

Évaluation du régime de responsabilité dans la loi relative à la recherche sur l'être humain

Sur mandat de l'Office fédéral de la santé publique

1. Résumé¹

1.1. Contexte et approche

[Ch. 1] La recherche sur l'être humain cristallise des intérêts conflictuels entre lesquels un équilibre doit être trouvé : intérêts de la société pour les progrès de la médecine et de la technique, intérêts scientifiques et économiques, demande de protection des individus qui participent à la recherche. Elle s'inscrit par ailleurs dans un contexte international hautement concurrentiel.

[Ch. 2] Quantité de directives, d'accords et de textes législatifs nationaux ou internationaux délimitent le cadre d'une activité de recherche ouverte à la concurrence. Un aspect particulier de la protection de l'individu est la question de la responsabilité juridique et des dommages-intérêts lorsqu'un participant à un projet de recherche subit un dommage en relation avec celui-ci.

[Ch. 3] En Suisse, la nouvelle loi relative à la recherche sur l'être humain (LRH) et les ordonnances y relatives règlent en détail, depuis le 1^{er} janvier 2014, l'ensemble du champ de la recherche sur l'être humain. La LRH prévoit, à l'art. 19, une claire responsabilité causale pour les projets de recherche. Celle-ci est assortie, à l'art. 20, d'une obligation de garantie. Les effets de la nouvelle législation feront l'objet, entre 2014 et 2019, de plusieurs évaluations menées sous l'égide de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP). Le présent rapport, consacré à l'évaluation du régime de responsabilité, fait partie de ce programme d'évaluation. En ce qui concerne le nouveau régime de responsabilité, une motion² a été déposée au Conseil national peu de temps après l'entrée en vigueur de la loi. L'auteur demande d'adapter la législation afin de renverser la charge de la preuve en faveur du participant à un essai clinique. Selon elle, ce n'est pas le participant à un essai clinique qui devrait apporter la preuve du lien entre cet essai et le dommage subi, mais le promoteur de l'essai qui devrait prouver l'absence de lien entre le dommage et le projet recherche.

[Ch. 4] Afin d'obtenir une vue d'ensemble suffisamment précise du cadre juridique et de la pertinence pratique des divers aspects liés à la responsabilité, la section Recherche sur l'être humain et éthique de l'OFSP a chargé l'*Academy of swiss insurance medicine* (asim) de l'Hôpital universitaire de Bâle d'examiner le régime de responsabilité et sa mise en œuvre, en s'intéressant plus particulièrement à la question de la charge de la preuve dans une perspective comparative.

[Ch. 5] La présente évaluation comprend :

- une analyse comparative des régimes de responsabilité en droit suisse et dans huit autres pays européens³, en tenant compte des dispositions du droit de l'UE ainsi que des décrets, des directives et des déclarations à l'échelle internationale;
- une évaluation de l'application actuelle de la réglementation sur la responsabilité au moyen d'une enquête orale et écrite.

[Ch. 6] L'analyse comparative vise à déterminer l'équilibre trouvé par la solution suisse entre encouragement de la recherche et protection des patients. Elle vise également à identifier les régimes de responsabilité en vigueur dans les autres pays et à faire ressortir les paramètres d'application ayant fait leurs preuves à l'étranger. L'enquête écrite devait fournir une estimation chiffrée de la fréquence

¹ <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00701/00702/15565/15848/index.html?lang=fr>

² Motion Margrit Kessler 14.3559, « Patients participant à un essai clinique. Allègement du fardeau de la preuve », déposée le 19.6.2014

³ Allemagne, Autriche, Belgique, Espagne, France, Grande-Bretagne, Italie, Pays-Bas

des cas impliquant une question de responsabilité lors d'essais cliniques en Suisse. L'enquête orale avait quant à elle pour objectif de recueillir les premiers avis de certaines parties sur la LRH, sans prétendre toutefois à une parfaite représentativité. Il est important de souligner que la législation évaluée n'est en vigueur que depuis très peu de temps. L'application des nouvelles règles par les acteurs n'est par conséquent pas encore toujours bien rodée. Les expériences et les décisions de justice permettant de déterminer l'interprétation juridique et l'application des nouvelles dispositions du régime de responsabilité sont par ailleurs encore peu nombreuses. Malgré ces réserves, la présente évaluation permet de faire le point sur la situation et d'envisager certaines actions.

