujours un peu de science dans les pires REP/ENI, il est difficile d'arrêter une ligne de démarcation nette. Bien sûr, les juristes ont coutume de gérer des notions indéterminées comme celle de la prépondérance des divers éléments en présence. Toutefois, dans la mesure où les études cliniques sont «gérées» par des intervenants plutôt enclins à préférer la sécurité juridique aux arguties juridiques, la prépondérance n'est sans doute pas le critère idéal.

On pourrait envisager une règle selon laquelle le sponsor devrait décider par avance s'il entend mener une étude scientifique, dans quel cas il serait tenu de suivre strictement toutes les règles des Bonnes Pratiques d'Essais Cliniques (protocole détaillé, contrôle strict par l'Institut et par les commissions d'éthique, consentement écrit et détaillé du sujet de recherche, couverture d'assurance, remise du rapport final à Swissmedic⁵⁹, etc.), y compris l'obligation de publier les résultats de l'étude⁶⁰. Tout au plus les REP/ENI réglementées comme essais cliniques pourraient bénéficier des allègements prévus à l'art. 14 al. 4 let. b OClin en faveur des essais de phase IV⁶¹.

Alternativement, le sponsor pourrait choisir d'emblée d'effectuer une étude promotionnelle; dans ce cas d'autres précautions devraient être obligatoires afin de protéger l'indépendance des médecins (parfois en dépit d'eux-mêmes) et les droits des patients (à qui, dans la pratique actuelle, le médecin ne révèle pas forcément l'arrière-plan promotionnel et commercial de sa transaction avec le sponsor). La grande majorité des REP/ENI tomberait dans cette catégorie. L'accord préalable de la commission d'éthique ne serait pas requis⁶². La soumission préalable du projet promotionnel à la division «Surveillance du marché» de Swissmedic⁶³ serait recommandée afin de vérifier, d'une part, que le matériel fourni par l'entreprise aux médecins est conforme à l'état des connaissances scientifiques⁶⁴, et d'autre part, afin de vérifier que les incitations financières et autres offertes aux médecins et aux patients demeurent raisonnables⁶⁵. Le médecin devrait signer un document préparé par l'entreprise qui mettrait en évidence le but de la démarche, soit d'informer le médecin et de promouvoir le médicament. Le médecin aurait l'obligation de signaler ce fait aux patients qui «participent» à la démarche; à cet égard, une information écrite aux patients aurait le mérite de la clarté et de la transparence. Idéalement, ces règles seraient inscrites dans l'OPMéd, mais elles pourraient également être développées par Swissmedic⁶⁶ en se fondant sur les dispositions existantes de la LPT⁶⁷ et de l'OPMéd.

Bénéfice supplémentaire de cette proposition: une séparation enfin claire entre informations scientifiques et informations promotionnelles⁶⁸. Tout un chacun saurait qu'une information qui se targue d'être scientifique a été acquise conformément à l'ensemble des règles méthodologiques et éthiques régissant les essais cliniques. De même, l'on saurait qu'une étude promotionnelle se déroule dans un cadre juridique différent car le but visé est autre. Le crédit de l'une ne devrait plus s'attacher à l'autre. Enfin, les ressources, prérogatives et attentes des acteurs en présence – médecins, chercheurs, universités, commissions d'éthique, autorités publiques, patients, sujets de recherche, consommateurs et sociétés pharmaceutiques – ne seraient plus gaspillées, méconnues ou déçues.

⁵⁸ Bien sûr, lorsque les essais cliniques sont menés exclusivement par des sponsors non-commerciaux (universités, agences gouvernementales), l'effet publicitaire est généralement exclu. Cependant, de tels essais sont de plus en plus rare, les sponsors non-commerciaux ne disposant pas des ressources financières nécessaires.

⁵⁹ Art. 21 al. 3 OClin.

⁶⁰ Cette publication devrait idéalement intervenir dans une revue «peer-reviewed». Les REP/ENI bien conçus et correctement menés sont parfois publiés dans des revues médicales sérieuses. Sur l'obligation de publier les résultats d'essais cliniques, voir mon article dans la Jusletter du 28 novembre 2005.

