



Berne, le 8 décembre 2017

Bases décisionnelles fiables pour les thérapies médicamenteuses

Rapport du Conseil fédéral donnant suite au postulat 14.4007 déposé le 14 novembre 2014 par la Commission de la sécurité sociale et de la santé publique du Conseil national

Table des matières

0	Condensé	4
1	Contexte	7
1.1	Postulat « Bases décisionnelles fiables pour les thérapies médicamenteuses »	7
1.2	Contenu et structure du rapport.....	8
2	Appréciation du postulat sur le fond	9
2.1	Preuves	9
2.2	Transparence et qualité.....	10
2.3	Sécurité des médicaments (pharmacovigilance)	11
2.4	Financement	11
3	Principales bases décisionnelles des thérapies médicamenteuses	12
3.1	Médecine basée sur les preuves	12
3.2	Conditions d'une thérapie médicamenteuse optimale	13
4	Études cliniques pharmacologiques	13
4.1	Phases d'une étude pharmacologique	13
4.2	Directives et lois encadrant la recherche sur l'être humain.....	15
4.2.1	Échelon international	15
4.2.2	Échelon national	16
4.3	Procédures d'autorisation et d'annonce pour les essais cliniques de médicaments en Suisse.....	17
4.3.1	Autorisation des essais cliniques par Swissmedic.....	17
4.4	Obligation d'enregistrement des essais cliniques en Suisse	18
4.4.1	Échelon international	18
4.4.2	Échelon national	18
4.5	Exigences posées aux (nouveaux) médicaments	19
4.5.1	Autorisation de mise sur le marché	19
4.5.2	Remboursement	20
4.5.3	Surveillance du marché (pharmacovigilance).....	20
5	Objectifs des différentes études cliniques	22
5.1	Approches méthodologiques et types d'études.....	22
5.1.1	Études cliniques randomisées contrôlées (en double aveugle)	22
5.1.2	Études comparatives	23
5.1.3	Études d'optimisation thérapeutique.....	23
5.1.4	Études d'efficacité réelle	23
5.1.5	Méta-études (revues systématiques).....	24
5.2	Études universitaires.....	24
6	Acteurs, instruments, financement.....	25
6.1	Acteurs.....	26
6.2	Instruments d'encouragement et financement.....	27
6.2.1	Instruments d'encouragement	27
6.2.2	Sources de financement	28
6.3	Comparaison avec d'autres systèmes d'encouragement de la recherche clinique	31
7	Mesures prises pour encourager la recherche clinique.....	34
7.1	Encouragement à l'échelon national	34
7.1.1	Encouragement institutionnel par le SEFRI : infrastructures de recherche.....	34

7.1.2	Encouragement de projets et de programmes : Fonds national Suisse (FNS)	38
7.1.3	Promotion des carrières dans la recherche clinique	41
7.1.4	Fondations, fonds et partenariats de développement de produits	41
7.1.5	Assureurs-maladie	43
7.2	Encouragement à l'échelon européen	43
7.2.1	Initiatives cofinancées par les PCR	44
7.2.2	ERA-NET	45
7.2.3	Infrastructures européennes de recherche	45
8	Comment la Suisse relève les défis internationaux	46
8.1	Tendances et débats à l'échelle internationale	46
8.2	Qualité	47
8.3	Transparence	48
8.3.1	Libre accès aux publications, libre accès aux données de recherche et dépôts de données	49
8.3.2	Transparence relative aux études pharmacologiques	51
8.4	Systèmes d'expertise informés, patients informés	52
8.5	Participation à des réseaux de recherche et programmes d'encouragement internationaux	53
8.6	Cadre optimal dans le contexte de la concurrence internationale	54
8.7	Motivation et qualification des chercheurs	56
8.8	Infrastructures de recherche et développement des compétences en matière de recherche	57
8.9	Importance du financement dans le contexte global	58
9	Résumé.....	59
9.1	Financement d'études portant sur des médicaments qui ne sont plus protégés par des brevets	59
9.2	Financement d'études portant sur des questions cliniquement pertinentes.....	59
9.3	Mesures destinées à créer des conditions encore plus propices à une recherche clinique performante et utile pour les patients.....	60
9.4	Conclusion.....	62
	Liste des abréviations.....	63
	Bibliographie	66

0 Condensé

Le postulat 14.4007 « Bases décisionnelles fiables pour les thérapies médicamenteuses », déposé le 14 novembre 2014 par la Commission de la sécurité sociale et de la santé publique (CSSS-CN), chargeait le Conseil fédéral de présenter des solutions pour améliorer l'état de la recherche sur les médicaments importants pour lesquels la protection des brevets est échue. Il s'agissait aussi de préciser comment les études cliniques pertinentes peuvent être financées et d'établir si et comment il est possible de faire en sorte que l'industrie pharmaceutique participe au financement. Le Conseil fédéral a également été chargé de trouver des solutions pour combler d'autres lacunes importantes dans la recherche clinique, à savoir : meilleure lisibilité et accessibilité des données de recherche et amélioration du recensement des effets secondaires des nouveaux médicaments.

Le présent rapport traite ces requêtes en tenant compte du cadre réglementaire, de la situation actuelle concernant les études, des instruments de promotion et des mesures de la Confédération.

Cadre réglementaire

En Suisse, la législation définit les exigences en matière de développement et d'utilisation des médicaments. La loi relative à la recherche sur l'être humain (LRH), en vigueur avec les ordonnances y afférentes depuis le 1er janvier 2014, a pour objectif de protéger l'être humain, sa dignité, sa personnalité et sa santé dans la recherche. Qui plus est, elle vise à établir des conditions favorables pour la recherche sur l'être humain et contribue à la qualité et à la transparence de cette recherche. Dans la procédure d'autorisation basée sur les risques (trois catégories), des exigences réglementaires simplifiées s'appliquent également à certains essais cliniques portant sur des médicaments. La loi sur les produits thérapeutiques (LPTh), qui vise à garantir l'admission de produits thérapeutiques de qualité, sûrs et efficaces en vue de protéger la santé de l'être humain, représente le deuxième pilier du développement et de l'utilisation des médicaments. L'Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic) et les commissions d'éthique suisses relatives à la recherche sur l'être humain jouent un rôle clé dans l'exécution de ces dispositions légales. À l'obligation d'autorisation pour la réalisation d'études cliniques et l'obligation d'enregistrement vient s'ajouter une autorisation pour l'admission des nouveaux médicaments ou des extensions d'indications. Ces procédures, prises dans un étau entre, d'une part, un degré de réglementation relativement élevé (pour protéger les patients dans le cadre de projets de recherche et durant le traitement) et, d'autre part, les intérêts de la recherche clinique et de l'industrie pharmaceutique, ont constamment été développées et adaptées.

Les prestataires sont également tenus de vérifier régulièrement et de déclarer à Swissmedic les effets secondaires indésirables et les lacunes de sécurité des médicaments autorisés dans le cadre de ce que l'on appelle la « pharmacovigilance ». La Suisse dispose ici de normes élevées à l'échelle européenne et mondiale. Lors de la révision ordinaire de la loi sur les produits thérapeutiques, la Confédération a prévu des mesures pour améliorer encore ce système de surveillance, entre autres, l'introduction de l'étiquetage obligatoire de médicaments contenant de nouveaux principes actifs pour améliorer la qualité de la notification d'effets indésirables. De plus, les bases légales sont posées pour mener à bien le plan de pharmacovigilance, qui vise le recensement, la vérification et la prévention systématiques des risques. Les projets d'ordonnances correspondants ont été envoyés en consultation en juin 2017.

Situation actuelle concernant les études

Les études effectuées lors de la recherche clinique, représentent un outil important pour acquérir de nouvelles connaissances dans ce domaine médical. Leurs résultats constituent la base d'une médecine factuelle, à savoir une médecine fondée sur des bases décisionnelles fiables. Les études cliniques examinent, entre autres, l'efficacité, la tolérance et la sécurité, tant des nouveaux médicaments que de ceux déjà en circulation. Fondamentalement, on distingue les études cliniques commerciales (avec pour objectif l'admission d'un nouveau médicament ou une extension des indications) des non commerciales,

appelées *Investigator Initiated Clinical Trials* (IICT, comparant p. ex., l'efficacité de différents médicaments). En Suisse, la part d'études cliniques de médicaments à caractère non commercial est d'environ 25 à 30 % : une situation comparable à celle d'autres pays industrialisés.

L'obtention de bases décisionnelles fiables pour les soins médicaux revêt une grande importance. Toutefois, selon les experts suisses pour les études cliniques également (SCTO et SAKK, voir ci-dessous), le fait que le postulat se limite aux études lancées par les instituts universitaires et portant sur des médicaments pour lesquels la protection des brevets est échue ne permet pas d'atteindre les objectifs visés. Pour renforcer la recherche non commerciale, il convient bien plus d'aménager les conditions-cadres générales concernant la recherche clinique de manière à ce qu'elle soit de qualité et utile pour les patients, et ce, pour tous les domaines de soins médicaux. Par exemple pour les nouveaux traitements médicamenteux ; pour les produits commercialisés depuis longtemps, indépendamment de la période de validité du brevet ; pour ceux dont le brevet est arrivé à expiration ; pour les études diagnostiques et chirurgicales ; pour les études sur les mesures de réadaptation ; pour les études de produits médicaux, nouveaux ou déjà existants.

Pour ce qui est de l'utilité de la recherche clinique, le débat international révèle un vaste potentiel d'optimisation dans l'exploitation des fonds de recherche : nombre d'études sur les médicaments manquent leur objectif principal, à savoir, améliorer les soins ou optimiser les traitements existants. Si les raisons à cet égard sont multiples, il s'agit le plus fréquemment de faiblesses fondamentales de la qualité des processus (conception des études, méthodologie, faisabilité, recrutement des patients) et des résultats (validité, acquisition de connaissances, applicabilité, pertinence de la question pour les patients). La transparence abordée par le postulat nécessite, elle aussi, des améliorations. D'après les estimations actuelles, les résultats de près de la moitié des études cliniques restent sous clé et ne peuvent donc pas être utilisés comme base de connaissances pour des recherches ou des décisions ultérieures. Cette situation se traduit par des redondances et une distorsion des données, problématiques non seulement d'un point de vue éthique mais aussi économique.

D'importantes bases légales ont été créées en Suisse ces dernières années pour répondre pleinement à l'exigence de transparence accrue dans la recherche clinique : en vertu de la LRH, les études sur des médicaments (et tous les autres essais cliniques) doivent être répertoriées dans un registre public avant le début de la recherche, entre autres, afin d'éviter que des études similaires ou comparables ne soient menées plusieurs fois. À l'avenir, sur la base de la LPTh révisée, l'industrie pharmaceutique nationale sera tenue (en s'appuyant sur les développements européens) de rendre accessibles les résultats des études cliniques réalisées dans l'optique de développer un médicament à usage humain.

La loi sur l'encouragement de la recherche et de l'innovation (LERI) définit les exigences en termes d'intégrité, de bonnes pratiques scientifiques, de mise en valeur des résultats et d'accès à ces derniers. Dans le cadre de la politique d'encouragement de la recherche menée par la Confédération, le Fonds national suisse (FNS) s'engage en faveur d'un accès systématique aux résultats des recherches (*open access to publications*) et aux données concernées (*open science data*). D'autres effets importants en matière de lisibilité et d'applicabilité des données sont attendus de l'initiative nationale d'encouragement de la médecine personnalisée de la Confédération : il est question ici de constituer une infrastructure exhaustive avec des données standardisées du domaine clinique afin que ces diverses données soient interopérables pour la recherche.

Instruments de promotion et mesures de la Confédération

La promotion fédérale de la recherche repose sur les principes de la subsidiarité (avec la participation de hautes écoles, des cantons ou de particuliers) et de la concurrence ainsi que sur l'approche ascendante (*bottom-up*), où les scientifiques définissent leurs thèmes de recherche de manière indépendante. La tâche clé de la Confédération consiste à établir de bonnes conditions-cadres pour la recherche clinique.

En Suisse, les études non commerciales (ou IICT), mises en avant par le postulat, sont généralement lancées au sein des hautes écoles et financées par différentes sources, comme le FNS, des fonds de

recherche propres aux universités (auxquels des sociétés privées peuvent également participer) ainsi que des fondations privées suisses et étrangères. À noter, dans ce contexte, que l'industrie pharmaceutique en Suisse assume déjà environ 70 % des frais de recherche et de développement pour les études sur les médicaments et fournit ainsi une contribution importante pour le pôle économique et scientifique suisse. La solution proposée dans le postulat consiste à faire verser par les entreprises pharmaceutiques une contribution obligatoire indexée sur leur chiffre d'affaires. Le Conseil fédéral estime qu'une telle mesure constituerait un signal négatif à l'endroit de la place scientifique et économique suisse en même temps qu'un frein aux efforts déployés par la Confédération pour renforcer la recherche et la technologie biomédicales. Sans l'excellente interaction existant aujourd'hui entre les financements publics et privés et en l'absence d'une promotion ultérieure et systématique de cette approche, nombre de ces études non commerciales ne pourraient pas être menées à bien, ni aujourd'hui ni à l'avenir.

La Confédération apporte son soutien au domaine de la recherche clinique par l'intermédiaire du FNS. Outre ses promotions régulières de projets depuis 2015, le FNS procède chaque année à des mises au concours pour promouvoir les études non commerciales, activité qu'il prolongera, dans un premier temps, jusqu'à l'horizon 2020, entre autres, en raison du grand intérêt de la recherche universitaire. Ainsi, depuis l'acceptation du postulat, la Confédération soutient la recherche clinique indépendante du secteur pharmaceutique avec 10 millions de francs supplémentaires de subventions publiques par an.

La promotion spécifique de la relève scientifique (à savoir, création de structures et de perspectives durables de carrière) est également capitale pour le succès de la recherche clinique. Dans cette optique, le FNS encourage les jeunes chercheurs par des subsides pour professeurs boursiers, des bourses de recherches et des incitations spécifiques (p. ex., temps bloqué pour la recherche clinique). D'autres mesures de promotion de la relève sont mises en œuvre de manière ciblée dans le cadre du Plan directeur de la Confédération visant à développer la recherche et la technologie biomédicales (par exemple, la Feuille de route 2016-2021 pour promouvoir la relève dans la recherche clinique).

Pour encourager la recherche clinique de manière ciblée et combler les lacunes, la Confédération soutient en outre des infrastructures de recherche en dehors des hautes écoles, comme la *Swiss Clinical Trial Organisation* (SCTO) et le Groupe suisse de recherche clinique sur le cancer (SAKK). Celles-ci proposent des services et des bases pour une recherche clinique de qualité et conduisent également des études cliniques.

Conclusion

Les bases légales pertinentes pour la recherche clinique ont été élaborées et développées en collaboration avec les parties prenantes et en tenant compte des évolutions internationales. Ainsi, les conditions et les cadres pour les études cliniques en Suisse ont pu faire l'objet d'améliorations continues. L'évaluation de la LRH, attendue pour 2019, montrera si de nouvelles actions sont nécessaires.

Sur la base de l'expérience et des développements actuels, en Suisse comme à l'étranger, mais aussi des discussions internationales portant sur le renforcement de la recherche clinique, le Conseil fédéral estime qu'une contribution obligatoire de l'industrie pharmaceutique en fonction du chiffre d'affaires, proposée dans le postulat, ne saurait produire l'effet escompté. Par ailleurs, un tel procédé ne serait pas compatible avec les piliers du système de promotion suisse. Les expertises nationales et internationales confirment que la situation peut être améliorée durablement en examinant davantage de questions cliniquement pertinentes et en satisfaisant aux exigences méthodologiques les plus élevées.

Le FNS a développé ses instruments de promotion sur la base des principes établis à cet égard. Et son programme de promotion des études non commerciales n'y fait pas exception : seuls les projets répondant aux normes de qualité les plus élevées sont soutenus. Les expériences faites lors des deux premières mises au concours de financement ont révélé que les moyens mis à disposition dans ce programme sont suffisants pour l'instant. L'évaluation du programme de promotion (2021) montrera si de nouvelles incitations ou des instruments de promotion spécifiques sont nécessaires pour la recherche clinique universitaire. Dans ce contexte, l'objectif principal ne consiste pas à augmenter le nombre

d'études cliniques mais à améliorer leur qualité. La Confédération y contribue dans le cadre de sa compétence par de nombreuses mesures coordonnées.

1 Contexte

1.1 Postulat « Bases décisionnelles fiables pour les thérapies médicamenteuses »

Le 9 mars 2015, le Conseil national a adopté, sur proposition de sa Commission de la sécurité sociale et de la santé publique (CSSS-CN), le postulat 14.4007 « Bases décisionnelles fiables pour les thérapies médicamenteuses », dont la teneur est la suivante :

Texte déposé

Le Conseil fédéral est chargé de présenter dans un rapport des solutions pour :

1. améliorer l'état de la recherche sur les médicaments importants qui ne sont plus protégés par des brevets ;
2. permettre le financement d'études cliniques améliorant ou permettant d'élaborer les bases décisionnelles scientifiques pour les questions pertinentes sur le plan clinique ;
3. établir si et comment il est possible de faire en sorte que l'industrie pharmaceutique participe à ce financement, par exemple au moyen d'une contribution obligatoire dépendant du chiffre d'affaires, l'argent ainsi débloqué étant mis à la disposition de la recherche clinique universitaire sans condition de la part de l'industrie pharmaceutique ;
4. combler d'autres lacunes importantes dans la recherche clinique : meilleure lisibilité et accessibilité des données de la recherche, révision des échelles d'évaluation utilisées pour les études, amélioration du recensement des effets secondaires des nouveaux médicaments ou mesures destinées à remédier au manque d'études comparatives entre médicaments génériques et médicaments brevetés.

Développement

L'interruption de la recherche sur les médicaments dont le brevet est échu constitue une lacune importante dans la recherche médicale. Cette situation entraîne de graves problèmes en ce qui concerne l'utilité des médicaments en termes d'efficacité des coûts et par rapport aux patients. Sous l'angle de l'économie d'entreprise, la recherche sur l'utilité des nouveaux médicaments brevetés est intéressante pour l'industrie pharmaceutique. Des médicaments bon marché qui ont fait leurs preuves sont parfois pris en compte dans des études comparatives avec de nouveaux médicaments brevetés, mais la plupart du temps uniquement dans le but de prouver l'avantage de la nouvelle substance, résultat auquel il faut d'ailleurs s'attendre selon la manière dont l'étude est abordée. Plus fréquemment, pourtant, les anciens médicaments disparaissent des études cliniques, de sorte que l'état des données les concernant est insuffisant malgré l'utilisation clinique dont ils ont fait l'objet durant des années. Des milieux spécialisés hors industrie pharmaceutique et des revues médicales reconnues relèvent fréquemment ces dysfonctionnements. Fin 2012, la revue spécialisée « pharma-kritik », qui ne dépend pas de l'industrie pharmaceutique, a montré avec force la gravité des effets liés au manque de bases décisionnelles sur de nombreuses décisions thérapeutiques

dans la pratique médicale quotidienne (« pharma-kritik » 10/2012, trente-quatrième année).

Le 20 novembre 2013, le Conseil fédéral a recommandé dans sa première réponse au postulat 13.3884 de la conseillère nationale Yvonne Gilli de rejeter ledit postulat, en raison des mesures déjà mises en œuvre ou planifiées à l'époque, notamment de l'entrée en vigueur de la loi relative à la recherche sur l'être humain le 1^{er} janvier 2014¹ et des efforts déployés pour renforcer la recherche clinique en Suisse dans le cadre de la politique d'encouragement de la recherche de la Confédération (www.parlament.ch/fr > Travail parlementaire > Recherche Curia Vista > entrer le numéro du dossier (14.4007). Le 14 novembre 2014, le postulat 13.3884 a été retiré, et la CSSS-CN a déposé le postulat 14.4007, de teneur identique. Le 11 février 2015, le Conseil fédéral a également rejeté ce dernier postulat en invoquant les mesures supplémentaires prises pour promouvoir la recherche clinique. Le 9 mars 2015, le Conseil national a finalement adopté le postulat en question par 91 voix contre 77.

1.2 Contenu et structure du rapport

Le postulat charge le Conseil fédéral d'élaborer un rapport présentant des solutions pour améliorer l'état de la recherche sur les médicaments importants qui ne sont plus protégés par des brevets, pour financer des études cliniquement pertinentes, pour établir si et comment il est possible de faire en sorte que l'industrie pharmaceutique participe à ce financement, mais aussi pour combler les lacunes existant dans la recherche clinique, à savoir notamment améliorer la lisibilité et l'accessibilité des données de la recherche ainsi que le recensement des effets secondaires des nouveaux médicaments.

Le présent rapport décrit le cadre général de la recherche clinique ainsi que les mesures que la Confédération a planifiées, engagées ou déjà réalisées dans ce domaine. Il analyse en outre la situation qui prévaut actuellement dans ce même domaine, notamment les défis les plus urgents tant au plan national qu'international.

Le chapitre 2 procède à une appréciation critique des demandes formulées dans le postulat. Compte tenu des priorités esquissées dans ce dernier, il se concentre principalement, comme le reste du présent rapport, sur les études pharmacologiques. Il convient toutefois de noter que les données à disposition ne permettent pas toujours de distinguer clairement les études cliniques des études pharmacologiques et des études de médecine expérimentale, ou des études pharmacologiques que ces dernières peuvent inclure.

Le chapitre 3 met en évidence le lien qui existe entre les bases décisionnelles fiables (visées par le postulat), la médecine basée sur les preuves et la recherche clinique (sur les médicaments).

Le chapitre 4 décrit le cadre légal ainsi que les procédures d'autorisation et d'enregistrement et les mesures prises pour améliorer ces procédures.

Le chapitre 5 présente les objectifs des différents types d'études ainsi que leurs avantages respectifs. Il explique notamment la distinction qui doit être faite entre, d'une part, les études commerciales, qui sont généralement réalisées ou commandées par l'industrie pharmaceutique, et d'autre part, les études non commerciales, à savoir les études cliniques qui sont lancées par les chercheurs ou les universités (*Investigator Initiated Clinical Trials*, IICT). La promotion de ces études est au centre du présent rapport car elle constitue la principale revendication du postulat.

Le chapitre 6 traite des différents acteurs de la recherche clinique et de son financement. Il expose le fonctionnement de la collaboration entre bailleurs de fonds publics et privés, et montre l'importance cruciale de cette collaboration pour le financement de nombreuses études universitaires.