1.2. Analyse comparative

[Ch. 7]

1. Toutes les directives ou les conventions internationales prévoient que les personnes participant à un essai clinique doivent être protégées contre les dommages qu'elles peuvent subir dans ce cadre. Les modalités concrètes d'application sont chaque fois définies au niveau du droit national. Selon la directive européenne 2001/20/CE, des essais cliniques ne peuvent être entrepris dans les États membres que si la législation de ces derniers contient des dispositions relatives à l'assurance ou à l'indemnité couvrant la responsabilité de l'investigateur et du promoteur. Les huit pays retenus pour le présent rapport illustrent la diversité et l'hétérogénéité de la mise en œuvre de ce principe. La directive de l'UE concerne fondamentalement deux aspects. Le premier est la nécessité, pour protéger les participants à un essai clinique, de garantir que le promoteur ou le médecin-investigateur possède la capacité financière de couvrir les dommages occasionnés lorsque sa responsabilité pour faute est engagée. Le deuxième aspect est que les commissions d'éthique doivent aussi tenir compte des dispositions concernant la réparation ou l'indemnisation en cas de dommages ou de décès imputables à un essai clinique. La logique ici est celle de la responsabilité sans faute ou de la responsabilité causale.

Deux systèmes fondamentalement différents se distinguent dans les législations nationales : le premier impose aux promoteurs l'obligation d'assurer les participants à un essai clinique (contrats spécifiquement conçus pour la couverture de dommages dans le cadre d'un essai clinique) ; le second correspond à l'obligation de souscrire une assurance responsabilité civile ou de fournir des garanties de responsabilité. L'Allemagne, l'Autriche et les Pays-Bas appliquent le premier type d'assurance, tandis que les autres pays prévoient une assurance responsabilité civile obligatoire ou une autre possibilité de garantie. Sans prévoir d'obligation légale proprement dite à l'échelle nationale, la Grande-Bretagne délègue aux commissions d'éthique la tâche de contrôler que la sécurité est suffisante.

Les Pays-Bas sont le seul pays qui exige pour les essais cliniques à la fois une assurance correspondant au premier modèle (assurance pour participant à un essai clinique) et une assurance responsabilité civile ou autre garantie. Avec l'introduction de la responsabilité causale stricte dans la LRH, la Suisse est passée du premier modèle au second (assurance responsabilité civile obligatoire).

L'assurance responsabilité civile vise non seulement à prendre en charge les demandes d'indemnisation justifiées, mais aussi à protéger l'assuré contre les demandes injustifiées. Du fait du passage au système classique d'assurance responsabilité civile, il faut supposer que les assureurs appliquent désormais, lors de l'analyse du lien de causalité, un critère plus strict que cela n'était le cas auparavant. Par ailleurs, contrairement à l'ancienne ordonnance sur les essais cliniques de produits thérapeutiques (aOClin), la LRH ne règle pas la garantie en cas de responsabilité pour faute. La législation est actuellement lacunaire sur ce point.

2. Un système de responsabilité sans faute a été développé dans pratiquement tous les pays étudiés. La Belgique et l'Espagne ont introduit dans leur législation un modèle de responsabilité causale, tandis que l'Italie a instauré une assurance obligatoire pour une couverture sans faute. Les assurances pour participants à un essai clinique (Allemagne, Autriche, Pays-Bas) sont essentiellement des assurances sans faute. La législation française fait exception en prévoyant « uniquement » une responsabilité pour

faute, mais elle l'assortit à la fois d'une présomption légale de responsabilité de la part du promoteur et d'un système étatique subsidiaire d'indemnisation sans faute. Les directives sectorielles de l'industrie pharmaceutique britannique prévoient également une assurance sans faute. Dans l'UE, la tendance va ainsi clairement dans le sens d'une couverture sans faute au détriment du promoteur. La responsabilité causale instaurée par l'art. 19 LRH est en accord avec cette tendance.