⁶¹ Swissmedic n'a pas encore formalisé les allègements que cette disposition accorde aux essais cliniques de phase IV.

⁶² Dans le système actuel, les commissions d'éthique n'apprécient guère avoir à examiner des protocoles de recherche situés à mi-chemin entre l'essai clinique et la diffusion d'informations promotionnelles.

⁶³ Comparer avec l'art. 23 OPMéd.

⁶⁴ Voir l'art. 5 al. 5, 1ère phrase OClin.

⁶⁵ Voir aussi l'art. 33 LPT.

⁶⁶ La CORE PT a d'ailleurs incité Swissmedic à élaborer des directives pour encadrer les REP. Cf. consid. 4.4 de la décision du 1er avril 2005.

⁶⁷ Notamment les art. 32 et 33 LPT.

⁶⁸ Voir, en tout cas par analogie, l'art. 5 al. 4, 1ère phrase OPMéd.

Résumé

Alors que le droit suisse des produits thérapeutiques régit séparément les essais cliniques de médicaments et la publicité pour les médicaments, la pratique voit de plus en plus souvent des études de nature mixte, où aspects scientifiques et promotionnels sont volontairement imbriqués.

Dans une décision d'avril 2005, la Commission fédérale de recours en matière de produits thérapeutiques a considéré qu'une étude qualifiée de «rapport d'expérience pratique» n'était pas soumise à l'Ordonnance sur les essais cliniques, notamment parce que la liberté thérapeutique des médecins participants à l'étude restait entière; en revanche, la Commission a appliqué l'Ordonnance sur la publicité pour les médicaments et a constaté sa violation.

Dans une affaire distincte tranchée en août 2005, le Tribunal fédéral a jugé qu'une étude dite non-interventionnelle tombait bel et bien sous le coup de cette Ordonnance sur les essais cliniques, quand bien même la liberté thérapeutique des médecins participant à l'étude était entière.

Or, la différence de nature entre un rapport d'expérience pratique et une étude non-interventionnelle est faible, voire inexistante – d'où l'insécurité juridique. Aussi, le présent article critique les incohérences de la décision de la Commission fédérale et propose une alternative pour résoudre les problèmes pratiques rencontrés dans ce secteur.

Zusammenfassung

Obwohl die schweizerische Heilmittelgesetzgebung die klinischen Versuche mit Heilmitteln und die Werbung für Heilmittel getrennt regelt, trifft man in der Praxis auf mehr und mehr Studien gemischter Natur, in welchen wissenschaftliche und werbliche Aspekte willentlich eng verknüpft werden.

In einem Entscheid von April 2005 war die eidgenössische Rekurskommission für Heilmittel der Meinung, dass eine als «Praxiserfahrungsbericht» qualifizierte Studie nicht der Verordnung über klinische Versuche mit Heilmitteln untersteht, insbesondere weil in die Therapiefreiheit der Ärzte, welche an dieser Studie teilnahmen, nicht eingegriffen wurde; hingegen hat die Kommission die Verordnung über die Arzneimittelbewerbung angewendet und ihre Verletzung festgestellt.

In einem ganz anderen, im August 2005 entschiedenen Fall hat das Bundesgericht entschieden, dass eine sogenannte nicht interventionelle Studie in den Anwendungsbereich der Verordnung über klinische Versuche mit Heilmitteln falle, obwohl in die Therapiefreiheit der Ärzte, die an der Studie teilgenommen haben, ebenfalls nicht eingegriffen wurde.

Der Inhaltsunterschied zwischen einem Praxiserfahrungsbericht und einer nicht interventionellen Studie ist gering, ja sogar unbedeutend, weshalb eine rechtliche Unsicherheit besteht. Der vorliegende Beitrag kritisiert die Inkohärenz des Entscheides der eidgenössischen Kommission und schlägt eine Alternative vor, um die in diesem Bereich bestehenden praktischen Probleme zu lösen.

* Dr. iur., LL.M., J.S.M. L'auteur remercie sa fidèle équipe – Tony Reynard, Betty et Charles-André Junod – pour ses commentaires critiques toujours précieux.