¹ RS 810.30 ; loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (loi relative à la recherche sur l'être humain, LRH) du 30 septembre 2011 (état le 1^{er} janvier 2014)

Le chapitre 7 expose les divers instruments qui existent pour promouvoir la recherche clinique en Suisse ainsi que les mesures prises pour l'amélioration continue de ces instruments compte tenu du contexte international.

Le chapitre 8 présente les principaux défis qui se posent dans le domaine de la recherche clinique et la façon dont la Suisse peut les relever.

Enfin, le chapitre 9 revient sur les demandes formulées dans le postulat et répond à la question de savoir quelles mesures supplémentaires seraient éventuellement nécessaires pour améliorer encore la situation de la recherche clinique.

2 Appréciation du postulat sur le fond

Le postulat reprend des sujets importants, qui sont débattus depuis déjà plusieurs années dans la littérature spécialisée et dont le Conseil fédéral suit l'évolution avec attention. Ses demandes, centrées sur les études relatives aux médicaments qui ne sont plus protégés par des brevets, peuvent être réparties en quatre grands thèmes relevant de la recherche clinique :

1. Preuves
2. Transparence et qualité
3. Sécurité des médicaments
4. Financement

Chacun de ces thèmes est important dès lors que l'on se demande quel est le cadre approprié pour la recherche clinique. Mais, de l'avis des parties prenantes consultées pour l'élaboration du présent rapport², l'objet du postulat est globalement trop restreint. Si tout le monde s'accorde à dire qu'il faut renforcer la recherche clinique universitaire, indépendante de l'industrie pharmaceutique, il apparaît en effet insuffisant de se concentrer uniquement sur les études relatives aux médicaments dont le brevet est échu, dans le sens où le besoin de bases décisionnelles fiables concerne tous les domaines des soins médicaux. Il peut s'agir des médicaments dont le brevet est échu, de ceux qui sont arrivés sur le marché récemment ou il y a déjà longtemps, ou encore, d'études sur les diagnostics, les interventions chirurgicales, les mesures de réadaptation, les dispositifs médicaux, etc. Par ailleurs, les thèmes abordés dans le postulat renvoient pour une large part à des défis qui ne sont pas spécifiques à la Suisse mais qui s'appliquent à la recherche clinique en général et touchent aussi d'autres pays. Ce qui explique pourquoi le rapport se réfère sans cesse aux développements internationaux.

2.1 Preuves

Le postulat défend l'idée qu'il faut a) réaliser davantage d'études (comparatives) universitaires, indépendantes de l'industrie pharmaceutique, dans le domaine des thérapies médicamenteuses et b) axer en priorité ces études sur les médicaments importants qui ne sont plus protégés par des brevets. Ces mesures permettent non seulement de continuer de disposer de bases décisionnelles fiables concernant les thérapies en question, mais aussi d'appliquer ces bases en toute sécurité en intégrant les connaissances les plus récentes.

Le Conseil fédéral accorde une importance centrale à la création de bases décisionnelles fiables pour les thérapies médicamenteuses. Il sait que, pour pouvoir pratiquer la médecine basée sur les preuves, autrement dit pour prendre des décisions médicales scientifiquement fondées (efficacité validée), il faut

² Dans leur prise de position du 9 décembre 2015 à l'attention du SEFRI et de l'OFSP, la *Swiss clinical trial organisation* (SCTO) et le Groupe suisse de recherche clinique sur le cancer (SAKK) soulignent que la limitation aux médicaments, et plus précisément encore aux médicaments qui ne sont plus protégés par des brevets, n'est pas adaptée.

d'abord pouvoir s'appuyer sur des études cliniques et des revues systématiques de ces études, notamment sur des études universitaires, aussi appelées *Investigator Initiated Clinical Trials* (IICT), ou études cliniques indépendantes de l'industrie.

En Suisse, les IICT sont essentiellement soutenus par les pouvoirs publics, suivant les principes de la politique publique d'encouragement de la recherche. Les chercheurs déterminent leurs thèmes de recherche en grande partie eux-mêmes (principe ascendant, ou *bottom-up*). Comme les volumes de subventions sollicités sont supérieurs aux moyens à disposition, les projets sont priorisés et sélectionnés sur la base d'une évaluation de leur qualité scientifique. Le principe de concurrence est ainsi respecté.

Le manque d'études observé à travers le monde concernant les médicaments dont le brevet est échu, et dénoncé par le postulat, peut donc avoir plusieurs raisons, dont les trois suivantes :

- le nombre de projets de recherche soumis pour de tels médicaments est trop limité, notamment parce que les chercheurs cliniques estiment que le gain de connaissances réalisable avec les études concernées est trop faible par rapport à celui réalisable avec les études portant sur d'autres catégories de médicaments,
- la qualité de ces projets est insuffisante, ou
- les comités d'experts qui les évaluent ne leur attribuent pas la priorité nécessaire.

2.2 Transparence et qualité

L'amélioration de la lisibilité et de l'accessibilité des données de la recherche abordée dans le postulat vise à instaurer plus de transparence et de qualité dans la recherche clinique. Cet objectif va de pair avec les thèmes de l'*Open Access to Publication*³ et l'*Open Data*, de plus en plus discutés actuellement, et qui consistent à permettre et à garantir l'accès aux résultats de la recherche financée par des fonds publics mais aussi aux données mêmes de cette recherche. La Confédération soutient ces objectifs incontestables autant que ses compétences le lui permettent. Elle a d'ailleurs déjà fait en sorte que les données recueillies dans le cadre de travaux soutenus par le Fonds national suisse (FNS) soient obligatoirement mises à la disposition d'autres chercheurs pour la recherche secondaire et déposées dans des bases de données scientifiques reconnues (dépôts de données)⁴.

La nécessité d'améliorer la transparence aussi bien de la recherche médicale que des autorisations de mise sur le marché des médicaments fait consensus au sein des milieux scientifiques et de la société en général. La garantie d'une documentation exhaustive des projets de recherche – c.-à-d. d'une documentation couvrant tout le processus de recherche, depuis la planification, jusqu'aux résultats, à leur publication et à leur répliquabilité et leur contrôle par des chercheurs tiers, en passant par l'exécution – est considérée comme une composante centrale de l'assurance qualité de la recherche et des médicaments en résultant. C'est la raison pour laquelle la Confédération a introduit une obligation d'enregistrement des essais cliniques réalisés en Suisse dans la LRH en 2014, et a également ajouté à la loi sur les produits thérapeutiques (LPT_h) révisée un nouvel article (art. 67 LPT_h révisée) prévoyant la publication, dans un cadre déterminé, des résultats des études cliniques effectuées en vue de l'obtention d'autorisations.

Il convient néanmoins de souligner que la qualité d'une étude dépend aussi largement de tout un ensemble d'autres facteurs : question de recherche pertinente pour la pratique clinique, concept de recherche approprié et assorti d'une méthodologie et d'une analyse elles aussi adéquates, gestion de la recherche efficace, cadre réglementaire favorable et rapports de recherche à la fois « fidèles à la réalité », complets et accessibles.

³ Les résultats de la recherche financée par des fonds publics doivent être accessibles au public (art. 50 de la loi fédérale sur l'encouragement de la recherche et de l'innovation, LERI ; RS 420.1).

⁴ Règlement des subsides du FNS, art. 47, http://www.snf.ch/SiteCollectionDocuments/allg_reglement_16_f.pdf

La révision des échelles d'évaluation – à savoir des outils diagnostiques cliniques que sont, p. ex., l'échelle d'Hamilton utilisée pour évaluer l'efficacité des antidépresseurs ou d'autres échelles employées en neuropsychiatrie, en rhumatologie ou dans d'autres domaines (Gysling 2012) - doit se faire en coordination avec les autres pays et n'incombe pas à la Confédération mais aux différentes associations professionnelles concernées. C'est pourquoi cet élément du postulat n'est pas traité plus avant dans la suite du rapport.

2.3 Sécurité des médicaments (pharmacovigilance)

L'article de la revue spécialisée « pharma-kritik » auquel le postulat fait allusion (Gysling 2012) indique que la sécurité des patients pourrait être considérablement améliorée si les effets indésirables des nouveaux médicaments étaient mieux recensés dans les premières années suivant la mise sur le marché, et que plus le recensement de ce qu'on appelle les « signaux » (problèmes statistiquement significatifs) est performant, plus les effets indésirables peuvent être prévenus tôt. Il renvoie à ce sujet au système mis en place par l'UE en 2013, qui consiste à marquer les nouveaux médicaments⁵ d'un triangle noir. L'objectif de ce nouvel étiquetage est d'informer les médecins, les pharmaciens et les patients et de les inviter à utiliser les systèmes de notification nationaux pour faire part de toute suspicion d'effet indésirable, concernant en particulier ces médicaments. Il permettra l'analyse efficace des nouvelles informations et l'identification plus rapide de potentiels effets secondaires du médicament concerné. En outre, le système de notification utilisé en Suisse fonctionne très bien : notre pays se classe au 1^{er} rang européen et au 6^e rang mondial en termes de taux de notification des effets indésirables des médicaments après autorisation de mise sur le marché (Swissmedic 2016).

Dans le cadre de la révision ordinaire de la LPT (2^e étape), la Confédération a néanmoins pris des mesures supplémentaires pour améliorer encore la pharmacovigilance. S'appuyant sur la réglementation de l'UE, certains médicaments, notamment ceux qui contiennent de nouveaux principes actifs, seront marqués d'un triangle noir et soumis à une surveillance supplémentaire. De plus, les bases légales sont posées pour exiger qu'une demande d'autorisation pour un nouveau médicament soit assortie d'un plan de pharmacovigilance, qui vise le recensement, la vérification et la prévention systématiques des risques.

Ce plan – élaboré sur la base de la directive E2E de l'*International Council for Harmonisation* (ICH) – permettra désormais non seulement de recenser les risques potentiels déjà identifiés au stade de l'autorisation en plus des risques notoires, mais aussi de combler les lacunes entre les connaissances acquises lors de l'autorisation et celles acquises dans le cadre de la surveillance du marché et d'accroître ainsi considérablement la sécurité des médicaments. Par ailleurs, les réglementations en place pour la notification d'effets indésirables seront complétées, précisées et remaniées pour tenir compte des développements internationaux et de l'expérience acquise dans l'actuelle pratique d'exécution. Les ordonnances en question font actuellement l'objet d'une procédure de consultation (état : septembre 2017). La mise en œuvre de ces mesures permet de répondre aux principales exigences posées dans le postulat.

2.4 Financement

Le postulat charge le Conseil fédéral de présenter des solutions pour permettre le financement d'études améliorant ou permettant d'élaborer les bases décisionnelles scientifiques pour les questions pertinentes sur le plan clinique, et pour établir si et comment il est possible de faire en sorte que l'industrie pharmaceutique participe à ce financement.

⁵ Mais aussi les nouvelles combinaisons de médicaments, les nouvelles formes d'utilisation, et les médicaments déjà autorisés mais désormais utilisés pour une nouvelle population de patients.

L'engagement de la Confédération en faveur de la formation, de la recherche et de l'innovation (FRI) se concentre essentiellement sur la recherche et l'innovation. Ses dépenses annuelles dans ces deux domaines (env. 3.9 milliards de francs) sont supérieures à celles des cantons (env. 1.3 milliard de francs)⁶. Elles se situent cependant en deçà de celles de l'industrie privée, qui, avec 14.3 milliards de francs consentis en 2012, et 15.6 milliards en 2015, apporte la majeure partie des fonds. Il convient toutefois de préciser que la recherche fondamentale est principalement financée par les pouvoirs publics (Confédération, cantons) ou les hautes écoles, là où l'industrie privée investit surtout dans la recherche appliquée et le développement expérimental (cf. point 6.2).

Dans le cadre de sa politique d'encouragement de la recherche, la Confédération a notamment pour mission d'aider au financement de base des hautes écoles (enseignement, recherche, investissements) en appliquant le principe de subsidiarité et en respectant l'autonomie de ces écoles. Elle accorde à titre subsidiaire des contributions *directes* exceptionnelles à certains établissements de recherche d'importance nationale, et soutient également *indirectement* certains projets par l'intermédiaire de ses organes d'encouragement (FNS et Commission pour la technologie et l'innovation [CTI]).

Les études cliniques pharmacologiques réalisées en Suisse sont financées à hauteur d'environ 70 % par l'industrie pharmaceutique, et, en qualité d'études universitaires, à hauteur d'un quart au moins par des fonds indépendants de cette industrie, à savoir, par exemple, par le FNS, des fonds de recherche propres aux universités et des fondations privées suisses et étrangères (Steiger et al. 2015). Ces chiffres sont similaires à ceux que l'on peut trouver dans les autres pays dotés d'une politique d'encouragement de la recherche, quelle que soit leur approche en la matière. La solution proposée dans le postulat consiste à faire verser par les entreprises pharmaceutiques une contribution obligatoire indexée sur leur chiffre d'affaires. Le Conseil fédéral estime qu'une telle mesure constituerait un signal négatif à l'endroit de la place scientifique et économique suisse en même temps qu'un frein aux efforts déployés par la Confédération pour renforcer la recherche et la technologie biomédicales. Il rappelle à ce propos que, depuis que l'Italie a introduit une contribution obligatoire de ce type en 2005 (avant de la retirer de nouveau quelques années plus tard à cause d'un manque de soutien politique et de la crise financière persistante), plusieurs États ont à leur tour envisagé de le faire mais y ont finalement renoncé pour des raisons notamment de droit public ou de réglementation (Bührlen et al. 2010). Pour anticiper la réponse à la question sur la manière de promouvoir davantage la recherche clinique de bonne qualité, on posera que la solution ne dépend pas en premier lieu du financement.

3 Principales bases décisionnelles des thérapies médicamenteuses

3.1 Médecine basée sur les preuves

La médecine basée sur les preuves (*Evidence-Based Medicine*, EBM) consiste, selon la définition usuelle, à utiliser de manière rigoureuse, explicite et judicieuse les preuves actuelles les plus pertinentes lors de la prise de décisions concernant les soins à prodiguer à chaque patient (Sackett et al. 1996).

L'EBM s'appuie sur trois piliers :

- a) l'expérience clinique individuelle du praticien,
- b) la prise en compte des valeurs et des souhaits du patient, et
- c) les meilleures preuves scientifiques externes fournies par la recherche systématique.

⁶ FF 2016, message FRI 2017-2020, p. 2942. Chiffres tirés des statistiques 2012 de l'OFS.

3.2 Conditions d'une thérapie médicamenteuse optimale

Il est essentiel, pour offrir des thérapies médicamenteuses optimales, de disposer de produits de prévention, de diagnostic et de traitement de qualité, sûrs et efficaces, ainsi que de professionnels de la santé formés en conséquence.

Cela implique comme préalable que les autorités chargées d'autoriser les médicaments et de surveiller le marché, ainsi que les professionnels en question, soient au fait des dernières connaissances médicales et pharmaceutiques. Et que, plus en amont encore, des chercheurs aient œuvré à l'acquisition de ces connaissances.

La recherche clinique joue un rôle primordial dans l'étude et le développement des nouvelles thérapies, ainsi que dans leur contrôle par les autorités et leur application par les praticiens médicaux. Au vu des risques qui sont liés à l'utilisation des principes actifs parfois très puissants des médicaments, il n'est guère étonnant que chaque pays cherche, au moyen de réglementations publiques, à protéger la santé aussi bien des personnes qui participent aux projets de recherche sur l'être humain que de celles auxquelles ces principes actifs sont administrés dans le cadre de traitements.

Les études cliniques sont une composante centrale de la recherche clinique, qui est de son côté indispensable au développement des médicaments et à l'optimisation des traitements médicaux. Sans ces études, il serait impossible d'élaborer de nouveaux médicaments, d'améliorer les médicaments qui existent déjà ou de réunir des preuves sur lesquelles se baser pour justement améliorer les traitements médicamenteux.

4 Études cliniques pharmacologiques

La recherche clinique désigne la recherche appliquée (c.-à-d. orientée vers les patients et les maladies) sur l'être humain, et renvoie – dans son sens le plus large – à toutes les formes d'exploration des causes, de l'apparition et de l'évolution des pathologies, ainsi qu'à l'étude scientifique de leur dépistage et de leur traitement (DFG 2000). Elle englobe notamment les essais cliniques (aussi appelés « études cliniques ») des phases I à IV (cf. ci-dessous), les études épidémiologiques et comportementales, ainsi que certains domaines de la recherche sur les services de santé. Le présent rapport s'intéresse en premier lieu aux études cliniques, et plus particulièrement aux études cliniques pharmacologiques, c'est-à-dire portant sur des médicaments.

La loi suisse sur les produits thérapeutiques stipule que « *quiconque sollicite l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament [...] doit apporter la preuve que le médicament [...] est de qualité, sûr et efficace* » (art. 10 LPT⁷). Les études cliniques ont précisément pour but d'apporter cette preuve. Leur conduite est aujourd'hui soumise à une réglementation stricte, destinée à protéger les droits et les intérêts des personnes qui y participent mais aussi à garantir le respect des principes éthiques fondamentaux et l'application de standards méthodologiques et scientifiques élevés.

4.1 Phases d'une étude pharmacologique

Les études pharmacologiques sont des études cliniques conduites sur l'être humain dans le but d'évaluer de façon systématique, entre autres propriétés, l'efficacité, la tolérance et la sécurité d'un médica-

⁷ RS 812.21 ; loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (loi sur les produits thérapeutiques, LPT^h ; état au 1^{er} janvier 2014)

ment (pharmacodynamique), ou son absorption, sa diffusion et son élimination par l'organisme (pharmacocinétique). Comme toutes les études cliniques, elles se répartissent en quatre phases distinctes⁸, les phases I à III correspondant aux études effectuées en vue du développement et de l'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament (on parle alors aussi d'essais cliniques⁹), et la phase IV correspondant aux études portant sur les médicaments dont le brevet est échu et sur lesquelles l'accent est mis dans le postulat.

Les études cliniques se déroulent suivant un processus formalisé¹⁰.

La **phase I** correspond à la toute première utilisation d'un nouveau principe actif chez l'être humain, et vise à en tester les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, la tolérance et la sécurité. Elle est conduite soit sur un petit nombre de sujets sains soit, dans le cas de substances notoirement toxiques (p. ex., de médicaments chimiothérapeutiques), sur des patients.

La **phase II** consiste à administrer le médicament étudié à de petits groupes de patients, et vise à en tester l'efficacité et déterminer la posologie la plus adéquate de façon exploratoire. Elle doit également permettre la mise en évidence d'éventuels effets secondaires.

La **phase III** est l'étape où l'efficacité et la sécurité du médicament étudié sont évaluées sur un grand nombre de patients et où se joue véritablement l'autorisation de mise sur le marché. Généralement, au moins deux études cliniques indépendantes l'une de l'autre sont nécessaires. Dites « randomisées contrôlées » (*Randomized Control Trials*, RCT), elles peuvent être menées en double aveugle et démontrent chacune séparément une efficacité statistiquement significative. L'efficacité du médicament étudié est comparée à celle de la thérapie standard (c.-à-d. du médicament habituellement utilisé pour traiter la maladie ciblée) ou bien, en l'absence de thérapie standard, à celle d'un placebo. Dans le premier cas, il peut être suffisant de prouver qu'elle est comparable à l'effet de la thérapie en question. Dans le second cas, il faut en revanche obligatoirement prouver qu'elle est supérieure à l'effet du placebo. La phase III peut en outre servir à réaliser d'autres évaluations pour mieux connaître le mode d'action du médicament.

La **phase IV** intervient après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (on parle d'ailleurs aussi de phase *post-marketing* ou *post-commercialisation*). Elle vise à étudier l'utilisation thérapeutique du médicament à large échelle, à détecter d'éventuels effets indésirables rares et à mesurer la fréquence de certains effets secondaires, ceci afin de vérifier l'adéquation des recommandations de dosage ou bien de recueillir des informations sur le bénéfice thérapeutique et l'efficacité du produit dans la pratique quotidienne ou sur des groupes de patients spécifiques (enfants, personnes âgées ou patients souffrant de plusieurs affections en même temps), y compris parfois dans le cadre de comparaisons avec d'autres thérapies disponibles (on parle alors de recherche comparative sur l'efficacité, en anglais *Comparative Effectiveness Research*, CER). Le principal intérêt de la phase IV réside dans la possibilité de détecter et caractériser les effets secondaires rares et de déterminer les interactions avec d'autres médicaments.

⁸ Les études de phase 0 sont des études d'un nouveau type, qui ne sont pas obligatoires. Elles servent à analyser les propriétés pharmacocinétiques d'un nouveau principe actif chez des sujets sains. Comme celui-ci est administré à très faible dose (pas d'effet pharmacologique), elles ne nécessitent que peu d'études précliniques. Source principale pour les définitions des différentes phases : *Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie*, <http://www.bpi.de/info-und-service/glossar>

⁹ La loi relative à la recherche sur l'être humain définit l'essai clinique comme suit : « projet de recherche sur des personnes dans lequel les participants sont affectés dès le départ à des interventions liées à la santé afin d'évaluer les effets de ces dernières sur la santé ou sur la structure et le fonctionnement du corps humain » (art. 3, let. I, LRH).

¹⁰ La directive E8 de l'ICH, intitulée « *General Considerations for Clinical Trials* », fixe les principes scientifiques généraux applicables à la conduite, au déroulement et au contrôle des essais cliniques, et aborde de nombreux aspects relatifs à la conception et à la mise en œuvre des études. http://www.ich.org/fileadmin/Public/Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf.

Tableau 1 : Phases et formes des études cliniques visant à vérifier la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments

Phase	Question et objectif	Population	Taille de l'échantillon	Forme de l'étude
I	Première utilisation sur l'être humain, toxicité et métabolisme, détermination des doses individuelles acceptables	Sujets sains ou malades pour lesquels plus aucune autre thérapie n'est disponible	Petite (moins de 50 participants)	Étude d'intervention (non randomisée)
II	Rapport dose-effet	Patients sélectionnés	Moyenne (entre 50 et 100 participants)	Étude d'intervention (non randomisée, à bras unique ou comparative)
III	Efficacité dans des conditions contrôlées optimales	Patients répondant à des critères d'inclusion et d'exclusion définis	Grande (entre 100 et 1000 participants)	Étude clinique randomisée contrôlée (RCT)
IV	Efficacité et bénéfice dans des conditions de routine	Échantillon représentatif de patients	Très grande (plus de 3000 participants)	Étude de cohorte, étude d'observation pour la recherche sur les services de santé ou la recherche sur les résultats, RCT

Tableau basé sur : <http://www.uniklinikum-regensburg.de/imperia/md/content/zentren/klinische-studien-zentrum/studienphasen.pdf>

4.2 Directives et lois encadrant la recherche sur l'être humain

4.2.1 Échelon international

La recherche sur l'être humain fait l'objet de toute une série de directives éthiques et autres règlements internationaux auxquels nos lois et codes de déontologie se réfèrent, que nos tribunaux et autorités utilisent dans leur application du droit et qui revêtent par conséquent indirectement une certaine importance juridique pour la Suisse (ASSM 2015). En ce qui concerne les études cliniques, ces directives et règlements sont centrés sur la fiabilité de la protection offerte aux participants aux études et le recueil de leur consentement éclairé, sur la qualité (méthodologie scientifique irréprochable), et sur la traçabilité et la transparence des résultats des études.

La Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale sur les principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains est une des directives médico-éthiques les plus connues (WMA 2001). Le Code de déontologie de la FMH y fait d'ailleurs référence¹¹. S'agissant des essais cliniques de médicaments, ce sont en particulier les directives de l'*International Council for Harmonisation*¹² relatives à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité qui s'appliquent, au premier rang desquelles la directive intitulée *Guideline for Good Clinical Practice*¹³ (standards GCP) régissant les aspects éthiques et scientifiques de la conduite des études cliniques.

¹¹ Art. 18 : « En matière de recherche, font autorité les Principes éthiques de l'Association médicale mondiale applicables aux recherches médicales sur des sujets humains (Déclaration d'Helsinki ; 2013). »

¹² <http://www.ich.org/products/guidelines.html>

¹³ Directive E6(R2) « *Guideline for Good Clinical Practice* », consultable sous

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4.pdf

4.2.2 Échelon national

Plusieurs lois encadrent la recherche clinique en Suisse. Les questions soulevées dans le postulat sont surtout régies par la loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (LRH) entrée en vigueur en 2014, la loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (LPTH) et les ordonnances de ces deux lois (cf. tableau 2). Mais certains aspects de la recherche sont aussi traités dans la loi fédérale sur la transplantation d'organes, de tissus et de cellules¹⁴ et la loi fédérale relative à la recherche sur les cellules souches embryonnaires¹⁵. Le droit de la protection de l'adulte¹⁶, sur les règles duquel la LRH est alignée, le code pénal suisse¹⁷ et la loi fédérale sur la protection des données¹⁸ constituent également des bases légales importantes pour la recherche sur l'être humain.

Tableau 2 : Lois et ordonnances se rapportant aux études pharmacologiques ainsi qu'aux autorisations de médicaments et à la surveillance du marché

	Base légale	But / champ d'application
Confédération (OFSP, Division Biomédecine)	La loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (loi relative à la recherche sur l'être humain, LRH¹⁹) entrée en vigueur en 2014 concrétise l'article constitutionnel du même nom adopté par le peuple et les cantons en mars 2010.	Cette loi vise à protéger la dignité, la personnalité et la santé de l'être humain dans le cadre de la recherche. Elle s'applique à la recherche sur les maladies humaines et sur la structure et le fonctionnement du corps humain.
	Ordonnance d'organisation concernant la LRH (Org LRH ²⁰)	Règle le travail des commissions d'éthique et de l'Organe de coordination de la recherche sur l'être humain (kofam) géré par l'Office fédéral de la santé publique.
	Ordonnance sur les essais cliniques (OClin ²¹)	Règle les exigences scientifiques, éthiques et réglementaires applicables aux essais cliniques.
	La loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (loi sur les produits thérapeutiques, LPTH²²) régit les opérations en rapport avec les produits thérapeutiques (médicaments et dispositifs médicaux).	Cette loi vise à garantir – en vue de protéger la santé de l'être humain et des animaux – la mise sur le marché de produits thérapeutiques de qualité, sûrs et efficaces.
	Ordonnance sur les médicaments (OMéd ²³)	Règle notamment l'autorisation de mise sur le marché des médicaments prêts à l'emploi ainsi que la surveillance du marché et la vigilance.
	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments, OEMéd ²⁴)	Règle notamment les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments prêts à l'emploi
	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation de médicaments sur annonce (OASMéd ²⁵)	Règle les procédures d'autorisation simplifiée de mise sur le marché de médicaments. S'applique, p. ex., aux médicaments contre des maladies mortelles ou des maladies rares.

¹⁴ RS 810.21 ; loi fédérale du 8 octobre 2004 sur la transplantation d'organes, de tissus et de cellules (loi sur la transplantation ; état au 1^{er} janvier 2017)

¹⁵ RS 810.31 ; loi fédérale du 19 décembre 2003 relative à la recherche sur les cellules souches embryonnaires (loi relative à la recherche sur les cellules souches, LRCS ; état au 1^{er} janvier 2014)

¹⁶ RS 210 ; code civil suisse (CC, art. 360 ss) du 10 décembre 1907 (état au 1^{er} janvier 2017)

¹⁷ RS 311.0 ; code pénal suisse du 21 décembre 1937 (CP)

¹⁸ RS 235.1 ; loi fédérale du 19 juin 1992 sur la protection des données (LPD ; état au 1^{er} janvier 2014)

¹⁹ RS 810.30 ; loi fédérale du 30 septembre 2011 relative à la recherche sur l'être humain (loi relative à la recherche sur l'être humain, LRH ; état au 1^{er} janvier 2014)

²⁰ RS 810.308 ; ordonnance d'organisation du 20 septembre 2013 concernant la loi relative à la recherche sur l'être humain (ordonnance d'organisation concernant la LRH, Org LRH ; état au 1^{er} janvier 2014)

²¹ RS 810.305 ; ordonnance du 20 septembre 2013 sur les essais cliniques dans le cadre de la recherche sur l'être humain (ordonnance sur les essais cliniques, OClin ; état au 1^{er} mai 2017)

²² RS 812.21 ; loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (loi sur les produits thérapeutiques, LPTH ; état au 1^{er} janvier 2014)

²³ RS 812.212.21 ; ordonnance du 17 octobre 2001 sur les médicaments (OMéd ; état au 1^{er} mai 2016)

²⁴ RS 812.212.22 ; ordonnance du 9 novembre 2001 de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments, OEMéd ; état au 1^{er} janvier 2013)

²⁵ RS 812.212.23 ; ordonnance du 22 juin 2006 de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation de médicaments sur annonce (OASMéd)

4.3 Procédures d'autorisation et d'annonce pour les essais cliniques de médicaments en Suisse

Le dépôt des demandes relatives aux projets de recherche sur l'être humain fonctionne suivant le même principe partout en Suisse. Les chercheurs doivent adresser leur demande directement à la commission d'éthique dont ils dépendent géographiquement. Celle-ci vérifie alors, dans le cadre de ses compétences, si le projet de recherche soumis et la façon dont il est prévu de le réaliser répondent aux exigences éthiques, juridiques et scientifiques de la loi relative à la recherche sur l'être humain et, en particulier, s'ils sont de nature à garantir la protection des personnes concernées.

La loi relative à la recherche sur l'être humain distingue trois catégories d'essais cliniques de médicaments (système de classification basé sur le risque²⁶, OClin, art. 19) : les essais portant sur des médicaments qui sont déjà autorisés en Suisse et dont l'utilisation a lieu conformément à l'information professionnelle ou aux règles dérogatoires définies sont de catégorie A ; ceux portant sur des médicaments qui ne remplissent pas ce dernier critère sont de catégorie B ; et ceux portant sur des médicaments qui ne sont pas autorisés en Suisse sont de catégorie C.

Tableau 3 : Catégories définies par la LRH et l'art. 19 OClin pour les études cliniques pharmacologiques

Catégorie	Définition
A	Médicament autorisé en Suisse et utilisation <ul style="list-style-type: none"> • conforme à l'information professionnelle (IP) ou • non conforme à l'IP, mais <ul style="list-style-type: none"> – pour une indication se trouvant dans le même groupe de maladies*, ou – pour une maladie auto-limitative et avec un dosage inférieur à celui spécifié dans l'IP, ou – conforme à une directive internationalement reconnue (standard)
B	Médicament autorisé en Suisse mais utilisation non conforme à l'IP ni à aucun des trois critères définis ci-dessus
C	Médicament non autorisé en Suisse

* selon la Classification internationale des maladies (*International Classification of Diseases, ICD*)

4.3.1 Autorisation des essais cliniques par Swissmedic

Si les essais cliniques de médicaments de catégorie A n'ont besoin que de l'autorisation de la commission d'éthique compétente, ceux des catégories B et C doivent, en plus, être autorisés par l'Institut suisse des produits thérapeutiques, Swissmedic. L'institut vérifie, entre autres, la sécurité du médicament, l'évaluation et la gestion des risques basées sur les données relatives à la sécurité du médicament, la qualité du médicament, et le respect des bonnes pratiques de fabrication (*Good Manufacturing Practice, GMP*²⁷). Il rend généralement une décision dans les 30 jours. Globalement, Swissmedic – qui a enregistré en 2016 des chiffres comparables à ceux des deux années qui ont précédé, avec 185 autorisations octroyées sur 206 demandes d'essais cliniques de médicaments reçues – observe une augmentation de la complexité des produits concernés et, donc, des dossiers à examiner (Swissmedic 2016). Cela devrait se traduire à l'avenir par un accroissement des contraintes liées à la procédure d'autorisation.

²⁶ Ce système est conforme aux usages internationaux.

²⁷ http://www.gmp-navigator.com/nav_guidelines.html

4.4 Obligation d'enregistrement des essais cliniques en Suisse

4.4.1 Échelon international

Pour garantir la transparence, il faut des dispositions légales assurant, à travers des registres publics, un accès complet à des informations détaillées sur les études cliniques, en particulier sur leur planification, leur procédure d'autorisation et leur réalisation. L'enregistrement des études permet également d'éviter que de mêmes essais cliniques soient conduits plusieurs fois, que des personnes se retrouvent de ce fait inutilement exposées aux risques inhérents à ces essais, et que des subventions soient par la même occasion gaspillées. Il garantit aussi que tous les résultats d'études soient publiés, y compris ceux qui ne vont pas dans le sens souhaité. C'est ce qui explique pourquoi, sous l'impulsion notamment de l'OMS (avec son Système d'enregistrement international des essais cliniques, ICTRP²⁸) et du comité international des éditeurs de revues médicales (*International Committee of Medical Editor Journals*, ICMJE²⁹), diverses bases de données d'enregistrement des études cliniques ont vu le jour ces quinze dernières années à travers le monde, et pourquoi de nombreux pays exigent déjà que ces études soient enregistrées de manière prospective.

4.4.2 Échelon national

Depuis que la LRH est entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2014, la Suisse exige que les essais cliniques soient enregistrés dès leur autorisation (art. 56 LRH), et ce – c'est là un point sur lequel son système diffère fondamentalement des réglementations en vigueur à l'étranger, notamment aux États-Unis et au sein de l'UE – quelle que soit l'intervention qu'ils sont destinés à évaluer. Cette nouvelle obligation, impose donc l'enregistrement prospectif dans un registre public non seulement des études cliniques portant sur des médicaments mais aussi de celles portant, par exemple, sur des interventions relevant de la chirurgie, de l'ergothérapie ou de la psychologie. Elle permet de répondre de manière globalement plus appropriée et plus complète au besoin croissant de transparence dans la recherche clinique.

La LRH exige en outre que des informations pertinentes pour le grand public, accessibles pour les non-initiés et rédigées dans une langue nationale soient consignées dans une base de données de la Confédération, le portail SNCTP (*Swiss National Clinical Trials Portal*)³⁰. Géré par l'OFSP depuis le 1^{er} janvier 2014, et techniquement optimisé au printemps 2017, ce portail doit en particulier aider les patients et les personnes concernées à se renseigner sur les études en cours. Mais il n'y a pour l'heure pas d'obligation d'y publier les résultats des essais : seule l'obligation d'enregistrement prospectif mentionnée plus haut s'applique (cf. aussi point 8.3).

Partout dans le monde, la tendance est au durcissement des obligations légales de transparence. C'est le cas, par exemple, dans l'Union européenne, où l'obligation de publier les résultats des études cliniques, déjà valable pour les études portant sur des dispositifs médicaux³¹, sera bientôt étendue à celles portant sur des médicaments³². Aux États-Unis, la FDA exige que tous les essais cliniques de produits thérapeutiques, y compris leurs résultats, soient enregistrés, à l'exception des essais de médicaments

²⁸ <http://www.who.int/ictcp/fr/>

²⁹ <http://www.icmje.org/>

³⁰ À l'heure actuelle, 13 173 études cliniques sont enregistrées (état en avril 2017). Le portail SNCTP est techniquement relié aux registres primaires de l'OMS ainsi qu'à la base de données nationale des commissions d'éthique BASEC (*Business Administration System for Ethics Committees*). Il contient toutes les informations sur les études réalisées en Suisse ainsi que dans les pays limitrophes.

³¹ *European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use* (POL-ICY/0070). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/10/WC500174796.pdf.

³² Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32014R0536>. Le règlement a été adopté. Il pourra être mis en œuvre quand l'infrastructure informatique concernée sera opérationnelle, soit fin 2018 selon les prévisions actuelles.

de phase I et des études de faisabilité réalisées lors du développement de dispositifs médicaux³³. S'agissant des publications scientifiques financées par des fonds publics, la situation est comparable en Suisse : en sa qualité d'organe d'encouragement de la Confédération, le FNS demande dans son Règlement des subsides la publication non seulement des résultats de tous les projets de recherche bénéficiant de son soutien mais aussi des données recueillies dans le cadre de ces projets (cf. point 8.3.1). En outre, le nouvel art. 67b de la loi révisée sur les produits thérapeutiques donne au Conseil fédéral la possibilité de prévoir, compte tenu des réglementations reconnues sur le plan international, que les résultats d'essais cliniques menés en vue de développer un médicament à usage humain soient publiés suite à l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (cf. point 8.3.2).

4.5 Exigences posées aux (nouveaux) médicaments

4.5.1 Autorisation de mise sur le marché

Avant de pouvoir vendre un médicament à usage humain en Suisse, il faut obtenir une autorisation de mise sur le marché de Swissmedic et, selon l'ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments (OEMéd³⁴), adresser pour ce faire à l'institut une demande accompagnée d'une documentation scientifique complète, reflétant l'état des connaissances techniques et scientifiques, et démontrant l'effet prophylactique ou thérapeutique, la tolérance clinique, le mode d'activité ainsi que les effets indésirables du médicament concerné. Pour prendre sa décision, l'institut évalue le rapport bénéfice-risque de ce médicament en se basant sur les critères suivants :

- son efficacité (à guérir, à atténuer ou à prévenir la maladie ciblée),
- sa sécurité (nombre et sévérité des effets secondaires) et
- sa qualité (fabrication).

S'il ressort que le médicament remplit les exigences requises, Swissmedic délivre une autorisation de mise sur le marché, définit la catégorie de remise (soumis ou non à ordonnance / centres de remise) et approuve les textes de l'information professionnelle et de l'information destinée aux patients. Une procédure ordinaire d'autorisation peut durer jusqu'à 330 jours. Mais Swissmedic a optimisé ses processus et introduit deux nouveaux types de procédure :

- a) une procédure rapide d'autorisation, dite *fast track*, pour les traitements prometteurs de maladies graves ou mortelles pour lesquelles il n'existe pas d'autres traitements, ainsi que pour les nouveaux médicaments promettant d'avoir un bénéfice thérapeutique élevé (durée moyenne de cette procédure : 140 jours), et
- b) une procédure d'autorisation avec annonce préalable (durée moyenne de traitement de 264 jours, mais, en contrepartie, émoluments plus élevés).

La procédure d'autorisation n'est pas la même selon qu'il s'agit de médicaments novateurs (médicaments contenant de nouveaux principes actifs) ou de médicaments non novateurs (médicaments contenant des principes actifs connus). En 2016, Swissmedic a reçu au total 249 demandes portant sur des médicaments novateurs – dont 42 demandes de première autorisation, les autres demandes étant des demandes de modifications essentielles – et 229 demandes de première autorisation portant sur des médicaments non novateurs. Cette même année, l'institut a réussi à respecter le délai de traitement des demandes d'autorisation prescrit par la loi dans 99 % des cas (Swissmedic 2016).

³³ Cf. à ce sujet https://prsinfo.clinicaltrials.gov/ACT_Checklist.pdf et <https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/FDAsRoleClinicalTrials.govInformation/default.htm>

³⁴ RS 812.212.22 ; ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments (ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments, OEMéd), section 2.

Malgré quelques handicaps – nombres de patients relativement faibles et études coûteuses à réaliser – la Suisse continue, en comparaison internationale, d'être vue non seulement comme un marché attractif et innovant en matière de fixation de prix mais aussi comme un pays leader en matière d'autorisation de médicaments³⁵. Prendre des mesures telles que celle proposée dans le postulat d'imposer une contribution aux industriels (suisses) serait à n'en pas douter contre-productif pour notre pays. La question de savoir comment on peut conserver et améliorer son attractivité en tant que centre d'études cliniques est une question qui reste d'actualité et sur laquelle la Confédération travaille et mène des discussions avec les parties prenantes, notamment dans le cadre du plan directeur « Mesures de la Confédération afin de renforcer la recherche et la technologie biomédicales » (DFI/OFSP 2013).

4.5.2 Remboursement

Pour être remboursés par l'assurance obligatoire des soins, les médicaments doivent avoir une autorisation de mise sur le marché de Swissmedic et figurer sur la liste des spécialités (LS³⁶). Les conditions posées à leur admission dans cette liste sont définies dans la loi fédérale sur l'assurance-maladie (LAMal³⁷), qui prescrit notamment qu'ils doivent remplir les critères d'efficacité, d'adéquation et d'économocité (EAE³⁸). L'efficacité des médicaments de médecine classique est évaluée sur la base d'études cliniquement contrôlées, à savoir sur la base d'une documentation correspondant en général à celle remise plus tôt à Swissmedic dans le cadre de la procédure d'autorisation. L'OFSP, qui est chargé de statuer sur les demandes d'admission dans la LS, peut toutefois exiger des documents supplémentaires. La Commission fédérale des médicaments (CFM³⁹) le conseille pour l'établissement de la liste. Elle et l'office effectuent leurs évaluations en suivant les méthodes et principes, développés au plan international, de l'évaluation des technologies de santé (*Health Technology Assessment*, HTA). Ils contrôlent ce faisant les critères de l'efficacité, de la sécurité et du coût en tenant systématiquement compte des aspects sociaux, juridiques et éthiques. Outre les préparations originales, la LS contient également les génériques. Tous les trois ans, mais aussi à l'expiration du brevet ou encore en cas d'extension des indications, l'OFSP procède à un réexamen des conditions de prise en charge en utilisant pour l'évaluation de l'efficacité des études cliniques qui sont souvent les mêmes que celles utilisées lors de la procédure d'admission. Pour les nouvelles autorisations, il s'appuie aussi sur des études conduites ou achevées après cette procédure ainsi que sur d'autres évaluations disponibles, émanant, par exemple, d'instituts nationaux ou internationaux spécialisés en HTA ou d'autorités compétentes en la matière. Pour accroître l'efficacité et améliorer la qualité du système de santé, le Conseil fédéral a décidé en mai 2016 de vérifier l'utilité des prestations médicales et des technologies de santé, y compris des médicaments, de façon plus systématique⁴⁰.

4.5.3 Surveillance du marché (pharmacovigilance)

Comme cela est souligné dans le postulat, les premiers temps qui suivent la mise sur le marché des nouveaux médicaments sont particulièrement importants pour détecter les effets indésirables (même ceux extrêmement rares ou ceux apparaissant seulement dans la pratique quotidienne) et d'éventuels

³⁵ La Suisse affiche des investissements, un nombre de brevets et un indice de citation dans les publications scientifiques qui indiquent une capacité d'innovation élevée.

³⁶ <http://www.spezialitätenliste.ch>

³⁷ RS 832.10 ; loi fédérale du 18 mars 1994 sur l'assurance-maladie (LAMal ; état au 1^{er} septembre 2017)

³⁸ Le Conseil fédéral, le Département fédéral de l'intérieur (DFI) et l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) ont défini ces critères de manière plus précise dans les dispositions correspondantes de l'ordonnance du 27 juin 1995 sur l'assurance-maladie (OAMal ; RS 832.102) et de l'ordonnance du 29 septembre 1995 sur les prestations de l'assurance des soins (OPAS ; RS 832.112.31), ainsi que dans les Instructions concernant la liste des spécialités.

³⁹ Cf. aussi https://www.admin.ch/ch/f/cf/ko/gremium_10348.html

⁴⁰ L'OFSP est à cette fin en train de mettre en place une unité qui doit permettre de renforcer les activités de HTA. Le DFI détermine chaque année les thèmes à traiter dans le cadre d'une procédure HTA. Lorsqu'un médicament ou un groupe de médicaments a fait l'objet d'une telle procédure et qu'un rapport HTA a été rédigé à son sujet, l'OFSP tient aussi compte de ce rapport lors du réexamen, périodique ou autre, du respect des conditions d'admission.

problèmes de sécurité. Depuis l'introduction de l'instrument de la pharmacovigilance (dans les années 1960), les effets secondaires qui apparaissent ainsi dans le cadre de l'utilisation des médicaments doivent être documentés.

Mais déjà pendant le développement des nouveaux médicaments, leurs effets indésirables doivent, conformément aux prescriptions de l'ordonnance sur les essais cliniques dans le cadre de la recherche sur l'être humain, être communiqués à la commission d'éthique compétente et à l'institut Swissmedic si la catégorie d'essai concernée l'exige (chapitre 2, section 5, OClin). D'ailleurs, Swissmedic inspecte, par échantillonnage et selon des critères de risque définis, si les essais cliniques menés en Suisse par des promoteurs, des organismes de recherche sous contrat, des sites de recherche ou des laboratoires respectent les règles de bonnes pratiques cliniques (*Good Clinical Practice*, GCP). Il s'agit essentiellement de vérifier si la sécurité et les droits de la personnalité des participants aux essais sont garantis. Ces inspections visent aussi à s'assurer que les systèmes de pharmacovigilance des entreprises pharmaceutiques (ou des instituts de recherche, ou des organismes de recherche sous contrat) sont conformes aux exigences légales et aux recommandations de bonnes pratiques de vigilance (*Good Vigilance Practice*, GVP).