3. L'Espagne, les Pays-Bas et l'Angleterre prévoient, pour les essais à faible risque, des exceptions au principe de la responsabilité causale ou à l'obligation de contracter une assurance spécifique pour participants à un essai clinique. Les autres législations ne prévoient pas de limitations de ce type. Puisque le champ d'application des différentes législations n'a pas été comparé dans les moindres détails, d'autres différenciations sont néanmoins possibles. Les distinctions jadis opérées dans le régime de responsabilité selon qu'un projet de recherche permettait d'escompter ou non un bénéfice direct pour le participant ont été récemment supprimées. Les exceptions prévues par la LRH apparaissent à ce titre très généreuses.

4. Dans tous les pays étudiés, à une exception près, la charge de la preuve du lien de causalité entre le dommage subi et l'essai clinique incombe au participant. Seule l'Espagne a renversé la charge de la preuve en introduisant dans sa législation la présomption selon laquelle les dommages qui se produisent durant la première année suivant la participation à un essai clinique sont causés par celui-ci. Il appartient alors au promoteur de fournir la preuve du contraire. L'Angleterre applique le principe de la prépondérance des probabilités : dès lors que l'essai clinique apparaît comme l'explication la plus probable d'un dommage, la responsabilité pour ce dernier doit être pleinement assumée. Avec la notion de « preuve par présomption » (*Anscheinsbeweis*), la jurisprudence allemande a fait évoluer, dans le domaine de la responsabilité médicale, la charge de la preuve dans un sens plus favorable au patient. Cette logique devrait s'appliquer par analogie aux preuves exigées pour les cas de responsabilité dans des projets de recherche. La jurisprudence suisse est à cet égard très prudente, raison pour laquelle la question de la charge de la preuve revêt une grande importance pratique.

5. En ce qui concerne les modalités de la procédure pour le dépôt, la vérification et le traitement des demandes d'indemnisation, l'Autriche, la France et les Pays-Bas prévoient la possibilité pour les participants à un essai clinique d'être assistés et conseillés par un organisme étatique. Les directives sectorielles anglaises soulignent expressément que le dépôt des demandes d'indemnisation doit intervenir rapidement et que des possibilités de médiation doivent être prévues.

6. Un droit de créance direct auprès de l'assurance responsabilité civile, tel qu'il est inscrit dans la LRH, a été introduit en Belgique et s'applique à toutes les assurances pour participants à un essai clinique dès lors que le participant est la personne assurée elle-même.

7. Les exigences légales pour les montants de couverture sont comprises entre 250 000 et 1 million d'euros par personne et entre 2,5 et 10 millions d'euros par essai. Le délai pour engager une action en dommages-intérêts ou celui de l'obligation pour les assureurs d'assurer la couverture du dommage est compris, dans la plupart des pays, entre trois et cinq ans ; il est de dix ans en France ainsi que, pour des projets de recherche spécifiques, en Allemagne et en Italie. Avec trois ans pour le droit à l'indemnisation et dix à trente ans pour des projets de recherche spécifiques, les délais prévus par la LRH se situent dans le haut de la fourchette des pays comparés.

1.3. Enquêtes

[Ch. 8] L'enquête écrite a porté sur un échantillon de 128 organisations et entreprises au total. Seize entretiens ont par ailleurs été réalisés. Le taux de réponse au questionnaire était de 53 % et de 92 % pour les assureurs responsabilité civile, ce qui permet des résultats significatifs.