Comme les risques et les effets secondaires rares apparaissent avant tout après l'introduction du médicament sur le marché et son utilisation quotidienne par un grand nombre de patients et sont recensés selon la procédure de pharmacovigilance, la loi sur les produits thérapeutiques prévoit pour les opérations en rapport avec les médicaments à usage humain une obligation d'annoncer, une obligation de mettre en place un système de notification et un droit d'annoncer. Les professionnels de la santé sont soumis à l'obligation d'annoncer les effets indésirables constatés. Ce sont les six centres régionaux de pharmacovigilance qui sont chargés de réceptionner leurs annonces, de les saisir puis, après évaluation, de les transmettre au Centre national de pharmacovigilance de Swissmedic.

Les fabricants et les détenteurs d'une autorisation de mise sur le marché (entreprises pharmaceutiques) sont pour leur part soumis à l'obligation d'annoncer et à l'obligation de disposer d'un système central d'annonce. Ils doivent adresser leurs rapports sur les effets secondaires recensés directement à Swissmedic. Les patients, enfin, ont eux aussi la possibilité d'annoncer les effets indésirables des thérapies médicamenteuses. L'institut évalue les annonces reçues – qui sont toutes saisies à la fois dans une base de données nationale et dans une base de données de l'OMS – en tenant compte des données internationales sur la sécurité des médicaments, puis prend les mesures nécessaires. Il peut notamment décider d'informer les professionnels de santé de façon ciblée ou d'imposer des charges aux entreprises concernées. Ces charges peuvent, par exemple, consister en une obligation d'informer, une modification de la taille d'emballage, une adaptation de l'information sur le médicament ou une limitation de l'indication, mais peuvent aussi aller jusqu'au retrait du marché. Toutes ces mesures contribuent largement à la sécurité des médicaments.

Comme le montre le graphique ci-dessous, le nombre d'annonces d'effets indésirables de médicaments reçues et évaluées par Swissmedic (provenant pour deux tiers des entreprises et pour un tiers des centres de pharmacovigilance) n'a pas cessé de croître au cours des trois dernières années :

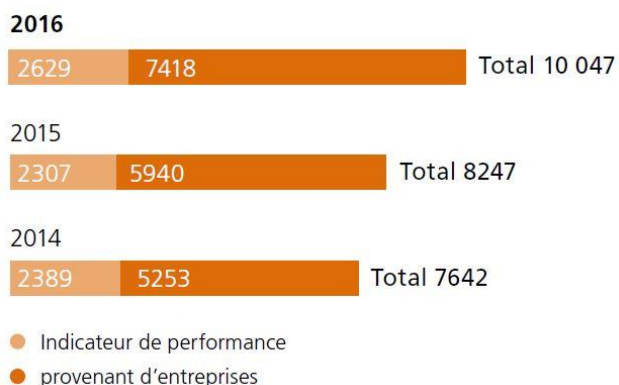


Figure 1 : Nombre d'annonces d'effets indésirables reçues par Swissmedic pour des médicaments à usage humain. Source : rapport d'activité 2016 de Swissmedic

De manière générale, on peut dire que le système d'annonce de la Suisse fonctionne très bien et s'améliore même en permanence. Swissmedic a enregistré environ 140 signaux⁴¹ par an sur les trois dernières années, dont à peu près deux tiers ont conduit à une adaptation de l'information relative aux médicaments concernés. La Suisse se classe au 6^e rang mondial et au 1^{er} rang européen en termes de taux de notification des effets indésirables (Swissmedic 2016). Toutefois, dans le cadre de la révision ordinaire de la LPT^h (2^e étape), la Confédération a pris d'autres mesures pour continuer à améliorer la pharmacovigilance :

1. Conformément à la législation européenne, certains médicaments, dont ceux qui contiennent un nouveau principe actif, doivent être étiquetés avec un triangle noir et faire l'objet d'une surveillance supplémentaire (art. 14a de l'ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur les exigences relatives à l'autorisation de mise sur le marché des médicaments, OE-Méd). Depuis 2013, il est obligatoire, au sein de l'UE, d'étiqueter les médicaments soumis à une surveillance supplémentaire avec un triangle noir équilatéral renversé. Ce symbole doit en règle générale être conservé pendant une durée de cinq ans, à la fois sur la notice d'emballage et dans l'information destinée aux professionnels, sans toutefois apparaître directement sur l'emballage, et être accompagné de la mention « Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire ». L'objectif de ce nouvel étiquetage est d'informer les médecins, pharmaciens et patients et de les inviter à utiliser les systèmes d'annonces nationaux pour faire part d'une quelconque suspicion d'effet indésirable, en particulier concernant ces médicaments, de sorte à permettre l'analyse efficace des nouvelles informations et l'identification plus rapide du potentiel d'effets secondaires du médicament concerné. L'introduction de cet étiquetage obligatoire en Suisse répond à la demande qui figure dans l'article de la revue « pharma-kritik » (Gysling 2012) et est à l'origine du postulat.
2. Une base légale est créée pour que la demande d'autorisation de mise sur le marché de nouveaux médicaments contienne un plan de pharmacovigilance visant à identifier, répertorier et prévenir les risques (art. 11, al. 2, let. a, ch. 5, LPT^h révisée). Ce plan, élaboré sur la base de la directive E2E de l'*International Council for Harmonisation* (ICH), permettra désormais de combler les lacunes entre les connaissances acquises lors de l'autorisation et celles acquises dans le cadre de la surveillance du marché et d'accroître ainsi considérablement la sécurité des médicaments.
3. Par ailleurs, les réglementations en place pour la notification d'effets indésirables seront complétées, précisées et remaniées pour tenir compte des développements internationaux et de l'expérience acquise dans l'actuelle pratique d'exécution.

Les ordonnances en question font actuellement l'objet d'une procédure de consultation (état : septembre 2017). Tout est mis en œuvre pour que les ordonnances entrent en vigueur le 1^{er} janvier 2019. Une date définitive sera cependant fixée après l'évaluation des résultats de la consultation.

5 Objectifs des différentes études cliniques

5.1 Approches méthodologiques et types d'études

5.1.1 Études cliniques randomisées contrôlées (en double aveugle)

Les études cliniques randomisées contrôlées (en double aveugle), ou RCT, sont ce qui se fait de mieux pour l'évaluation de la sécurité et de l'efficacité des médicaments, du moins lorsqu'elles sont de qualité.

⁴¹ Est défini comme signal, la suspicion d'un nouveau risque lié à un médicament, ou (plus souvent) d'aspects importants d'un risque connu lié à un médicament, qui sont jusqu'alors inconnus ou encore insuffisamment documentés. Tout signal doit être analysé.

La randomisation consiste à répartir les participants en deux groupes d'étude distincts (un groupe traité et un groupe de contrôle) en procédant par tirage au sort pour garantir la comparabilité des résultats ; la conduite en aveugle consiste à faire en sorte que les patients ignorent à quel groupe d'étude ils ont été affectés (on parle alors de simple aveugle) et les médecins, à quels participants ils administrent un placebo ou le médicament étudié (on parle alors de double aveugle). Ces méthodes permettent d'éviter toute distorsion des résultats (biais et facteurs de confusion). Que ce soit en Suisse ou à l'étranger, les RCT de grande envergure sont majoritairement réalisés par l'industrie pharmaceutique⁴².

5.1.2 Études comparatives

Les études comparatives (dites *head-to-head*) sont particulièrement utiles en recherche pharmacologique basée sur les preuves, car, à la différence des études contrôlées par placebo, elles permettent de confronter directement deux ou plusieurs médicaments ou options thérapeutiques et de savoir ainsi comment ils se situent les uns par rapport aux autres. Ces études peuvent être réalisées en phase II et III, c'est-à-dire avant l'autorisation (comparaison, p. ex., avec la thérapie standard), mais aussi en phase IV, y compris parfois pour répondre à des exigences réglementaires. Celles qui consistent à comparer plusieurs options thérapeutiques ont principalement pour objectif d'analyser / d'identifier d'éventuels effets imprévus ou secondaires. Les études comparatives peuvent apporter une contribution importante à l'amélioration de la qualité des soins, et sont souvent lancées par des chercheurs.

5.1.3 Études d'optimisation thérapeutique

Les études d'optimisation thérapeutique visent essentiellement à améliorer les thérapies, et donc les pronostics, et à réduire les effets secondaires sans diminuer les chances de guérison. Elles consistent habituellement à tester des médicaments qui possèdent déjà une autorisation de mise sur le marché, mais pour une indication qui n'est pas nécessairement prévue par cette autorisation. Les données qu'elles permettent de recueillir sur les maladies rares sont en outre rassemblées dans des registres spécifiquement consacrés aux différentes pathologies afin d'être scientifiquement analysées et, là encore, utilisées pour améliorer les approches thérapeutiques.

Le processus d'optimisation comprend le plus souvent une comparaison entre une thérapie standard et un traitement (médicamenteux) administré en plus de cette thérapie. Les plans thérapeutiques suivis sont établis sur la base d'études cliniques et intègrent les dernières connaissances scientifiques. Les études d'optimisation thérapeutique sont la plupart du temps initiées par des chercheurs. Elles correspondent au standard médical le plus élevé.

5.1.4 Études d'efficacité réelle

Les études d'efficacité réelle (*effectiveness*) consistent à tester l'efficacité effective des interventions dans un contexte de prise en charge ordinaire, autrement dit à mesurer les résultats des traitements quand ils sont prodigués dans la pratique courante. Elles s'opposent aux études d'efficacité potentielle (*efficacy*) standardisées réalisées en vue de l'obtention d'autorisations. Leur objectif est donc de vérifier si les thérapies évaluées comme efficaces dans le cadre des études d'efficacité potentielle le sont tout autant une fois qu'elles sont intégrées dans le système de santé (Windeler et Antes 2001). Soit essentiellement, lorsqu'il s'agit de médicaments, de vérifier si les résultats obtenus avec un groupe d'étude donné sont transposables à un collectif de patients plus large.

⁴² Selon une analyse récente, il existe actuellement entre environ 600 000 et un million d'études cliniques randomisées contrôlées achevées (Töws et Antes 2015). Auxquelles viennent chaque année s'ajouter plus de 20 000 nouvelles études publiées, et 45 000 autres études en phase de réalisation. Ces études bénéficient d'une confiance élevée quant à la fiabilité de leurs résultats. Mais certaines voix critiques contestent leur utilité pour la prise de décision dans le quotidien clinique, au motif qu'il s'agit d'études expérimentales conduites dans des conditions artificielles et que leurs résultats ne sont de ce fait pas transposables aux autres patients dans les conditions quotidiennes réelles.

5.1.5 Méta-études (revues systématiques)

Pour pouvoir pratiquer une médecine basée sur les preuves, il faut pouvoir s'appuyer non pas sur des études isolées qui, même lorsque leur qualité méthodologique est excellente, ne fournissent pas des résultats transposables dans tous les cas, mais sur des inventaires systématiques de toutes les publications pertinentes disponibles sur la question ou le médicament souhaité, et plus précisément sur des documents de synthèse et d'analyse de l'état de la recherche livrant des résumés complets de ces inventaires. Ces synthèses de données probantes, peuvent être, par exemple, des revues systématiques (avec ou sans méta-analyses) ou des rapports HTA, mais aussi, par extension, des directives médicales (relatives au diagnostic ou au traitement) ou des informations destinées aux patients, idéalement élaborées suivant des critères rigoureux et systématiques et sur la base des dernières connaissances scientifiques.

Les revues systématiques les plus connues dans le monde – en raison de leurs standards élevés – sont les revues Cochrane⁴³ publiées dans la *Cochrane Library*⁴⁴ et actualisées à intervalles réguliers au fil des avancées de la recherche. Ces revues sont en effet devenues une source d'information incontournable pour les médecins-chercheurs. Mais si les travaux du réseau Cochrane, qui a été créé dans les années 1990, revêtent une grande importance pour la médecine basée sur les preuves et contribuent par ailleurs de façon considérable aux progrès méthodologiques de la recherche clinique comme à la fiabilité de ses résultats, il ne faut pas oublier de citer le réseau EQUATOR (*Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*⁴⁵), dont les instructions sur la rédaction des rapports scientifiques, elles aussi régulièrement actualisées, constituent de précieux outils complémentaires.

L'utilité et la fiabilité d'une synthèse de données probantes dépendent de la qualité des études cliniques prises en compte. Toute méta-analyse doit donc comprendre une évaluation de la qualité des différentes études disponibles. Il existe pour ce faire plusieurs systèmes, ou échelles, à travers le monde, qui sont cependant parfois si différents qu'il est arrivé par le passé que des méta-analyses portant sur la même intervention mais n'utilisant pas la même échelle d'évaluation n'arrivent pas non plus aux mêmes conclusions s'agissant de l'efficacité de l'intervention en question (Moher et al. 1998). Pour remédier à ce problème, le groupe de travail international GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) a entrepris en 2000 de mettre au point une méthode à la fois universelle, rationnelle et transparente pour évaluer la qualité des données probantes et la force des recommandations fondées sur ces données (Atkins et al. 2004 ; Guyatt et al. 2008 ; Schünemann et al. 2003). Beaucoup d'organisations internationales ont soutenu le développement de cette approche et l'utilisent aujourd'hui.

5.2 Études universitaires

Les études financées par l'industrie pharmaceutique, qui représentent une part importante des études cliniques, sont essentiellement des études de phase III. Elles sont réalisées dans l'objectif principal d'obtenir aussi vite que possible une autorisation de mise sur le marché pour de nouveaux produits, et sont très largement axées sur le potentiel économique des médicaments sur lesquelles elles sont susceptibles de déboucher. C'est d'ailleurs dans ce sens qu'il faut interpréter le reproche de partialité qui leur est souvent fait dans la littérature spécialisée (DeAngelis 2006 ; Flacco et al. 2015 ; Sackett et al. 1996 ; Schott et al. 2010 ; Stamatakis et al. 2013).

⁴³ Cochrane est un réseau international de chercheurs et de médecins qui défend les principes de la médecine basée sur les preuves et a pour objectif central d'améliorer les bases scientifiques des décisions sur la santé. www.cochranelibrary.com.

⁴⁴ L'Académie suisse des sciences médicales (ASSM) s'est engagée pour que, grâce à une licence nationale, la *Cochrane Library* soit, en tout cas pour l'instant, gratuitement accessible depuis la Suisse, que ce soit pour les médecins, les professionnels de santé ou toute autre personne intéressée (<https://www.samw.ch/fr/Projets/Access-a-la-litterature-specialisee/Licence-nationale-Cochrane-Library.html>).

⁴⁵ www.equator-network.org

Les études cliniques lancées par des chercheurs ou des universités (*Investigator Initiated Clinical Trials*, IICT), aussi appelées études indépendantes de l'industrie ou non commerciales, qui continuent de leur côté de représenter une faible part des études cliniques, sont en revanche axées sur des questions génériques qui sont d'un intérêt mineur pour l'industrie mais d'un intérêt majeur pour la santé publique (à savoir le système de santé en général, la prise en charge des malades et la prévention).

Elles peuvent avoir des objectifs très divers, et viser notamment à :

- optimiser des thérapies ;
- améliorer les méthodes employées en recherche clinique ;
- développer des traitements pour les enfants ;
- développer des traitements pour des maladies rares ;
- répondre à une question de pharmacovigilance ;
- améliorer la qualité des soins.

Les IICT sont des études qui, précisément en raison de la diversité de leurs objectifs, contribuent fortement aux avancées cliniques. Elles sont particulièrement exigeantes en termes de réalisation, de financement et d'assurance qualité. Ce sont généralement les médecins-chercheurs eux-mêmes, ou bien les instituts (universitaires de médecine) pour lesquels ils travaillent, qui en assument la responsabilité globale et assument également le rôle de promoteur. Trois critères permettent de distinguer les études non commerciales des études commerciales [adaptés de (Bührlen et al. 2010)] :

- Situation en matière d'autorisation : Si la substance étudiée n'est pas encore autorisée, que ce soit de manière générale ou pour une indication donnée, on peut généralement partir du principe que l'étude est réalisée en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché ou d'une extension de cette autorisation à ladite indication, et donc qu'elle est menée essentiellement dans un but commercial.
- Promoteur : Le promoteur est défini à l'art. 2, let. c, OClin comme toute personne ou institution dont le siège ou une représentation se trouve en Suisse et qui assume la responsabilité de l'initiative d'un essai clinique en Suisse, notamment de son lancement, de sa gestion et de son financement. S'il s'agit d'une institution à but lucratif, on peut partir du principe que l'étude clinique est menée dans un but commercial.
- Financement : Si la structure qui réalise l'étude reçoit des aides financières de la part d'une entreprise à but lucratif, il y a tout lieu de penser que l'étude revêt un caractère commercial, en particulier si l'entreprise en question est aussi le fabricant du produit étudié. En revanche, si l'étude est intégralement financée par des fonds publics, alors elle peut par définition être considérée comme non commerciale. Il faut toutefois noter qu'on trouve aussi de plus en plus d'études menées dans le cadre de modèles de cofinancement, à savoir de partenariats public-privé (PPP).

6 Acteurs, instruments, financement

Les activités de recherche et développement (R&D) sont conduites (point 6.1) et financées (point 6.2) à la fois par l'économie, par les pouvoirs publics (Confédération et cantons), par les hautes écoles et par des acteurs étrangers. Elles peuvent être financées par des fonds suisses et conduites à l'étranger, ou inversement. Et, en outre, menées par les hautes écoles et l'industrie privée elles-mêmes, ou par des tiers mandatés par elles, ou bien encore dans le cadre de partenariats soit entre entreprises soit entre entreprises et hautes écoles publiques (partenariats public-privé, PPP).

6.1 Acteurs

Les études cliniques sont le point de rencontre entre les problématiques et apports de la recherche fondamentale et ceux de la recherche clinique orientée vers les patients et de la recherche médicale. Elles ont toutes pour grand objectif commun de permettre des améliorations démontrables pour les patients. Les acteurs impliqués dans ce processus sont à la fois nombreux et divers.

Dans le cas des études cliniques pharmacologiques, qui consistent à développer des médicaments ou à en analyser les effets, il s'agit des institutions publiques et privées suivantes :

Recherche universitaire

- hautes écoles (EPF, HEU, HES);
- hôpitaux universitaires, unités d'essais cliniques (*Clinical Trial Units*, CTU), hôpitaux cantonaux, grands centres hospitaliers, hôpitaux privés et réseaux, ou clusters correspondants ;

Recherche industrielle

- entreprises privées (multinationales, mais aussi de plus en plus de taille plus modeste) du secteur de l'industrie pharmaceutique et des secteurs des sciences de la vie et des biotechnologies ;
- organismes de recherche sous contrat (*Clinical Research Organisations*, CRO) mandatés par des entreprises privées.

Contrairement à ce qui se passe dans les établissements de recherche universitaire et dans l'industrie, qui ont un grand intérêt pour la recherche et disposent également des moyens correspondants, la recherche clinique se heurte dans les cliniques et centres hospitaliers universitaires, ainsi que dans les cliniques privées qui font de la recherche, à des difficultés spécifiques. La mission première des hôpitaux résidant dans la prise en charge médicale, et ces derniers subissant une pression croissante sur les coûts, il règne une certaine incertitude, selon les informations fournies par les acteurs concernés, sur l'avenir du financement de la recherche clinique dans ces établissements. Trouver les fonds nécessaires pour les études cliniques devient toujours plus difficile, et cette situation ne fait que s'aggraver avec, entre autres, l'introduction du nouveau système tarifaire des DRG⁴⁶. Certes, les responsables des hôpitaux savent que la recherche clinique sous toutes ses formes est la condition *sine qua non* de l'amélioration constante des soins donnés aux patients, et qu'elle peut finir par conduire à des réductions de coûts sur le moyen terme (OFSP/ASSM 2014). Mais comme il leur est impossible, en vertu de l'art. 49 LAMal, d'utiliser les recettes des prestations pour financer la recherche (et l'enseignement), ils sont tributaires, pour ce qui concerne l'encouragement de la recherche clinique, des crédits supplémentaires que veulent bien leur accorder les cantons ou des tiers et qui, précisément, varient d'un canton à l'autre (KPMG 2015).

Avec l'augmentation de la pression sur les coûts et la professionnalisation de la recherche clinique, un certain nombre de compétences et de structures se sont mises en place tout au long de ces dernières années pour optimiser la planification et la conduite des études cliniques : on peut citer, par exemple, les unités d'essais cliniques (*Clinical Trial Units*, CTU) créées il y a maintenant une bonne dizaine d'années dans les hôpitaux universitaires, ou encore les départements de recherche clinique (DRC) ouverts dans les universités. De nouvelles structures locales mais aussi interrégionales – centres régionaux (clusters) et plateformes interrégionales ou nationales (thématiques ou orientées données) – ont en outre vu le jour, qui ont permis à des réseaux médicaux de se réorganiser sur le plan structurel ou thématique et de se regrouper. On peut ici citer :

- l'association *Hochschulmedizin Zürich*, au sein de laquelle les deux hautes écoles (Université et EPF) et les hôpitaux universitaires de Zurich ont décidé d'institutionnaliser leur collaboration afin d'encourager la recherche et l'enseignement, de renforcer les partenariats existants et de lancer de nouveaux projets ;

⁴⁶ Le système des DRG (*Diagnosis Related Groups*) est un système de financement utilisé pour le décompte des traitements stationnaires dispensés dans les hôpitaux.

- l’initiative romande « *Health 2030* », portée conjointement par les universités et hôpitaux universitaires (HUG, CHUV et Hôpital de l’Île) de Genève, Lausanne et Berne ainsi que par l’EPFL, et visant à promouvoir, dans les domaines de la recherche, de l’enseignement et des services, des actions communes en direction d’une santé personnalisée et digitalisée ;
- les clusters « Zurich-Bâle » et « Berne-Lausanne-Genève » créés dans le cadre de l’initiative fédérale *Swiss Personalized Health Network* (SPHN) ;
- l’association « Médecine Universitaire Suisse », fondée en 2015 par les hôpitaux universitaires et les facultés de médecine, dans le but de donner un cadre officiel à la collaboration informelle qui existait depuis déjà quinze ans entre les hôpitaux universitaires, de faire valoir les spécificités de la médecine universitaire, et de faire travailler ensemble soignants, chercheurs et enseignants en coordonnant leurs intérêts.

6.2 Instruments d’encouragement et financement

6.2.1 Instruments d’encouragement

Les instruments d’encouragement sont multiples et varient selon les instances et la nature de leur mission. La Confédération, pour ce qui la concerne, a dans l’ensemble essentiellement recours à l’encouragement de programmes et de projets (tant au plan national qu’international), qu’elle soutient soit *indirectement* par l’intermédiaire des organes d’encouragement (FNS, CTI, ASSM) soit *directement* dans le cadre de l’encouragement institutionnel des infrastructures de recherche (art. 15 LERI) (cf. points 7.1 et 7.2). Le tableau qui suit donne une vue d’ensemble des différents instruments d’encouragement utilisés :

Tableau 4 : Aperçu général des différentes sources de financement et d’encouragement de la recherche clinique

Recherche financée par des fonds publics	
SEFRI	Encouragement institutionnel et encouragement de projets : <ul style="list-style-type: none"> – contributions de base (aussi utilisées pour la recherche fondamentale et la recherche appliquée) selon la LEHE – encouragement direct d’établissements de recherche d’importance nationale situés en dehors du domaine des hautes écoles, fournissant des bases pour la recherche clinique (SCTO) et faisant également de la recherche pharmacologique (SAKK) selon l’art. 15 LERI – initiatives nationales : SPHN / médecine personnalisée – financement de projets au sein de programmes-cadres européens (Horizon 2020) – financement d’organisations de recherche internationales selon l’art. 28 LERI
FNS	Encouragement de programmes et de projets : <ul style="list-style-type: none"> – encouragement ordinaire de projets et programmes spéciaux (IICT, <i>protected time</i>, etc.) – programmes nationaux de recherche (PNR) et pôles de recherche nationaux (PRN) dans les domaines de la médecine, des biotechnologies et des sciences de la vie
CTI	En règle générale, soutien de projets relevant de la recherche et du développement appliqués, en particulier des technologies médicales, des biotechnologies et de la pharmacologie, sous condition de collaboration avec des partenaires économiques
ASSM	Encouragement de programmes, de projets et de personnes : bourses, fonds spéciaux
Hautes écoles	Centres de recherche (départements de recherche clinique, DRC) ; selon les priorités stratégiques des différentes hautes écoles, de plus en plus aussi de médecine translationnelle (en plus de la recherche fondamentale)
Hôpitaux universitaires, hôpitaux cantonaux	Recherche au sein : <ul style="list-style-type: none"> - des CTU des cinq cliniques universitaires du pays (Bâle, Berne, Genève, Lausanne, Zurich) et de l’hôpital cantonal de Saint-Gall - de plusieurs hôpitaux cantonaux (Lucerne, Tessin et Aarau) ayant eux aussi renforcé leurs activités dans le domaine de la recherche clinique

	- de cliniques spécialisées
Recherche financée par des fonds privés	
Industrie pharmaceutique	Recherche dans les domaines correspondant aux activités des entreprises ; recherche sur mandat (collaboration contractuelle avec des organismes de recherche qualifiés [<i>Clinical Research Organisations, CRO</i>] et d'autres organisations) ; recherche coopérative / PPP
Cliniques privées	Encouragement de programmes et de projets
Fondations	Encouragement de programmes, de projets et de personnes (en fonction du but de la fondation, dans des domaines spécifiques de la médecine) Soutien d'établissements de recherche extra-universitaires
Assureurs-maladie	Encouragement de projets, recherche sur mandat : (co)financement de projets de recherche dont les résultats s'annoncent potentiellement intéressants pour les caisses (p. ex., dans le domaine de la recherche sur les services de santé)

6.2.2 Sources de financement

Selon les statistiques de l'OFS sur le financement de la recherche et développement (R&D) en Suisse, les dépenses de R&D ont atteint en 2015 un total de 22,1 milliards de francs, ce qui représente une progression de 10,5 % par rapport à 2012. Si on confond tous les secteurs, la recherche fondamentale apparaît comme le type de recherche ayant concentré le plus de dépenses (env. 38 %), devant le développement expérimental (33 %) et la recherche appliquée (29 %). Si on ne considère que le secteur des entreprises privées, c'est en revanche le développement expérimental qui ressort en tête (env. 45 %), devant la recherche appliquée (33 %) et la recherche fondamentale (23 %)⁴⁷.

Avec à elles seules plus de 15 milliards de francs investis en 2015, soit 71 % des dépenses globales, les entreprises privées sont le principal acteur de la R&D en Suisse⁴⁸.

Les hautes écoles (EPF, HEU, HES et HEP) arrivent en deuxième position. Elles ont de leur côté investi environ 6 milliards de francs, ce qui représente 27 % de l'ensemble des investissements de R&D enregistrés en 2015. La répartition des dépenses entre les différents secteurs a du reste très peu évolué depuis 2000, comme le montre le graphique qui suit :

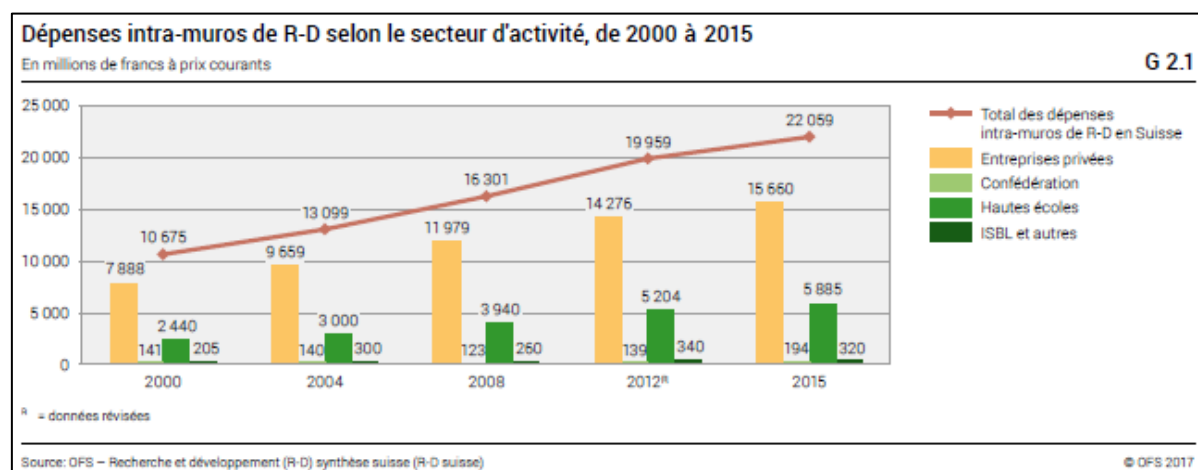


Figure 2 : Répartition des dépenses intra-muros de R&D entre les secteurs, évolution de 2000 à 2015 (en millions de francs à prix courants)

⁴⁷ Source : <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/querschnittsthemen/wohlfahrtsmessung/aktivitaeten/oekonomische-produktion/ausgaben-f-und-e.assetdetail.3282863.htm>.

⁴⁸ En 2015, les dépenses intra-muros de R&D des entreprises privées – c'est en effet à ces dépenses consacrées à des activités de recherche ayant lieu à l'intérieur même des murs des entreprises qu'on s'intéresse ici – ont été financées pour 87 % par des sources suisses, et pour 13 % par des sources étrangères. Si on compare la Suisse aux autres pays en ce qui concerne la part du privé dans le financement de la R&D, on constate que le Japon, la Corée du Sud et Israël (85 %) sont les trois seuls pays où les dépenses de l'industrie privée sont supérieures à celles observées en Suisse, que la France et l'Allemagne font à peu près jeu égal, et que l'Italie est nettement distancée (55 %).

Si les investissements des hautes écoles sont nettement moins importants en chiffres absolus que ceux des entreprises privées, leur part dans les dépenses globales de R&D ne cesse de croître : elle est passée de 22,9 % en 2012 (contre 73,9 % pour les entreprises privées) à 26,7 % en 2015 (contre 71 % pour les entreprises privées).

Parmi toutes les branches d'activité du secteur des entreprises privées, la branche pharmaceutique est celle qui investit le plus dans la R&D. Établies à 5,5 milliards de francs, soit une hausse de 11 % par rapport à 2012, ses dépenses ont, en 2015, représenté 35 % de l'ensemble des dépenses consenties par ces entreprises. Ces investissements financiers massifs dans la place de recherche suisse – qui proviennent surtout de sociétés dont le siège principal est en Suisse (Actelion, Novartis, Roche) mais aussi des sociétés Merck, Janssen-Cilag et Vifor – démontrent l'importance du site helvétique et témoignent de l'esprit d'innovation qui anime les entreprises pharmaceutiques (Interpharma 2016)⁴⁹.

Les études cliniques – notamment les IICT dont il est question dans le postulat – sont financées par des sources diverses, généralement non commerciales. À savoir par le FNS, par des fonds de recherche propres aux universités ainsi que par des fondations privées suisses et étrangères. La tâche de la Confédération consiste à apporter une contribution de base subsidiaire à la recherche et à l'enseignement dans le cadre de son financement des hautes écoles (LEHE), à fournir un financement de base subsidiaire pour les infrastructures nécessaires à la recherche clinique dans le cadre de sa politique d'encouragement de la recherche (LERI), et enfin à soutenir indirectement certains projets de recherche clinique par l'intermédiaire du FNS (cf. point 7.1 pour connaître les volumes de financement concernés et les instruments d'encouragement utilisés).

Il n'existe pas de chiffres précis sur la participation des cantons et des hautes écoles au financement de la recherche clinique. Les hôpitaux universitaires ont annoncé, dans le cadre du mandat de coordination qui leur a été confié par la Confédération, qu'ils prévoyaient, pour la période 2017-2020, d'allouer pour environ 58 millions de francs de prestations en nature aux CTU pour la recherche clinique en général, et plus de 7 millions de francs supplémentaires pour la recherche en pédiatrie. La participation financière des cantons varie, et on ne peut donner la concernant que des montants globaux de dépenses d'enseignement et de recherche : en 2013, le canton de Berne a financé la recherche et l'enseignement universitaire à hauteur de 97,1 millions de francs, le canton de Bâle à hauteur de 106,5 millions de francs, le canton de Zurich à hauteur de 86,3 millions de francs, et le canton de Genève, dans le cadre d'une contribution forfaitaire de l'État, à hauteur de 188,7 millions de francs, ce qui représente un investissement environ deux fois plus élevé que celui des cantons alémaniques (KPMG 2015).

L'intérêt et l'engagement des différents bailleurs de fonds varient également en fonction des phases d'étude. La base de données internationale la plus importante dans le domaine des études cliniques (www.clinicaltrials.gov), qui répertorie aussi une grande partie des travaux menés en Suisse, montre que (cf. figure 3), sur les 843 études cliniques pharmacologiques réalisées dans le pays entre 2010 et 2015 toutes phases confondues (phases I à IV), 587 au total (70 %) ont été financées par l'industrie⁵⁰. Et que, là où les études universitaires se répartissent de manière à peu près égale entre les quatre phases, plus de 40 % des études industrielles sont des études de phase III, à l'image de ce qui se passe en Allemagne et en France. Du fait de leur durée relativement longue et de l'importance des groupes de patients impliqués (300 à 3000 personnes), les études de phase III ont en effet des coûts qui peuvent vite atteindre plusieurs millions de francs (en Suisse, il faut compter entre 2000 et 6000 francs par patient en moyenne) et qui ne sont donc pas dans les moyens des pouvoirs publics (notamment du FNS).

⁴⁹ Roche et Novartis détiennent à elles seules quelque 10 % des parts du marché des médicaments (CSSI 2015).

⁵⁰ Compte tenu de l'absence de statistiques significatives sur le nombre d'essais cliniques réalisés en Suisse (il faudra attendre quelques années après l'introduction du registre central des commissions d'éthique [BASEC] pour pouvoir accéder à une vue d'ensemble complète du nombre et de la nature de ces essais), les chiffres utilisés ici, qu'il faut considérer comme approximatifs, sont tirés de la base de données internationale www.clinicaltrials.gov. Critères de recherche entrés dans le masque de recherche avancée de la base : *Study Type : Interventional Studies ; Intervention / Treatment : Drug ; Country : Switzerland ; Phase : Phase I-IV ; Funder Type : Industry et All others ; From : 01/01/2010 ; To : 31/12/2015*. Date de consultation : automne 2015.

Les entreprises pharmaceutiques les réalisent souvent en collaboration avec les cliniques et cabinets médicaux de nombreux pays différents à la fois. Essentiellement dans le but de confirmer la sécurité et l'efficacité des médicaments étudiés et d'obtenir le cas échéant une autorisation de mise sur le marché (normalement, cette autorisation ne peut être demandée qu'au terme de la phase III⁵¹). Mais aussi dans celui d'être fixées, en fonction des résultats des essais, sur les modalités selon lesquelles leurs produits pourront être prescrits aux futurs patients et, en fonction de ce qui ressort des procédures de demande d'autorisation et de prise en charge par l'assurance-maladie, sur le potentiel commercial de ces produits. En tout en état de cause, le développement de nouveaux médicaments novateurs comporte un risque économique non négligeable pour l'industrie : cela demande beaucoup d'argent et beaucoup de temps (entre dix et quinze ans), pour un résultat très incertain, puisque très peu de substances étudiées franchissent l'étape de la commercialisation⁵².

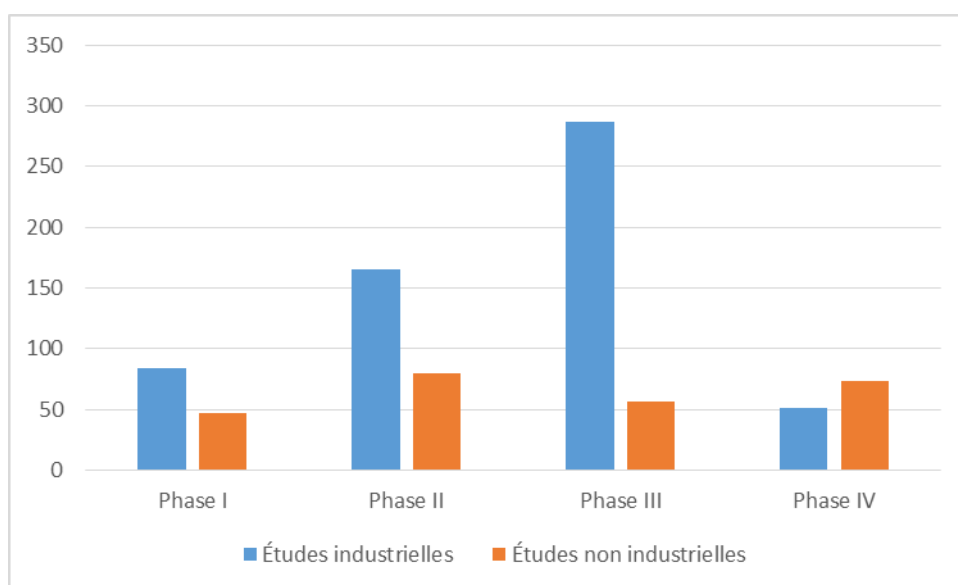


Figure 3 : Financement des études pharmacologiques en Suisse entre 2010 et 2015 (source : cf. note de bas de page 50, www.clinicaltrials.gov)

De nombreuses études universitaires ne peuvent être réalisées que grâce aux cofinancements et à leur promotion continue : ces solutions consistant à combiner financement public et financement privé fonctionnent bien aujourd'hui et ne posent aucun problème particulier dans la mesure où les travaux concernés sont (et doivent être) menés suivant des procédures très standardisées et conformément aux normes internationales en vigueur⁵³. Par ailleurs, pour parer les inconvénients de la recherche clinique en Suisse (faibles nombres de patients, coûts relativement élevés), les acteurs helvétiques participent de plus en plus fréquemment aux grandes études (de phase III), dites multicentriques, qui sont en train de gagner en importance en Europe (cf. point 7.2.3).

⁵¹ Avec le développement de la médecine de précision, l'industrie, les fournisseurs de prestations et les organisations d'entraide exercent une pression croissante sur les autorités des médicaments pour qu'elles délivrent des autorisations à des stades toujours plus précoces du processus de développement. De plus en plus de médicaments (en particulier dans le domaine de l'oncologie) sont ainsi (partiellement) autorisés dès après la phase II des tests cliniques (p. ex., uniquement pour des indications déterminées ou contre obligation de fournir les données manquantes après-coup), c'est-à-dire avant qu'une étude de phase III significative n'ait été réalisée et ne permette d'évaluer leur efficacité, leur qualité et leur sécurité.

⁵² Sur 10 000 substances testées en laboratoire, dix seulement arrivent jusqu'aux essais cliniques, et une seule finit par être mise sur le marché en tant que médicament (Interpharma 2016).

⁵³ Sont, p. ex., importantes ici pour la Suisse la directive de l'ASSM intitulée « Collaboration corps médical – industrie » ainsi que la directive de la SCTO intitulée « *Guidelines for good operational practice* ». L'art. 55 de la LPT révisée prévoit en outre que les dons destinés notamment à la recherche ne sont pas considérés comme des avantages illicites pour autant que certains critères soient remplis. Ces critères doivent être spécifiés dans les dispositions d'exécution [actuellement en consultation].

6.3 Comparaison avec d'autres systèmes d'encouragement de la recherche clinique

Les paragraphes qui suivent présentent de manière très succincte la façon dont l'encouragement de la recherche clinique est organisé dans une sélection de pays étrangers :

- Aux **États-Unis**, pays considéré par plusieurs experts comme la référence en matière de recherche clinique, les études non commerciales sont essentiellement soutenues par ce qui est la plus grande organisation d'encouragement au monde, à savoir les *National Institutes of Health* (NIH), qui dispose chaque année pour ce faire d'un budget alloué par le Parlement américain (env. 31 milliards de francs en 2016⁵⁴). Les collaborations de type PPP entre institutions publiques, fondations (comme la fondation Gates, cf. point 7.1.4) et industrie sont en outre encouragées de façon ciblée au moyen d'une stratégie nationale. Le pays se distingue par ailleurs par une activité soutenue en recherche préclinique, ainsi que par une forte interconnexion entre industrie, recherche fondamentale et secteur clinique⁵⁵.
- En **Grande-Bretagne**, où le système de santé est centralisé, les études cliniques sont soutenues via un socle de financement public. L'encouragement de la recherche est notamment assuré par les deux acteurs suivants : d'abord, le *Medical Research Council* (MRC), qui est l'agence d'État chargée de coordonner et promouvoir la recherche médicale et qui dispose d'un budget de 724 millions de francs pour les années 2016 et 2017 (soit 12 % de l'ensemble du budget de la recherche⁵⁶) ; ensuite, le *National Institute for Health Research* (NIHR), qui a été créé par le gouvernement anglais en 2006, est doté pour sa part d'un budget de 1,3 milliard de francs⁵⁷ et constitue la plus grosse agence d'encouragement de la recherche clinique d'Europe. Comme la Suisse (et l'Allemagne), la Grande-Bretagne possède elle aussi des unités d'essais cliniques (CTU) proposant une assistance professionnelle pour les études cliniques : les infrastructures de recherche sont placées sous la compétence du *Clinical Research Network Coordinating Centre* (CRNCC), et la recherche clinique sous celle de l'*Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre* (NETSCC), chacune de ces deux entités étant rattachée au NIHR⁵⁸. La plateforme collaborative des CTU, baptisée *UK Clinical Research Collaboration* (UKCRC ; fondée en 2004), coordonne toutes les activités nationales financées par des fonds publics, qu'il s'agisse de celles des organes d'encouragement, de l'industrie, des autorités de régulation, des hautes écoles ou des groupes de patients. Comme aux États-Unis, les fondations (telle que le *Wellcome Trust*, qui travaille en étroite collaboration avec le MRC) constituent aussi en Angleterre des sources de financement importantes, complémentaires des fonds alloués par les pouvoirs publics⁵⁹.

⁵⁴ Ce budget a quasiment doublé entre 2000 et 2016, passant d'env. 17 milliards de dollars à 32 milliards de dollars. Cf. <https://officeofbudget.od.nih.gov/pdfs/FY16/Approp%20History%20by%20IC%20FY%202000%20-%20FY%202016.pdf>

⁵⁵ Outre la simplicité et la relative rapidité des procédures d'autorisation, ces éléments confèrent un atout majeur aux États-Unis face aux autres pays.

⁵⁶ https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/505308/bis-16-160-allocation-science-research-funding-2016-17-2019-20.pdf ; budget de 581 millions de livres pour 2016 et 2017, et de 2367 millions de livres pour la période 2016-2020.

⁵⁷ <https://www.nihr.ac.uk/about-us/documents/NIHR-Annual-Report-2015-16.pdf> ; budget de 1037 millions de livres pour 2015 et 2016.

⁵⁸ À noter que l'Angleterre a défini une stratégie à long terme de renforcement des sciences de la vie comprenant des mesures pour promouvoir de façon ciblée la collaboration entre science et industrie (*Early Access Scheme*) et, en outre, conférer au NIHR le rôle de centre de médecine expérimentale. <https://www.nihr.ac.uk/about-us/documents/NIHR-Annual-Report-2015-16.pdf>.

⁵⁹ Le *Wellcome Trust* (<https://wellcome.ac.uk/>) dispose d'un budget annuel d'env. 680 millions de francs pour la seule recherche biomédicale (chiffres 2014 : 375 millions de francs pour les subventions, 174 millions de francs pour les infrastructures / prestations en nature). Cf. <http://www.ukcrc.org/wp-content/uploads/2015/08/UKCRCHealthResearchAnalysis2014-WEB.pdf>. En 2016, l'unité Innovation de la fondation (unité créée en 2003) a versé pour 200 millions de francs d'aides en faveur de la recherche pharmacologique (*drug development*). Cf. https://wellcome.ac.uk/sites/default/files/WellcomeTrustAnnualReportFinancialStatements_160930.pdf.