1. Les participants à des essais cliniques bénéficient d'une surveillance étroite dans le cadre des projets de recherche. Selon les entretiens, les cas de dommage sont relativement rares. L'enquête écrite a

permis d'identifier entre 52 et 68 cas⁴ de dommage éventuel signalés aux assureurs responsabilité civile entre le 1^{er} janvier 2011 et le 30 juin 2014. Ce sont donc entre 13 et 17 cas par an en moyenne qui ont été notifiés (également à titre préventif) durant cette période aux assureurs interrogés. Le nombre de cas pour lesquels les assureurs responsabilité civile ont versé des prestations, que ce soit en reconnaissance (partielle) d'une responsabilité ou dans le cadre d'une conciliation, se situe entre 6,5 et 8,5 cas par an. Les montants versés sont généralement inférieurs à 20 000 francs. Aucun de ces cas n'a donné lieu à un contentieux judiciaire. Il n'est pas possible de déterminer si des cas graves ont eu lieu durant la période considérée. Les services de recours de l'AI indiquent que deux cas de recours sont actuellement examinés.

2. L'état des données et de l'information reste insuffisant. Un système de monitoring permettant une vue d'ensemble des (éventuels) cas problématiques et de leur évolution fait notamment défaut. On ne connaît pas non plus la fréquence des dommages mineurs, les montants correspondants et si ceux-ci sont pris en charge par le budget des essais, par les assureurs-maladie ou par les personnes concernées elles-mêmes.

3. Les solutions d'assurance retenues pour remplir l'obligation de garantie prévue à l'art. 20 LRH peuvent en pratique prendre la forme d'une inclusion dans l'assurance responsabilité civile du promoteur, d'une police d'assurance commune à l'ensemble des participants ou d'une police d'assurance pour chaque participant. Le Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) est le seul à proposer une garantie au moyen de fonds propres.

4. La protection des participants à un essai clinique a dans l'ensemble été considérée comme bonne et suffisante lors des entretiens. Les personnes interrogées estiment que si la LRH a sensibilisé les acteurs à l'importance des questions relatives à la protection des participants à des projets de recherche, elle n'a pas apporté d'amélioration concrète substantielle par rapport à l'ancienne réglementation. Le champ d'application étendu de la loi est salué, mais les organisations de patients déplorent le problème majeur que constitue la charge de la preuve pour les patients et le caractère lacunaire de la protection des patients dans les essais thérapeutiques non couverts par la LRH. Dans l'ensemble, l'équilibre trouvé dans la législation entre encouragement de la recherche et protection des participants aux essais a été jugé satisfaisant.

5. En ce qui concerne le régime de responsabilité, l'importance de l'action directe contre l'assureur est soulignée, même si cette dernière reste peu connue dans la pratique. Toutes les parties reconnaissent la responsabilité causale stricte comme un des piliers de la LRH. Dans le même temps, elles attirent l'attention sur les problèmes fondamentaux que constituent la pluri-causalité des dommages et l'asymétrie des connaissances entre le participant à un essai clinique et le promoteur. Les personnes interrogées s'accordent à reconnaître que le renversement de la charge de la preuve n'apporterait pas de réponse à ces problèmes. La priorité en cas de dommage devrait être d'apporter un soutien rapide et efficace aux personnes concernées. Parmi les mesures importantes citées pour améliorer la position des participants figurent l'harmonisation de la procédure à suivre en cas de dommage, la neutralité des conseils sur la question de la causalité, la garantie de la qualité de l'information, des explications et de la documentation, la formation et le contrôle des chercheurs ou l'introduction d'un registre central des dispositifs médicaux. Toutes les personnes interrogées ont souligné l'importance à ce stade d'acquérir plus d'expérience pour élaborer des solutions durables, étape jugée prioritaire par rapport à une adaptation rapide de la législation.

6. Les exceptions au principe de la responsabilité causale prévues dans l'ordonnance font l'objet de réactions contrastées, y compris au sein même de certains groupes de parties prenantes. Alors que certains interlocuteurs sont convaincus qu'« il ne devrait pas y avoir de place pour des exceptions de ce type dans la recherche » et voient dans ces exceptions une « inégalité de traitement choquante aux

⁴ Ces chiffres correspondent pour partie à des données exactes et pour partie à des estimations des personnes interrogées. Les assureurs n'étaient pas tous en mesure de déterminer le nombre de cas signalés, raison pour laquelle le rapport entre le nombre de cas donnant lieu à des prestations et le nombre de cas de dommage éventuel n'a pas pu être calculé.

dépens des plus faibles », d'autres estiment que ces dispositions « ne posent aucun problème dans la pratique » ou qu'elles constituent « des règles essentielles à la possibilité même d'une activité de recherche ».