- En **Italie**, la recherche pharmacologique reste essentiellement financée par l'industrie. Les autorités ont bien essayé de réagir au sous-financement, et donc au recul dramatique, des études non commerciales en créant en 2005 un fonds spécifiquement consacré à ces études, dans lequel les entreprises pharmaceutiques devaient verser une contribution obligatoire équivalant à 5 % des sommes qu'elles dépensaient en Italie pour leur marketing. Mais ce fonds, qui était géré par l'AIFA (*Agenzia Italiana del Farmaco*) et permettait de récolter jusqu'à 40 millions d'euros par an, reversés au travers d'appels à projets portant sur des thématiques prioritaires à des études relatives à l'utilisation des médicaments, a dû être gelé après quelques années seulement à cause d'un manque de soutien politique et de la crise financière persistante⁶⁰ (Bührlen et al. 2010).
- L'**Allemagne** a pris des mesures ciblées ces dernières années pour améliorer la recherche clinique et aménager des conditions qui soient plus favorables à celle-ci. Le pays dispose d'un ministère de la formation et de la recherche (*Bundesministerium für Bildung und Forschung*, BMBF), responsable du cadre général, de la définition des grandes priorités stratégiques de recherche⁶¹ et de l'encouragement à long terme des établissements de recherche. Mais c'est la *Deutsche Forschungsgemeinschaft* (DFG) qui y prend directement en charge, via des appels à projets concurrentiels et ouverts en termes de thèmes, l'essentiel du soutien des études cliniques. La DFG soutient des études cliniques multicentriques dans le cadre d'un programme d'encouragement propre, qui fait aujourd'hui partie intégrante de ses activités de promotion. Elle n'a pas tenue à un budget déterminé pour ces études et dispose donc d'une certaine flexibilité lorsque l'évaluation des demandes conclut à une excellente qualité scientifique. Les fonds alloués dans le cadre de ce programme se sont élevés à environ 13 millions d'euros en 2015 (pour dix études) et à 19 millions d'euros en 2016, ce qui représente environ 11 % du total des fonds alloués par la DFG dans le domaine des sciences de la vie. Les années précédentes, ils oscillaient entre 2 et 8 millions d'euros⁶². Outre les études cliniques, les groupes de recherche clinique font également partie du programme d'encouragement stratégique de la DFG. L'organisme a ainsi soutenu 20 groupes de ce type en 2015 pour un montant de 20 millions d'euros, et 17 en 2016 pour un montant de 17 millions d'euros⁶³. Au niveau institutionnel, l'organisme s'est doté d'un haut comité permanent chargé des questions de fond liées à la recherche clinique. Ce comité a pour mission de conseiller les responsables politiques, les autorités, les chercheurs et le grand public. Il s'occupe également, tâche qui incombe en Suisse à l'ASSM, du suivi et du développement des programmes destinés à encourager la médecine et les « études cliniques ». Outre la DFG, d'autres institutions de recherche et organisations d'encouragement de la recherche jouent elles aussi un rôle important dans la recherche médicale et clinique, notamment la société Max-Planck, l'association Helmholtz et la société Fraunhofer⁶⁴.

⁶⁰ Le fonds a versé ses dernières contributions en 2008. Cf. aussi à ce sujet <http://www.aifa.gov.it/en/content/independent-research-drugs>.

⁶¹ Le programme prioritaire Santé accorde une place centrale à la recherche sur les maladies particulièrement répandues (dites « de civilisation »). Pour sa mise en œuvre, le gouvernement fédéral allemand a créé, en association avec les *Länder*, de nouvelles structures de recherche, à savoir six centres nationaux de recherche en matière de santé regroupant toutes les compétences disponibles à travers le pays sur les thèmes du cancer, de la démence, des maladies cardiovasculaires, des maladies du poumon, du diabète et des maladies infectieuses.

⁶² Rapports annuels 2015 et 2016 de la DFG

⁶³ Les groupes de recherche clinique constituent une forme particulière de groupes de recherche soutenue par la DFG. L'idée de base est d'encourager la mise en place de partenariats de recherche clinique translationnelle ainsi que la constitution de groupes de travail scientifiques permanents au sein des cliniques universitaires. Cf. aussi à ce sujet rapport annuel 2016 de la DFG, http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/geschaeftestelle/publikationen/dfg_jb2016.pdf, pp. 174 et 189.

⁶⁴ Les trois organisations suivantes comptent parmi les principales organisations d'encouragement d'Allemagne :
a) la société Fraunhofer, qui est un organisme de recherche d'utilité publique axé sur la recherche et développement appliquée ainsi que sur la recherche dans le domaine des sciences de la vie (recherche biomédicale, pharmacologique et toxicologique, techniques médicales, etc.) ;
b) l'association Helmholtz, qui doit suivre les objectifs à long terme de l'État et de la société, dispose chaque année d'un budget de plus de 4 milliards d'euros, dont deux bons tiers financés par des fonds publics (émanant pour

Auxquelles il faut encore ajouter, pour ce qui concerne le financement ponctuel d'études cliniques isolées, les assureurs-maladie (fondation commune) et de plus en plus également les fondations, les associations de patients et les programmes européens. Comme la Suisse, enfin, l'Allemagne a aussi mis en place des centres d'études (13 centres de coordination totalisant 400 collaborateurs) organisés en réseau et proposant aux hautes écoles tous les services nécessaires à la bonne marche des études cliniques.

Il est important de souligner que les approches choisies par les différents pays traités ci-dessus s'inscrivent dans des systèmes d'encouragement nationaux bien spécifiques et qu'elles ne sont donc pas transposables à la Suisse. Notre pays ne possède en effet aucun institut de santé publique chargé par l'État de gérer la recherche clinique. Dans le cadre de l'autonomie dont elles disposent, les hautes écoles décident seules des instituts qu'elles souhaitent créer, des priorités de recherche qu'elles souhaitent fixer et des études cliniques qu'elles souhaitent mener. À l'exception de celles appliquées dans le cadre de l'encouragement de programmes (p. ex., des PNR et des PRN), où des aspects politiques et stratégiques viennent effectivement se greffer aux critères scientifiques, ses procédures de soumission de projets et d'octroi de financements s'appuient en outre sur le principe ascendant (*bottom-up*) et le principe de concurrence. Finalement, le système qui est le moins éloigné du système suisse est celui de l'Allemagne. Notre voisin germanique partage d'ailleurs avec nous le fait d'avoir beaucoup investi dans le domaine de la recherche clinique ces dernières années et de l'avoir fait aussi bien sur le plan structurel que sur le plan financier (avec, p. ex., la création de centres d'études cliniques, de programmes spéciaux d'encouragement ou encore de programmes de formation à destination des cliniciens intéressés par la recherche). Là où la Grande-Bretagne et les États-Unis ont de leur côté en commun d'avoir fortement soutenu ce même domaine à travers une politique d'aide publique déterminée et l'engagement de volumes de financement à la hauteur de cette détermination.

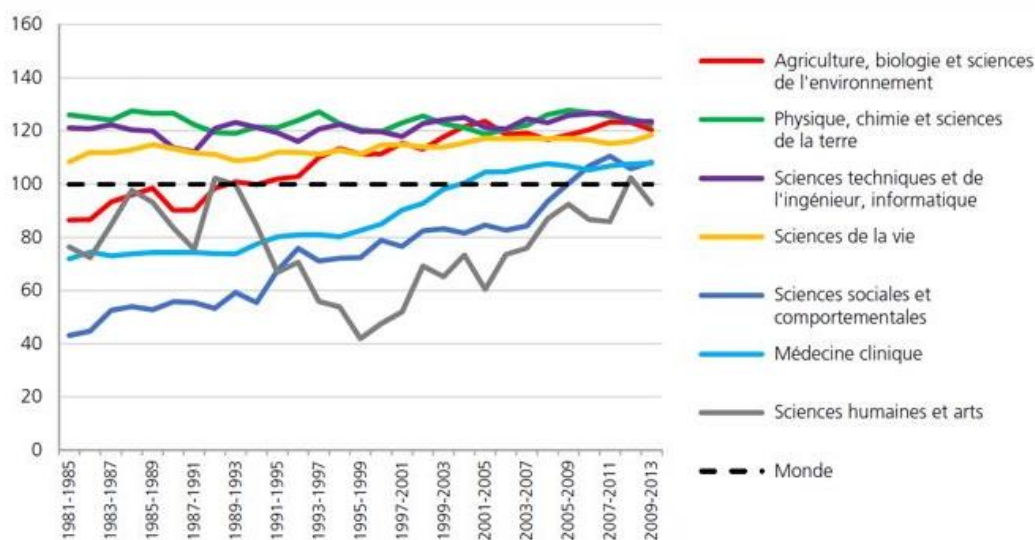
Si on compare l'impact des publications scientifiques de « médecine clinique » des différents pays, qui est un indicateur de la qualité de leur recherche clinique, on constate ce qui suit : après avoir été inférieur de presque 30 % à la moyenne mondiale au début des années 1980, l'impact des publications de la Suisse n'a pas cessé de s'améliorer ensuite, jusqu'à dépasser cette moyenne au début des années 2000 et à se stabiliser aujourd'hui 10 % au-dessus ; cela place notre pays au 6^e rang mondial, derrière les États-Unis, les Pays-Bas, le Canada, la Belgique et la Finlande, mais devant la Grande-Bretagne⁶⁵ (SEFRI 2016)⁶⁶.

90 % de l'État fédéral et pour 10 % des *Länder*), et regroupe 18 centres de recherche en sciences naturelles et techniques et en biomédecine ;

c) la société d'utilité publique Max-Planck, qui est essentiellement financée par des fonds publics (2017 : 1,8 milliard d'euros alloués pour moitié par l'État fédéral et pour moitié par les *Länder*) mais pour partie aussi par des fonds de tiers (donateurs privés, UE, etc.), et gère différents établissements de recherche, travaillant pour certains dans le domaine de la biologie et de la médecine mais principalement orientés vers la recherche fondamentale.

⁶⁵ L'impact des publications britanniques a même reculé, passant de 22 % sur la période 1987-1991 à 20 % sur la période 2007-2011. Cf. SBFI 2016.

⁶⁶ Il n'est possible de mesurer l'impact des publications que pour le domaine « médecine clinique » dans son ensemble, pas pour le sous-domaine « recherche clinique ».



Source : Thomson Reuters (SCI/SSCI/A&HCI), traitement SEFRI

© SEFRI 2016

Figure 4 : Évolution de l'impact de la Suisse par domaine de recherche de 1981 à 2013. Source : Thomson Reuters (SCI/SSCI/A&HCI), traitement SEFRI, SBFI 2016, p. 25.

7 Mesures prises pour encourager la recherche clinique

Les points qui suivent présentent les différentes mesures importantes qui ont été mises en œuvre ou planifiées par la Confédération au cours de ces dernières années, tant au plan national qu'au plan international, pour encourager spécifiquement la recherche clinique et, au sein de cette recherche, les études destinées au développement de médicaments.

7.1 Encouragement à l'échelon national

7.1.1 Encouragement institutionnel par le SEFRI : infrastructures de recherche

Dans le cadre de l'encouragement des établissements de recherche d'importance nationale, le SEFRI soutient aussi, en vertu de l'art. 15 LERI, des infrastructures de recherche du domaine de la recherche médicale et clinique, parmi lesquelles la SCTO (organisation faîtière des CTU) et le SAKK présentés ci-après, mais aussi d'autres infrastructures de recherche élaborant des bases importantes pour le domaine préclinique, comme l'Institut suisse de bioinformatique (SIB) ou l'*Istituto di Ricerca in Biomedicina* (IRB).

7.1.1.1 Swiss Clinical Trial Organisation (SCTO)

Étape importante sur la voie de la professionnalisation de la recherche clinique, le FNS a financé, entre 2008 et 2012, à la demande de la Confédération, la création de six unités d'essais cliniques (CTU) au sein des cinq hôpitaux universitaires et de l'hôpital cantonal de Saint-Gall. L'ouverture de ces centres de compétences a constitué l'aboutissement d'un appel à projets dans le cadre duquel plusieurs sys-

tèmes, y compris des systèmes ayant cours dans d'autres pays, ont été comparés. Elle s'est accompagnée, pour permettre une bonne réactivité aux exigences techniques, scientifiques mais aussi administratives posées aux niveaux national et international, de la constitution, par le FNS et l'ASSM, de l'association baptisée *Swiss Clinical Trial Organisation* (SCTO). Cette organisation, qui a été consolidée durant la période FRI 2013-2016 sous la forme d'une fondation ayant qualité de plateforme nationale de coordination⁶⁷, chapeaute toutes les CTU et poursuit les objectifs suivants :

- mettre en réseau et faire collaborer les CTU, les universités et l'industrie ;
- promouvoir une pratique de la recherche clinique axée sur la qualité et harmonisée à l'échelle nationale (y c. une offre de formation continue et de perfectionnement adaptée) ;
- intégrer la recherche clinique suisse dans des réseaux internationaux (y c. aider à la diffusion des études helvétiques) ;
- créer un cadre réglementaire favorable au développement de la recherche clinique en Suisse.

Dans le cadre du message FRI 2013-2016, le SEFRI avait confié à la SCTO un mandat d'évaluation où il demandait à l'organisation d'examiner notamment, pour sa consolidation, la possibilité d'intégrer le Groupe suisse de recherche clinique sur le cancer (SAKK). Des raisons financières ayant finalement empêché de prendre dès la période 2017-2020 toutes les mesures qui avaient été prévues au départ pour renforcer la SCTO, ce projet d'intégration du SAKK (qui est donc axé spécifiquement sur le cancer) dans la SCTO est pour l'instant abandonné. Néanmoins, il a été demandé aux deux organisations de multiplier pendant la période 2017-2020 les efforts déjà engagés pendant la période précédente pour renforcer leur collaboration.

Depuis 2017, la SCTO est soutenue par le SEFRI dans le cadre de l'art. 15 LERI (si on compte le financement de base que le FNS continue de verser à son bureau, elle dispose pour la période 2017-2020 d'une enveloppe globale de 17,5 millions de francs). Les services centraux d'assistance aux chercheurs dont elle assure l'organisation ne sont axés sur aucune pathologie spécifique et sont regroupés en plateformes coordonnées à l'échelle nationale. Soit une plateforme par CTU : les hôpitaux universitaires de Bâle, Berne, Genève, Lausanne et Zurich s'occupent des plateformes dédiées respectivement à la gestion de données, à la biostatistique et la méthodologie, au monitoring, à la réglementation et aux audits, et l'hôpital cantonal de Saint-Gall de celle consacrée à la gestion de projets.

Le réseau CTU propose aux groupes de recherche des hôpitaux (universitaires) et à leurs partenaires une assistance professionnelle destinée à les aider à planifier et réaliser leurs études cliniques dans le respect de la loi suisse relative à la recherche sur l'être humain et des règles internationales de bonnes pratiques cliniques (standards GCP). En 2015, il avait ainsi déjà accompagné et appuyé quelque 350 études cliniques.⁶⁸ Outre des prestations de conseil (p. ex., sur les aspects méthodologiques, organisationnels, réglementaires ou financiers) et de services (préparation des études, support lors de leur réalisation, monitoring, etc.), son offre comprend aussi une vaste gamme de cours de formation de base et de formation continue à destination des médecins-chercheurs et du personnel d'étude.⁶⁹

En 2012, les cinq hôpitaux pédiatriques universitaires (Bâle, Berne, Genève, Lausanne et Zurich) et les trois cliniques pédiatriques de classe A (Aarau, Lucerne et Saint-Gall) se sont associés pour créer SwissPedNet. Ce réseau suisse des centres de recherche en pédiatrie a pour mission de promouvoir, permettre, coordonner et assurer la réalisation d'études cliniques portant sur tous les domaines d'indications et tous les groupes d'âges. Il est intégré dans l'organisation de la SCTO et bénéficie également du subventionnement fédéral.

⁶⁷ Depuis le 1^{er} janvier 2013, la SCTO est une fondation indépendante, dont le but est de mettre à disposition des ressources et compétences humaines et logistiques pour aider à la planification, la préparation, la réalisation et l'analyse d'études cliniques dans les facultés de médecine. L'Allemagne a lancé une initiative similaire en créant en 2005 treize centres dits de coordination des études cliniques.

⁶⁸ Cf. *factsheet* SCTO, <https://www.scto.ch/fr/network/ctu-network.html>.

⁶⁹ Les CTU financent leur offre essentiellement sur les aides allouées aux projets de recherche mais en partie aussi, comme ces dernières ne suffisent pas à couvrir l'intégralité des coûts de leurs services, sur les fonds des institutions hôtes.

La création des CTU et, pour les chapeauter, de la SCTO a eu et continue d'avoir un effet positif sur l'évolution de la recherche clinique dans notre pays. Ces nouvelles structures apparaissent comme un pilier de l'accompagnement professionnel des chercheurs, en Suisse comme à l'international. L'objectif de la Confédération est de pérenniser les centres de compétences mis en place dans les hôpitaux universitaires pour appuyer la planification et la réalisation des études cliniques et de consolider la SCTO dans son rôle d'organisation faitière.

7.1.1.2 Groupe suisse de recherche clinique sur le cancer (SAKK)

La recherche clinique oncologique orientée patients du SAKK (pour les adultes) et du SPOG⁷⁰ (pour les enfants et les adolescents) s'inscrit dans une démarche collaborative. Elle consiste en des études multicentriques, menées dans des centres d'étude situés dans les différentes cliniques de Suisse et, sachant que les patients présents dans ces centres sont trop peu nombreux pour réaliser des études de moyenne ou de grande envergure, le plus souvent également dans des centres situés dans d'autres pays, surtout lorsqu'il est question de médecine de l'enfant et de l'adolescent.

Le SAKK est une organisation à but non lucratif, qui, en qualité d'infrastructure de recherche, reçoit un financement subsidiaire de la Confédération dans le cadre de l'art. 15 LERI⁷¹. Son but est de chercher de nouvelles thérapies contre le cancer, d'optimiser les traitements existants en tenant compte de toutes les modalités thérapeutiques et d'améliorer les chances de guérison des patients souffrant d'un cancer. Ses activités sont centrées sur le développement, la réalisation, l'analyse et la publication d'études cliniques oncologiques translationnelles non commerciales, dans le cadre desquelles sont aussi posées des questions relatives à la prévention, au dépistage, au diagnostic et au suivi des maladies oncologiques, mais aussi, à travers l'évaluation de la qualité des traitements, des questions plus larges relatives à la prise en charge des malades (recherche sur les résultats / recherche sur la qualité de vie).

Le SAKK a une organisation décentralisée, reposant sur un réseau d'une vingtaine de groupes de recherche. Le groupe intervient surtout dans les premiers stades de développement des médicaments et a expérimenté pour ce faire plusieurs modèles de collaboration, qu'il a encore diversifiés ces dernières années et qui l'amènent aussi parfois à assumer le rôle de promoteur défini dans la loi. Il finance ses études grâce aux fonds fédéraux mais recourt également dans certains cas précis au soutien des entreprises pharmaceutiques⁷² pour des études de type IICT portant sur des médicaments déjà commercialisés (les études universitaires de phase I sont pour leur part souvent financées par des fondations), dans le cadre desquelles ces entreprises soit apportent un cofinancement soit gardent le rôle de promoteur. Le SAKK doit une grande partie de son succès en matière d'obtention de financements extérieurs à un système de levée de fonds professionnel, un réseau remarquable et des responsables d'études d'excellente réputation. Il continue par ailleurs de développer ses coopérations stratégiques avec les universités, des start-up, l'industrie et des fondations. Toutes ses mesures visent un grand objectif : permettre aux patients de Suisse d'accéder à de nouveaux médicaments et de nouvelles possibilités thérapeutiques.

⁷⁰ Les départements d'oncologie pédiatrique des hôpitaux suisses se sont associés pour former le Groupe d'oncologie pédiatrique suisse (SPOG). Sur les neuf cliniques membres du groupe, cinq appartiennent ou sont rattachées à un hôpital universitaire.

⁷¹ Pour la période d'encouragement 2017-2020, le SAKK dispose, pour lui-même et le SPOG, d'une enveloppe fédérale de 27.2 millions de francs.

⁷² La contribution des coopérations industrielles s'est élevée à 16 millions de francs pour toute la période 2013-2016, mais elle varie considérablement d'une année à l'autre.

Tableau 5 : Financement des contributions à la recherche du SAKK (chiffres tirés des rapports annuels 2014, 2015 et 2016 du groupe)

Contributions à la recherche du SAKK	Produits de la coopération avec l'industrie	Contribution de la Confédération (SEFRI)	Fondations (LSC, RCS, autres) ⁷³ et dons	Assureurs-maladie	Autres (plusieurs sources)
2013	33 %	36 %	19 %	-	13 %
2014	21 %	34 %	19 %	1 %	25 %
2015	30 %	36 %	13 %	7 %	14 %
2016	23 %	36 %	21 %	11 %	9 %

Comme le montre le tableau ci-dessus, les études cliniques réalisées dans le domaine de l'oncologie sont déjà aujourd'hui soutenues dans le cadre d'un cofinancement avec l'industrie : les coûts des études menées par le SAKK sont couverts pour environ 20 à 30 % en moyenne par les entreprises privées (participation néanmoins très fluctuante d'une étude sur l'autre), pour plus d'un tiers par la Confédération (participation constante), pour à peu près 20 % par les fondations (participation croissante) et les dons / legs, et désormais pour une certaine part aussi par les assureurs-maladie, dont la contribution a très fortement augmenté ces trois dernières années.

7.1.1.3 Mesure spéciale : initiative nationale d'encouragement « *Swiss Personalized Health Network* » (SPHN)

L'évolution qui s'opère partout dans le monde dans le cadre de la médecine personnalisée se traduit par un abandon progressif de la pratique qui consistait jusqu'ici à soigner tous les patients atteints de la même maladie de la même façon et avec les mêmes médicaments, alors qu'une même substance peut agir chez certaines personnes et se révéler inefficace voire provoquer des effets secondaires (parfois très importants) chez d'autres. Cette individualisation permet non seulement de proposer des thérapies sur mesure mais aussi – comme le demande le postulat – de saisir plus précisément les effets secondaires que peuvent entraîner les différents médicaments et les profils des patients chez qui ces effets se manifestent (OCDE 2017). Elle permet de surcroît de développer une compréhension systématique de l'action des produits déjà autorisés et d'utiliser ces derniers pour aider des personnes se trouvant dans d'autres situations pathologiques. Mais elle implique également que les données collectées puissent être exploitées efficacement, et ce à la fois au sein du système de santé, c'est-à-dire dans le cadre de la prise en charge, et à des fins de recherche et d'innovation. Et donc, que ces données soient organisées de façon standardisée et traitées avec des systèmes d'information harmonisés. Les deux maître-mots étant : qualité et interopérabilité. Pour être en mesure de relever ces défis, la Confédération a lancé pour la période FRI 2017-2020 l'initiative baptisée *Swiss Personalized Health Network* (SPHN)⁷⁴. Les premières réflexions et consultations d'experts menées dans le cadre de cette initiative nationale d'encouragement de la médecine personnalisée ont montré que, si la Suisse se positionne très bien face aux autres pays en termes de compétences grâce à ses deux EPF et à ses centres de recherche universitaires et cliniques, il y a en revanche énormément à faire sur le front de l'organisation des données, notamment de la saisie et du traitement des données de patients, des données biologiques de base (issues de biobanques) et des données « omiques » (génomiques, etc.), dont les volumes croissent de manière exponentielle.

Pour que toutes ces données soient disponibles dans la qualité requise, et qu'elles puissent être exploitées efficacement au sein du système de santé (en premier lieu) et à des fins de recherche et d'innovation (en second lieu), il faut en effet coordonner les procédures et harmoniser, c'est-à-dire standardiser, un minimum les différents types de données et systèmes d'information. La médecine universitaire et les

⁷³ LSC : Ligue suisse contre le cancer ; RSC : Recherche suisse contre le cancer.

⁷⁴ <https://www.sphn.ch/fr.html>

hôpitaux universitaires ont un rôle important à jouer à cet égard. Pour la recherche, l'objectif principal est d'obtenir la meilleure qualité, la meilleure comparabilité (interopérabilité) et la meilleure accessibilité possible au niveau des données. L'idée derrière cela est aussi de pouvoir réutiliser les données et reproduire les résultats. Il s'agit dans un premier temps de saisir toutes les données concernées selon des standards uniformes et de manière coordonnée au niveau national, pour pouvoir ensuite s'en servir pour des travaux de recherche soutenus par le FNS dans le cadre de l'encouragement ordinaire de projets. L'initiative nationale devra aussi permettre de régler les questions centrales de la sécurité, de la qualité, de l'intégrité et de la protection des données, ainsi que des questions générales d'éthique et de droit. L'enveloppe fédérale allouée à sa mise en œuvre s'élève pour les quatre prochaines années à environ 70 millions de francs⁷⁵.

Grâce à cette initiative, le FNS pourra à terme soutenir davantage de projets de recherche travaillant avec des données de qualité élevée, standardisées et échangeables. Plus ces données permettront d'affiner les profils qui sont dressés des patients dans le cadre de la médecine personnalisée, à partir de caractéristiques biologiques mais aussi d'autres types de caractéristiques (sociales, etc.), plus il sera possible de réaliser des études cliniques livrant des résultats réellement utiles pour les différents groupes de patients.

7.1.2 Encouragement de projets et de programmes : Fonds national Suisse (FNS)

Le FNS est l'organe fédéral chargé d'encourager la recherche scientifique toutes disciplines confondues. Il dispose à cet effet d'un large éventail d'instruments universels (encouragement de projets, de carrières, etc.). Dans le domaine de la recherche clinique, son soutien peut prendre les formes suivantes :

- soutien d'études cliniques dans le cadre de l'encouragement ordinaire de projets (division Biologie et médecine) et de sous-projets cliniques via Sinergia ;
- soutien d'études longitudinales (études de cohorte et biobanques) ;
- attribution de subsides de professeurs boursiers aux médecins faisant de la recherche clinique, et de subsides *Protected Research Time for Clinicians* pour permettre aux cliniciens de bloquer du temps pour la recherche ;
- soutien d'études cliniques non commerciales indépendantes (*Investigator Initiated Clinical Trials*, IICT).

7.1.2.1 Encouragement de projets

Dans le cadre de l'*encouragement de projets*, le FNS peut en principe soutenir tout type de recherche clinique, excepté les études réalisées à des fins directement commerciales et, parmi elles, les études de phase I, II et III visant le développement de médicaments brevetables.

Si on regarde l'ensemble du budget d'encouragement 2016 du FNS, établi à 937.3 millions de francs, on constate que le domaine scientifique Biologie et médecine a obtenu 36 % des montants alloués, avec 334 millions de francs. Si on ne considère que l'encouragement de projets, on observe que, sur les 435 millions de francs accordés avec cet instrument, 169 millions de francs, soit 39 %, sont allés à ce même domaine. Ces chiffres montrent que le FNS consacre aux disciplines biologiques et médicales une part de ses subsides comparable à celle qui leur est consacrée par les organes d'encouragement allemand (DFG) et autrichien (FWF)⁷⁶.

⁷⁵ L'ASSM assure la coordination globale de l'initiative. En tant qu'office spécialisé, l'OFSP est représenté au sein de son comité de pilotage.

⁷⁶ En Allemagne, la DFG consacre 36 % de ses aides au domaine des sciences de la vie. Cf. rapport annuel 2016 de la DFG, http://www.dfg.de/dfg_profil/gesamtliste_publicationen/allgemein/index.html#micro5937034, p. 180. En Autriche, 38 % des montants alloués dans le cadre de l'encouragement de projets vont au domaine de la biologie et de la médecine. Cf. rapport annuel 2016 du FWF (organe d'encouragement autrichien),

Si on ne regarde que l'encouragement de projets dans le domaine Biologie et médecine, on remarque que les subsides de recherche octroyés dans ce cadre ont augmenté d'environ 16 % depuis 2009⁷⁷.

Tableau 6 : Encouragement de projets par le FNS en 2016, rapport annuel « Profil 2016/2017 »

Biologie et médecine	169 (mio. fr.)	100 %
Sciences biologiques de base	63,0	37
Biologie générale	16,6	10
Sciences médicales de base	31,5	19
Médecine expérimentale	34,1	20
Médecine clinique	20,5	12
Médecine préventive (épidémiologie / dépistage précoce / prévention)	2,4	1
Médecine sociale	1,0	1

La part de la médecine clinique (qui regroupe une grosse partie des études cliniques) dans le volume global de subsides accordés par la division Biologie et médecine du FNS s'est élevée en moyenne à 12 % depuis 2012. Les montants concernés ont toutefois oscillé entre 17,9 millions de francs, plus bas niveau enregistré en 2012 (11,5 %), et 26,1 millions de francs, plus haut niveau atteint en 2015 (15,6 %)⁷⁸. Les demandes étant déposées par les chercheurs suivant le principe ascendant (*bottom-up*) et dans le cadre d'une procédure de sélection compétitive, plusieurs raisons peuvent expliquer pourquoi le nombre de subsides octroyés n'est pas plus important : faible nombre de demandes, manque de qualité des demandes déposées, manque de temps pour la recherche, manque de chercheurs qualifiés en recherche clinique, comités d'experts pas assez solides techniquement, etc.

En plus de l'encouragement de projets, le FNS a, ces dernières années, octroyé des financements de départ (généralement limités à dix ans) à plusieurs infrastructures importantes dans le domaine de la recherche biomédicale. Grâce à la promotion de ces infrastructures, il constitue notamment une base de données à vocation nationale, mais intégrée dans les réseaux internationaux, particulièrement utile pour la recherche clinique. Dans le domaine des études longitudinales (dites aussi « de cohorte »), le fonds soutient depuis 2004 des études multicentriques portant sur des populations ou des indications spécifiques⁷⁹ (cancer, maladies cardiovasculaires, hépatite, allergies, etc.). À ces études longitudinales au sens strict s'ajoutent la plateforme nationale de coordination des biobanques *Swiss Biobanking Platform* qui est en train d'être mise en place et que le FNS a financée durant la période FRI écoulée, mais aussi l'initiative de mise en réseau informatique des biobanques *BioLink*.

L'objectif pendant la période FRI 2017-2020 sera de répondre à la pluralité des activités menées par un renforcement de la coordination des infrastructures existantes avec l'initiative de la Confédération sur la médecine personnalisée et l'organisation des données (SPHN) et, notamment, avec les projets de longue durée (études de cohorte) soutenus par le FNS.

7.1.2.2 Programme spécial : *Investigator Initiated Clinical Trials* (IICT)

Afin de promouvoir de façon ciblée la recherche clinique indépendante, le FNS a commencé en 2015 à lancer des mises au concours pour un programme spécial IICT. Ce programme s'adresse aux chercheurs qui souhaitent mener des études cliniques non commerciales, portant sur des thèmes qui ne figurent pas parmi les priorités de l'industrie et qui sont insuffisamment explorés (p. ex., maladies rares,

https://www.fwf.ac.at/fileadmin/files/Dokumente/Ueber_den_FWF/Publikationen/FWF-Jahresberichte/fwf-jahresbericht-2016.pdf, p. 8.

Aux États-Unis, le budget du NIH est nettement plus élevé, comme cela a été indiqué au point 6.3.

⁷⁷ Il faut souligner que ce sont les domaines Sciences humaines et sociales et Recherche interdisciplinaire qui ont enregistré les plus fortes augmentations, avec respectivement +46 % et +79 %, et que la hausse n'a été que de 12 % dans le domaine Mathématiques, sciences naturelles et de l'ingénieur.

⁷⁸ 2004 : 14 %, 2010 : 18 % (car mesures d'encouragement spécifiques), 2013 : 12 %, 2014 : 12 %, 2015 : 16 %

⁷⁹ Le FNS soutient actuellement dix études de cohorte de ce type, dont certaines depuis déjà les années 1980. Ces études longitudinales fournissent des données à long terme de qualité élevée aux chercheurs intéressés.

pathologies pédiatriques, combinaisons thérapeutiques, réduction des doses, comparaison entre plusieurs thérapies, interventions chirurgicales et mesures de réadaptation)⁸⁰. Les demandes de soutien doivent satisfaire aux critères suivants : qualité scientifique, pertinence clinique, originalité de la question de recherche, adéquation de la méthodologie, faisabilité du projet, utilité publique de l'étude et intérêt de cette dernière pour la place de recherche clinique suisse. Le bilan de la première mise au concours, organisée en 2015, est le suivant (FNS 2016) :

- 112 déclarations d'intention de participation reçues (*letters of intent*)
- 75 demandes effectivement déposées (*full proposals*), représentant 116 millions de francs de subsides sollicités
- 9 projets retenus, représentant 12,6 millions de francs de subsides accordés (démarrés en 2016)

Sur les 75 demandes déposées, un quart ont été considérées insuffisantes sur le plan méthodologique et exclues d'emblée de l'évaluation, et 55 jugées recevables et évaluées. Un tiers des projets évalués se sont vu reprocher par le groupe d'experts un manque de pertinence clinique, ou d'impact potentiel sur la pratique clinique. Au total, neuf projets ont été qualifiés de remarquables et d'excellents (notés A et AB) et ont obtenu un financement du FNS, pour une durée oscillant entre trois et cinq ans et pour un montant global de 12,6 millions de francs⁸¹. Sur les 75 demandes, plus de la moitié étaient issues des domaines de la cardiologie vasculaire, de la pédiatrie, de la neurologie et de l'oncologie. Et environ la moitié concernaient des projets qui englobaient des études portant sur des médicaments, dont le FNS n'est cependant pas en mesure de dire, par manque d'informations, s'il s'agissait ou non de médicaments protégés par des brevets.

Le bilan de la deuxième mise au concours, organisée en 2016, est le suivant :

- 59 déclarations d'intention de participation reçues
- 35 demandes effectivement déposées, représentant 51 millions de francs de subsides sollicités
- 7 projets retenus, représentant 9,7 millions de francs de subsides accordés (démarrés en 2017)

Le FNS a évalué 35 demandes répondant aux critères formels de recevabilité de la mise au concours IICT, et a finalement accordé son soutien à sept projets jugés remarquables et excellents (notés A et AB), pour un montant total de 9,7 millions de francs. Il apparaît très clairement que le nombre de projets soumis a beaucoup diminué entre les deux premières mises au concours. À l'instar du volume de subsides sollicités, qui a reculé de plus de moitié. Mais il ressort aussi que le pourcentage de projets retenus est passé de 12 % lors du premier appel à 20 % lors du deuxième. S'il est encore trop tôt pour en déduire une tendance de fond, cette progression est le signe évident que le FNS est en train, à travers les procédures d'évaluation et d'information du programme IICT, d'établir une nouvelle référence en matière d'exigences et de qualité. Elle prouve en outre que les retours faits sur les projets refusés pour améliorer la qualité ont servi. Il faut par ailleurs souligner que le fait d'avoir associé une CTU à l'élaboration de sa demande a constitué un facteur de réussite déterminant, et que *tous* les chercheurs qui ont obtenu un financement avaient déclaré vouloir réaliser leur étude avec une CTU (78 % avaient joint une offre de la CTU concernée).

Les bilans des deux premières mises au concours montrent clairement les domaines où des améliorations sont nécessaires au niveau des IICT : outre un manque de clarté dans les explications fournies pour justifier la nécessité de tester les traitements concernés, les experts qui ont évalué les projets d'études ont pointé des défauts de conception, de méthodologie, de planification (calendriers irréalistes)

⁸⁰ <http://www.snf.ch/fr/encouragement/programmes/iict/Pages/default.aspx>. Les études d'observation, les études exploratoires, les études translationnelles, les études expérimentales sur des sujets sains, les études sur la physiopathologie de patients, ainsi que les études diagnostiques et pronostiques des phases II à IV, ne peuvent pas être soutenues dans le cadre du programme IICT, car elles peuvent l'être dans le cadre de l'encouragement ordinaire de projets. Le développement technologique pour de nouveaux traitements est également exclu.

⁸¹ Décision de la présidence du Conseil de la recherche du FNS du 4 mai 2016. Cf. bilan du FNS sur la première mise au concours : <http://www.snf.ch/fr/pointrecherche/newsroom/Pages/news-161020-evaluation-de-la-mise-au-concours-iict.aspx>

et de dimensionnement des échantillons. Le FNS estime – c'est là pour lui un des principaux défis à relever en ce qui concerne la recherche clinique – qu'il faudrait obtenir (ou exiger) que les études dont les chances de réussir sont faibles ou s'amenuisent soient rapidement arrêtées. Il entend désormais davantage subordonner son aide à la définition et la réalisation d'objectifs intermédiaires, autrement dit se donner la possibilité d'arrêter de financer les études qui ne rempliraient pas ces objectifs.

Le FNS prévoit de lancer une nouvelle mise au concours ICT par an jusqu'à 2020. Les projets soutenus et les résultats des évaluations promettent d'impulser des avancées majeures dans la recherche non commerciale. L'analyse qui sera effectuée par le FNS à la fin du programme spécial montrera comment poursuivre la promotion des études indépendantes et dans quels domaines agir en priorité.

7.1.3 Promotion des carrières dans la recherche clinique

La promotion de la recherche clinique et de la qualité de cette recherche passe par la promotion de la relève. Ces dernières années, plusieurs institutions (FNS, ASSM, OFSP, etc.) ont lancé d'importants programmes d'encouragement ou pris d'importantes dispositions dans ce domaine. On peut citer ici les mesures spéciales mises en œuvre par le FNS, comme l'attribution de subsides de professeurs boursiers dans le domaine médical, le programme spécial Médecine universitaire (SPUM) qui est aujourd'hui terminé mais qui visait à favoriser la constitution de réseaux entre chercheurs fondamentaux et chercheurs cliniques, et l'initiative *Protected Research Time for Clinicians* (PRTC). Cette initiative, qui a été lancée en 2016, doit avant tout permettre aux jeunes cliniciens actifs de consacrer au moins 30 % de leur temps de travail aux projets de recherche pour lesquels ils ont obtenu un soutien du FNS. Pendant ce temps bloqué pour la recherche, ils sont déliés de leurs obligations cliniques, et rémunérés pour moitié par le FNS et pour moitié par l'hôpital qui les emploie.⁸² À ces mesures, il faut ajouter les subsides de professeurs boursiers que le FNS octroie désormais aux chercheurs du domaine clinique (les sept premiers subsides de ce type ont été accordés en 2010), et grâce auxquels les médecins concernés peuvent réserver au moins 50 % de leur temps de travail à la recherche et utiliser le temps restant pour les activités cliniques.

7.1.4 Fondations, fonds et partenariats de développement de produits

On distingue globalement trois types de fondations (Steiger et al. 2015) :

- a) Fondations reposant sur des legs ou bien sur la fortune de personnes privées ou de familles (p. ex., Fondation Gebert Rűf) ;
- b) Fondations qui tirent leurs ressources de dons (p. ex., Recherche suisse contre le cancer) ;
- c) Fondations créées par des entreprises ou des institutions.

Les fondations encouragent la recherche de différentes manières : soutien direct de projets de recherche, participation au financement de chaires ou de postes de recherche, octroi de bourses, et remise de prix de recherche et d'encouragement. Mais leur rôle en la matière reste relativement modeste : en 2013, elles ont représenté 2 % environ des contributions à la R&D. Les fondations actives dans le domaine médical sont assez nombreuses, et très diverses eu égard à leurs buts (certaines se consacrent à des pathologies précises). S'agissant plus précisément de la recherche clinique, il arrive sporadiquement que des fondations privées offrent leur soutien à des projets portant sur des domaines spé-

⁸² En 2016, le FNS a reçu neuf candidatures pour un subside PRTC, et donné une suite favorable à quatre d'entre elles, pour un montant total de 310 000 francs. La demande est donc encore relativement faible. Cela est peut-être dû au fait que les chercheurs doivent déjà avoir un projet soutenu par la division III du FNS pour pouvoir solliciter ce type de subside. Ce qui est un obstacle de taille pour les plus jeunes d'entre eux. Pour en savoir plus sur l'initiative PRTC, cf. site Internet du FNS : <http://www.snf.ch/en/funding/supplementary-measures/protected-research-time-clinicians/Pages/default.aspx>.

cifiques, comme ce fut le cas récemment de la Fondation Gebert Rûf avec son programme d'encouragement *Rare Diseases*⁸³. Mais ce type de soutien est le plus souvent limité dans le temps, suivant les priorités fixées par les fondations concernées. La recherche sur le cancer fait figure d'exception. Là, les fondations jouent au contraire un rôle relativement important : en 2014, la fondation Recherche suisse contre le cancer (RSC), plus grosse fondation du domaine biomédical, la Ligue suisse contre le cancer (LSC) et huit ligues cantonales contre le cancer ont à elles toutes versé quelque 23 millions de francs en faveur de la recherche indépendante de l'industrie, dont plus des trois quarts en faveur de projets de recherche libre (Fondation recherche suisse contre le cancer 2015)⁸⁴.

Les banques commencent elles aussi à s'intéresser au domaine de la recherche sur le cancer à travers ce qu'on appelle des fonds d'investissement d'impact (*impact investing*), combinant objectifs de rendement et objectifs d'intérêt général. En 2016, UBS a ainsi levé 471 millions de dollars auprès de sa clientèle de gestion de fortune pour créer un fonds baptisé *Oncology Impact Fund* et dédié à l'investissement dans les projets de développement de nouvelles thérapies anticancéreuses⁸⁵. D'autres fonds de ce type existent. On peut citer, par exemple, le fonds *UZH Life Sciences Fund* lancé l'année dernière à l'Université de Zurich, qui est le fruit d'une association entre *UZH Foundation* et *Novartis Venture Fund*, permet d'investir directement dans une sélection de *spin-offs* de l'UZH, et est aussi ouvert à la participation de partenaires du secteur privé pour susciter un effet d'entraînement et ainsi attirer des investisseurs de ce même secteur⁸⁶. On trouve en outre des fondations qui font office d'organisations faitières et sont créées dans l'optique de pouvoir financer des causes spécifiques via des solutions de fonds. Le dernier exemple en date est celui de la fondation *USZ Foundation*, constituée par l'hôpital universitaire de Zurich en mars 2017 dans le but de mettre en œuvre des projets proches des patients⁸⁷.

La fondation Bill & Melinda Gates est également un acteur important. Elle est le plus gros bailleur de fonds privé de la recherche médicale dans le monde, et a déjà réalisé des investissements dans plusieurs hautes écoles suisses dans le domaine de la recherche pharmacologique. La fondation a versé des contributions de soutien à des chercheurs et projets de différentes universités (Université de Genève, EPFZ, EPFL [tuberculose ; études cliniques de phase I]), du Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) / de l'institut de vaccinologie SVRI et, en particulier, de l'Institut Tropical et de Santé Publique Suisse Swiss TPH sis à Bâle (recherche sur le sida / la tuberculose / les vaccins). Son plus gros bénéficiaire est l'Organisation mondiale de la santé (OMS), notamment avec le projet de partenariat public-privé Gavi (Alliance du vaccin), qu'elle finance à hauteur de 75 % (750 millions de dollars).

Il apparaît de manière générale que de plus en plus de fondations privées souhaitent soutenir la recherche orientée vers la qualité (au-delà du domaine de la recherche sur le cancer) ou encore la recherche clinique axée sur l'innovation. Une étude de l'EPFL livre quelques pistes sur la question, en indiquant qu'un financement via des fondations privées à vocation philanthropique⁸⁸ peut se révéler tout particulièrement intéressant au stade pré-concurrentiel, dans des domaines comme les maladies tropicales, les emplois de médicaments qui ne sont plus protégés par des brevets ou les antibiotiques. Les

⁸³ La Fondation Gebert Rûf a encouragé la recherche sur les maladies rares de 2009 à 2014. Son budget pour soutenir des projets dans ce domaine était de 2 millions de francs par an.

⁸⁴ Ce montant est sensiblement supérieur à celui des années qui avaient précédé : de 2010 à 2013, il avait stagné entre 19 et 20 millions de francs.

⁸⁵ Il s'agit là du plus gros fonds d'investissement d'impact qui existe dans le domaine des sciences de la vie. Il est prévu que 1 % des droits de licence que le fonds pourrait percevoir sur les projets de recherche rentables soient investis, notamment, dans des œuvres d'utilité publique.

⁸⁶ *NZZ*, 30.08.2017, W. Bernet : *Die Universität investiert in Spin-offs*, p. 17

⁸⁷ La fondation a pour but de promouvoir l'enseignement, la recherche et les soins au sein de l'hôpital universitaire de Zurich (USZ) ou d'entreprises dans lesquelles ce dernier détient des participations majoritaires. Elle encourage le développement de technologies et d'innovations dans l'objectif de pouvoir proposer aux patients de cet hôpital des méthodes de traitement à la fois novatrices et plus performantes. La promotion de la relève, indispensable à la réalisation de cet objectif, fait aussi partie des domaines où elle entend pouvoir apporter son soutien (cela englobe le financement de séjours à l'étranger), de manière à permettre la formation de professionnels d'excellence, qui seront demain garants d'une médecine de pointe au service des patients.