7. À l'inverse, un large consensus existe parmi les personnes interrogées pour reconnaître que les structures et la culture de la recherche devraient davantage prêter attention à la perspective des patients. Les différentes parties estiment également qu'une aide devrait pouvoir être rapidement apportée aux personnes concernées ou à leurs proches.

8. Le développement de modèles de financement alternatifs, par exemple la constitution de fonds ou l'introduction d'une assurance des grands risques, est jugé inutile actuellement. La possibilité de financer les solutions d'assurance actuelles n'a pas été jugée problématique lors des entretiens.

1.4. Appréciation globale et actions possibles

[Ch. 9] Les résultats de l'évaluation et les besoins d'action identifiés peuvent être résumés comme suit :

1. Exception faite des dérogations au principe de la responsabilité causale prévues au niveau de l'ordonnance et des lacunes concernant la garantie en cas de responsabilité pour faute, la LRH offre, du point de vue du droit de la responsabilité et en comparaison européenne, un cadre réglementaire cohérent et adéquat. Un réexamen approfondi des dérogations et de l'interaction entre responsabilité causale et responsabilité pour faute devrait néanmoins être entrepris.

2. Pour que le principe de la responsabilité causale déploie pleinement son effet protecteur, l'introduction de mesures de soutien en faveur des participants à un essai clinique en cas de dommage devrait être examinée. Un renversement de la charge de la preuve ne semble toutefois pas (encore) pertinent à l'heure actuelle. Très inhabituel dans le système juridique suisse, un tel renversement serait source d'insécurité juridique sans résoudre pour autant le problème fondamental de l'appréciation des preuves dans un domaine hautement spécialisé caractérisé par une asymétrie d'information et de connaissances. Le renversement de la charge de la preuve pourrait de plus présenter un risque pour la place scientifique suisse. Afin de réduire l'asymétrie d'information et de créer des conditions équitables pour l'établissement des preuves, il faudrait par contre examiner la possibilité de créer une obligation de fournir des informations, un droit à l'information et une obligation de clarification.

3. Pour que les participants à un essai clinique puissent bénéficier d'un soutien efficace et cohérent lors de leur demande d'indemnisation, la mise en place d'un organe de médiation, comme l'avait proposé le Conseil des États durant la procédure législative sur la LRH, devrait être réexaminée. Un tel organisme devrait remplir une fonction de médiation, mais aussi de conseil, par exemple en ce qui concerne l'établissement de la preuve du lien de causalité. Les différentes parties pourraient également élaborer une prise de position commune exposant la procédure à suivre pour traiter un cas de dommage.

4. Les projets de recherche devraient intégrer davantage la perspective des patients. Cela suppose notamment d'accorder plus d'attention à la sélection et au consentement éclairé des participants à un essai clinique. La sensibilisation et la formation des chercheurs devraient être améliorées en conséquence. Les structures de recherche devraient par ailleurs développer des instruments de gestion et de contrôle appropriés.

5. Malgré l'état lacunaire des données, on peut supposer que les cas de dommage sont relativement rares et que les dommages majeurs relèvent de l'exception. Une harmonisation des rapports des commissions d'éthique et un reporting centralisé des cas de dommage amélioreraient la collecte d'informations et le pilotage du système, permettant d'identifier en temps opportun les tendances indésirables.

6. Une éventuelle adaptation de la base légale devrait tenir compte des évolutions du droit de l'UE. L'entrée en vigueur du règlement (UE) n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain a été reportée et est désormais prévue pour fin 2017. Les dispositions actuelles de la LRH sur la responsabilité et la garantie sont fondamentalement compatibles avec ce nouveau règlement. Seules les dispositions dérogatoires doivent être réexaminées sous un angle critique, le nouveau règlement de l'UE exigeant que tout dommage soit couvert.