⁸⁸ Bill Gates, là encore, a été l'inspirateur de nombreuses créations de fondations à vocation philanthropique. En 2010, lui et Warren Buffett se sont engagés, en lançant l'initiative baptisée *The Giving Pledge* (rejointe par 170 milliardaires, dont Hansjörg Wyss), à faire don de la majeure partie de leur fortune et à moderniser ainsi la philanthropie.

milieus universitaires, mais aussi politiques, montrent en outre un intérêt croissant pour ce qu'on appelle les partenariats de développement de produits (PDP). Ces partenariats constituent un puissant outil (ou intégrateur de systèmes) pour mobiliser et réunir des sources de financement privées et publiques autour de projets de recherche appliquée et de développement. Ils offrent un bon moyen de favoriser la collaboration et le partage de connaissances dans la phase pré-concurrentielle du développement des médicaments (p. ex., des antibiotiques ou des vaccins) (Muñoz et al. 2014)⁸⁹. Leur objectif est généralement de mettre au point des méthodes de prévention, des instruments diagnostiques ou des médicaments pour lutter contre des maladies négligées ou liées à la pauvreté en s'appuyant sur un regroupement des savoirs issus de la science, de l'industrie et de la société civile. Les PDP sont financés par des acteurs caritatifs publics et privés, qui, en contrepartie de leur soutien, demandent que les produits soient à terme mis à la disposition des personnes concernées à de très bas prix. Ce type d'organisations internationales à but non lucratif a gagné en importance ces dernières années, comme on peut actuellement le constater aux États-Unis mais aussi dans le cadre de la coopération européenne en matière de recherche (avec, p. ex., le partenariat « Europe-Pays en développement pour les essais cliniques », EDCTP).⁹⁰

On constate globalement une profonde mutation dans le paysage des fondations : les grandes fondations d'entreprises qui étaient actives il y a encore quelques années dans le domaine de la recherche biomédicale ont disparu, ou se sont transformées en fondations de petite taille, hautement spécialisées et de plus en plus tournées vers l'international. L'avenir dira dans quelle mesure les PDP internationaux sont adaptés pour le développement de médicaments de nature non commerciale (Steiger et al. 2015).

7.1.5 Assureurs-maladie

Plusieurs assureurs-maladie investissent de l'argent dans des projets de recherche dont les résultats sont susceptibles d'être intéressants pour eux (cf. aussi exemple du SAKK, point 7.1.1.2). Mais ces projets portent généralement moins sur des questions de recherche clinique que sur des questions relevant de la recherche sur les services de santé ou des aspects relatifs à l'économie de la santé. Helsana et le CSS Institut de recherche empirique en économie de la santé, par exemple, cofinancent plusieurs études sur les services de santé.

7.2 Encouragement à l'échelon européen

Les programmes-cadres de recherche (PCR) sont la principale composante du système d'encouragement de l'UE⁹¹. La 8^e génération de PCR, qui est en cours actuellement sous le nom d'*Horizon 2020*, a pour objectif de promouvoir des projets couvrant l'ensemble de la chaîne d'innovation, depuis la recherche fondamentale jusqu'à la mise au point de produits et services commercialisables. D'une durée

⁸⁹ Viviana Muñoz étudie, en se basant sur les domaines des maladies rares et des vaccins, les possibilités qui existent déjà, ou qui pourraient être envisagées en plus de celles-ci, pour financer la recherche. L'organisation humanitaire Médecins sans frontières est un bon exemple en la matière. Elle a investi l'argent du prix Nobel de la paix qui lui a été décerné en 1999 et créé avec cinq autres organisations la fondation, basée à Genève, *Drugs for Neglected Diseases initiative* (DNDi) dans le domaine des maladies tropicales. Dotée d'un budget annuel de 30 millions de dollars (financé pour moitié par des bailleurs de fonds privés), cette fondation vient combler une lacune dans le développement de médicaments, en produisant avec des partenaires industriels, à destination des marchés des pays en développement, des principes actifs destinés à traiter des maladies comme la malaria et le VIH chez l'enfant.

⁹⁰ Ce partenariat vise à accélérer le développement de médicaments et d'instruments diagnostiques innovants et plus performants dans les domaines du VIH / sida, de la tuberculose, de la malaria et d'autres maladies infectieuses en Afrique. Il met en particulier l'accent sur les études des phases II et III, cf. <http://www.edctp.org/fr/>.

⁹¹ Les PCR sont le principal instrument dont dispose l'UE pour promouvoir la recherche et l'innovation. Les chercheurs helvétiques y participent avec succès depuis 1987. Au fil des PCR, la Suisse n'a cessé de progresser tant en termes de nombre de participations que de volume de subsides. Pour plus d'informations sur la participation de la Suisse au 7^e PCR et à Horizon 2020, cf. rapport « Participation de la Suisse aux programmes-cadres européens de recherche », accessible sur le site Internet du SEFRI : www.sbf.admin.ch, suivre Recherche & innovation > Coopération internationale dans le domaine de la recherche scientifique et de l'innovation > Programmes-cadres de recherche de l'UE > Documentation.

de sept ans (2014-2020), et doté d'un budget global de quelque 81,6 milliards d'euros, Horizon 2020 s'organise principalement, en dehors du programme Euratom, autour de trois piliers : excellence scientifique, primauté industrielle et défis sociétaux. Ses instruments pour l'encouragement des projets de recherche portant sur des questions sanitaires sont divers : attribution de bourses de recherche individuelles (par l'ERC), soutien de consortiums de projets interdisciplinaires, et intervention dans le cadre de partenariats public-privé ou public-public.

Les programmes-cadres servent aussi au financement d'études cliniques visant le développement ou l'évaluation de principes actifs prometteurs, comme le vaccin contre Ebola.

Le volet « Santé, changement démographique et bien-être » (HEALTH) fait partie du troisième pilier d'Horizon 2020, c'est-à-dire du pilier « défis sociétaux ». Doté d'un budget de quelque 7,5 milliards d'euros, il représente la ligne de crédit la plus importante au sein de ce pilier. Le volet HEALTH d'Horizon 2020 est thématiquement plus large et plus ouvert que ne l'était celui du 7^e PCR. Son objectif principal est d'améliorer la santé et la qualité de vie des citoyens européens et d'accroître le niveau d'activité et d'autonomie des personnes âgées, en mettant l'accent non seulement sur le développement et la validation de solutions diagnostiques, de thérapies et de méthodes de promotion et de prévention sanitaires innovantes, plus sûres et plus efficaces mais aussi sur l'établissement de systèmes de santé durables. La majorité des projets de recherche soutenus par le volet HEALTH comprennent des études cliniques, tant expérimentales que non expérimentales (en particulier des études d'intervention et d'observation). Le 15 juin 2015, la Suisse comptait 35 participations au volet HEALTH d'Horizon 2020, représentant au total 24 millions de francs. S'agissant du 7^e PCR, on peut dire rétrospectivement que le pays a enregistré, toujours pour ce volet HEALTH, une participation et un succès élevés⁹².

Dans le cadre d'Horizon 2020, les thèmes de recherche pour les consortiums de projets sont publiés via des appels à propositions. La plupart de ces appels sont orientés solution et laissent les chercheurs libres de proposer l'approche scientifique qui leur semble la plus appropriée pour répondre à la problématique décrite. Mais certains sont moins ouverts et recommandent explicitement une approche déterminée, comme la réalisation d'essais cliniques ou d'autres types d'études cliniques.

Ayant ratifié le protocole relatif à la Croatie, la Suisse est intégralement associée à Horizon 2020 depuis le 1^{er} janvier 2017. Les chercheurs helvétiques peuvent donc à nouveau pleinement prendre part aux projets de recherche financés par le programme-cadre et percevoir les financements directement de la Commission européenne. Ils peuvent en outre profiter du réseau international de hautes écoles qui se rattache au programme.

7.2.1 Initiatives cofinancées par les PCR

Les initiatives technologiques conjointes sont des partenariats public-privé (PPP) qui combinent des financements publics et privés mais aussi des financements nationaux et européens provenant d'Horizon 2020. On trouve parmi elles l'initiative en matière de médicaments innovants (IMI)⁹³, qui est un PPP entre la Commission européenne et l'industrie pharmaceutique, représentée par la Fédération européenne des associations de l'industrie pharmaceutique (FEAIP). L'IMI vise en priorité à mettre en place un système de PPP pour promouvoir la R&D pharmaceutique en Europe et accélérer le développement de médicaments sûrs et efficaces. Elle effectue chaque année des appels à propositions de projets collaboratifs pour des phases pré-concurrentielles du processus de R&D (études pilotes), dans le but notamment de moderniser les procédures de mise au point des médicaments et de favoriser l'élaboration de produits innovants, présentant un haut niveau de sécurité et d'efficacité pour les patients.

Les PCR cofinancent également des initiatives de programmation conjointe (*Joint Programming Initiatives*, JPI), à savoir des groupements d'organismes nationaux d'encouragement de la recherche de

⁹² Rapport du SEFRI « Participation de la Suisse aux programmes-cadres européens de recherche. Faits et chiffres 2015 », pp. 28 et 47

⁹³ L'IMI court de 2014 à 2024 et dispose d'un budget d'environ 3,3 milliards d'euros, dont la moitié prise sur le budget santé de la Commission européenne.

différents pays d'Europe autour de thématiques spécifiques. Certaines de ces initiatives portent sur des problématiques de santé. La Suisse prend part aux JPI relatives aux maladies neuro-dégénératives (*Joint Programming Neurodegenerative Disease*, JPND), à la résistance aux antimicrobiens (*Antimicrobial Resistance*, JPI AMR) et au vieillissement en bonne santé (*More Years, Better Lives*, JPI MYBL). Ces JPI servent elles aussi à la réalisation et à la promotion d'études cliniques, tant expérimentales que non expérimentales. Le financement est essentiellement assuré par les États participants.

7.2.2 ERA-NET

L'instrument ERA-NET Cofund d'*Horizon 2020* permet de promouvoir des coopérations entre des organismes nationaux et régionaux d'encouragement de la recherche de différents pays d'Europe. L'objectif est d'améliorer la coordination des activités de recherche dans des domaines scientifiques déterminés et de prendre des mesures d'encouragement communes les concernant. La Suisse participe actuellement, via le FNS, à un ERA-NET sur les maladies rares (ERA-NET ERare 3) et à un autre sur les maladies neuro-dégénératives (ERA-NET NEURON). Ces deux ERA-NET soutiennent des projets de recherche clinique, tant expérimentale que non expérimentale⁹⁴.

7.2.3 Infrastructures européennes de recherche

Le réseau européen ECRIN, qui vise à promouvoir et soutenir durablement les études cliniques multinationales initiées par des chercheurs en Europe, est important pour la recherche clinique. Il encourage la création et la mise en réseau de centres d'études et de centres universitaires nationaux spécifiquement dédiés à ce type de recherche dans les États membres ou associés de l'UE intéressés par cette démarche. Et permet ainsi des avancées de base majeures vers une harmonisation aussi large que possible des cadres offerts par les systèmes de santé des différents pays ainsi que des exigences réglementaires de ces derniers. Le réseau ECRIN propose notamment des services de coordination multinationale dans les domaines souhaités par les promoteurs pour les divers centres nationaux et étrangers impliqués dans leurs études (conseil concernant l'élaboration des protocoles d'essais, les déclarations aux autorités, les soumissions éthiques, le monitoring, la gestion des données et la pharmacovigilance). Il aide également les promoteurs qui en ont besoin à calculer les coûts à prévoir pour ces services avant qu'ils ne fassent leurs demandes de subsides pour la réalisation de leurs études.

Compte tenu de la complexification de l'organisation des études (implication de plusieurs centres, situés dans des pays différents) et de la multiplication des études multicentriques, il est important de poursuivre l'harmonisation des cadres légaux (et éthiques) au sein de l'espace européen, de libérer autant que possible l'accès aux données, et de développer des systèmes de soutien financier qui transcendent les frontières nationales⁹⁵. Le nouveau règlement relatif aux essais cliniques adopté par l'UE en 2014 et entré en vigueur en 2016, qui doit simplifier la procédure d'autorisation des études cliniques multinationales, va dans ce sens. Tout comme le réseau européen ECRIN, qui contribue lui aussi largement à la réalisation de ces objectifs en assistant et conseillant de manière professionnelle les chercheurs des différents pays participant à des études multicentriques internationales.

La Suisse est représentée au sein du réseau ECRIN depuis décembre 2015, par l'intermédiaire de la SCTO (statut d'observateur). Elle participe de surcroît à plusieurs autres infrastructures de recherche très intéressantes pour la recherche clinique, notamment au réseau européen de recherche des biobanques BBMRI (via la *Swiss Biobanking Platform* [SBP], laquelle tient lieu d'antenne nationale), et à

⁹⁴ Les projets ERA-NET peuvent, mais ce n'est pas une obligation, être menés dans le cadre d'une JPI. Dans les projets ERA-NET Cofund, les organismes d'encouragement participants lancent au moins un appel à propositions commun et cofinancé pour des consortiums de recherche multinationaux, auxquels la Commission européenne participe financièrement à hauteur maximale de 33 %.

⁹⁵ Pour les études multinationales non commerciales, les chercheurs ne trouvent généralement pas de promoteur qui soit implanté dans tous les pays participants à la fois. Il arrive donc de plus en plus souvent que ce soient des organismes d'encouragement de la recherche tels que le *Medical Research Council* (MRC) qui endossent le rôle de promoteur pour l'Europe tout entière.

l'initiative européenne ELIXIR, qui vise la mise en place d'une infrastructure durable de bioinformatique en sciences de la vie (l'antenne nationale est l'Institut suisse de bioinformatique [SIB]). Les quantités considérables de données de laboratoires (données génétiques, données sur les protéines) qui sont ici collectées et mises à la disposition des chercheurs pour leurs travaux tiennent un rôle grandissant non seulement en recherche préclinique mais aussi en recherche clinique.

Mises bout à bout, toutes ces mesures (bases de données, infrastructures de recherche, projets européens) contribuent à renforcer de façon significative la recherche clinique.

8 Comment la Suisse relève les défis internationaux

8.1 Tendances et débats à l'échelle internationale

Le débat international sur l'efficacité de la recherche clinique confirme l'existence d'un très fort potentiel d'optimisation concernant l'utilisation des fonds qui lui sont alloués. Les données internationales les plus récentes tendent à montrer que la principale difficulté tient moins à un problème de financement qu'à un manque de pertinence clinique, à des lacunes méthodologiques, à un nombre trop restreint de patients, à la qualité insuffisante des études et à une allocation inadéquate des ressources (trop d'études de mauvaise qualité).

Nombre d'études pharmacologiques manquent leur principal objectif, à savoir améliorer la prise en charge et optimiser les thérapies existantes. Les causes à cela sont multiples, mais résident souvent dans des faiblesses méthodologiques : étude mal conçue (et donc non reproductible) ; difficulté à recruter assez de patients pour réaliser l'étude (ce qui conduit à son interruption) ; mauvais choix des interventions retenues pour l'évaluation comparative des bénéfices ; erreurs dans l'analyse statistique des données ; ou renonciation à la publication de l'étude lorsque celle-ci ne produit pas le résultat escompté. La seule augmentation des financements risque donc de se révéler inefficace. Il semble plus pertinent d'investir dans l'amélioration de la transparence et de la qualité des essais cliniques pour s'assurer de leur utilité et de leur adéquation. Cela permettrait également de renforcer l'importance de la recherche clinique (indépendante).

Dans le débat sur les difficultés spécifiques de la recherche clinique non commerciale, le financement arrivait il y a encore quelques années en tête des problèmes pointés dans différentes enquêtes. Lors d'un sondage réalisé voilà une dizaine d'années auprès des facultés de médecine allemandes, le manque de fonds était cité comme le principal obstacle aux études cliniques non commerciales, devant les difficultés liées au recrutement de patients, au décompte auprès des caisses-maladie, à la réalisation des études, à la qualification du personnel, à la validité des données et, en dernier lieu, à la sécurité des patients (Bührlen et al. 2010). La célèbre étude de l'OCDE de 2011 sur les essais cliniques multinationaux non commerciaux se montrait déjà plus nuancée sur la question du financement (OECD Global Science Forum 2011). Ses auteurs relevaient comme principaux défis :

- l'harmonisation des procédures d'autorisation (un dossier unique pour les études internationales multicentriques) ;
- la pérennisation du financement des infrastructures de recherche ;
- le développement de l'offre de formation en recherche clinique ;
- la reconnaissance et la comptabilisation des coûts effectifs de la recherche clinique (y c. ceux induits par la réglementation ou les contrôles de la qualité) ;
- l'élaboration de modèles de financement multinationaux ;
- le développement d'une approche adaptée au risque ;
- l'amélioration de la transparence et de la disponibilité des informations.

Une autre étude de l'OCDE, datant de 2013 et centrée sur la gouvernance, recommandait par ailleurs un renforcement de la collaboration entre les agences nationales de financement, un assouplissement des dispositifs nationaux d'encouragement et le développement de nouveaux systèmes de financement dans le cadre de modèles PPP, associé à une coopération contractuelle renforcée avec l'industrie. Cette étude ne constatait pas d'insuffisance générale des financements mais appelait à une allocation et à une utilisation plus efficaces des ressources (OECD 2013).

Dans beaucoup de ces domaines, d'importantes mesures ont été prises depuis pour améliorer la situation, tant sur le plan national qu'international. Les défis particuliers à la Suisse et les mesures prévues ou mises en œuvre sur le territoire doivent à présent être analysés de façon plus approfondie sur la base des résultats des débats internationaux et autour des thématiques suivantes :

- amélioration de la qualité (point 8.2) ;
- amélioration de la transparence et de la disponibilité des informations (point 8.3) ;
- systèmes d'expertise informés, patients informés (point 8.4) ;
- participation à des réseaux de recherche et programmes d'encouragement internationaux (point 8.5) ;
- cadre optimal dans le contexte de la concurrence internationale (point 8.6) ;
- motivation et qualification des chercheurs (point 8.7) ;
- infrastructures de recherche et développement des compétences en matière de recherche (point 8.8).

8.2 Qualité

La question du manque de qualité des publications médicales est apparue dans le débat international dès la fin des années 1990. Déjà à l'époque, un groupe de chercheurs avait élaboré un guide des bonnes pratiques de publication. En 2014, la revue spécialisée *The Lancet* a lancé d'une série d'articles intitulée *Increasing value, reducing waste* (accroître la valeur, réduire le gaspillage), dans laquelle la communauté scientifique débat des critiques formulées à l'encontre de la recherche clinique⁹⁶. Des enquêtes approfondies ont montré qu'une grande partie des études réalisées (et publiées) dans le domaine de la santé ne présentait aucune pertinence clinique et ne contribuait donc pas à la constitution de preuves scientifiques : 85 % des essais concernés, financés à hauteur d'environ 200 millions de francs par an, seraient même superflus. Comme déjà évoqué plus haut, cela tient principalement à des faiblesses voire des erreurs méthodologiques (Ioannidis, John P A 2016). Les auteurs impliqués dans le débat mentionné s'accordent sur les « ingrédients » nécessaires à une étude de qualité :

- une question de recherche pertinente pour la pratique clinique,
- un concept de recherche approprié et assorti d'une méthodologie et d'une analyse elles aussi adéquates,
- une gestion de la recherche efficace,
- un cadre réglementaire favorable, ainsi que
- des rapports de recherche et des données à la fois fidèles à la réalité, complets et accessibles.

La qualité insuffisante des données scientifiques en médecine ne résulte pas uniquement de la faiblesse qualitative des études mais s'explique en grande partie par une distorsion des données disponibles dans la littérature médicale. Selon un grand nombre d'enquêtes menées ces dernières années, seule la moitié environ des études cliniques réalisées est effectivement publiée. Cela signifie qu'outre les 20 000 nouvelles études cliniques randomisées répertoriées chaque année dans *Medline*, il en existe 20 000 autres qui ne paraissent jamais officiellement et ne peuvent donc pas servir de bases décisionnelles, notamment dans la médecine basée sur les preuves (Töws et Antes 2015). On peut supposer qu'une grande partie de ces études ne sont pas publiées à cause de résultats négatifs ou n'allant pas dans le sens souhaité, ce qui fausse en conséquence les données disponibles (biais de publication). À

⁹⁶ Le débat et les articles sont à retrouver sur <http://www.thelancet.com/series/research>.

cela s'ajoutent les résultats publiés mais déformés pour favoriser les intérêts des promoteurs (Obrist et Biollaz 2009 ; Flacco et al. 2015). Des efforts doivent être entrepris pour accroître la transparence dans la recherche clinique et inverser cette tendance. Mais il n'est pas rare non plus que les chercheurs n'aient pas connaissance ou ne tiennent pas compte des études déjà publiées sur des questions de recherche identiques ou similaires aux leurs, ce qui conduit à la répétition d'erreurs (méthodologiques) ou rend impossible la comparaison des nouvelles études avec les anciennes compte tenu de leur conception ou de leur qualité. Il faut aussi s'attaquer à ce problème en pratiquant davantage de recherche dans la recherche et de recherche sur la recherche (méta-études). De telles méta-analyses et revues systématiques sont en effet essentielles pour constituer de bonnes bases décisionnelles.

Différentes mesures ont été prises en Suisse au cours des dernières années afin d'améliorer la qualité de la recherche clinique. Outre les cours obligatoires de bonnes pratiques cliniques (*Good Clinical Practice*) et une large offre de cours complémentaires pour les médecins chercheurs, on peut citer les structures d'appui mises en place ces dix dernières années pour la recherche clinique dans les CTU (et donc également la SCTO). Ces centres de compétences en recherche clinique jouent en effet aussi un rôle décisif dans l'amélioration de la qualité de la recherche. Leur tâche consiste notamment à accompagner les chercheurs dans leurs projets de recherche clinique orientée vers les patients par des conseils et d'autres types de services. Dans certains hôpitaux universitaires, l'examen et l'approbation des protocoles de recherche par la CTU sont d'ores et déjà obligatoires avant que ces derniers ne puissent être soumis à la commission d'éthique compétente. Par ailleurs, il y a tout lieu de supposer que les dispositions prises dans le cadre de la nouvelle loi relative à la recherche sur l'être humain (LRH) contribuent à assurer et à améliorer la qualité en la matière. L'évaluation de la loi dira si c'est effectivement le cas et dans quelle mesure les actions déjà entreprises ont accru ou accroissent la qualité des études et donc de leurs résultats⁹⁷. Au-delà de ça, d'autres mesures complémentaires sont actuellement en cours, comme l'initiative visant à encourager la relève scientifique dans la recherche clinique, qui devraient elles aussi avoir un effet bénéfique sur la qualité de la recherche.

Le manque de qualité des études publiées soulève par ailleurs la question suivante : qui, à l'échelle nationale, mais de plus en plus aussi à l'échelle internationale, dispose des compétences et du savoir nécessaires pour juger si les études proposées satisfont aux exigences de qualité et aux directives (internationales) ? Cette question de la sélection des études à financer renvoie à celle du choix des domaines à encourager et de la répartition de ressources publiques limitées. Et, par extension, à celle des systèmes d'expertise et des moyens mis en œuvre pour garantir que ces ressources sont effectivement utilisées pour des études de qualité (cf. point 8.4).

En substance, on peut retenir qu'il ne suffit pas qu'une étude soit évaluée positivement par des pairs, sur la seule base des informations publiées à son sujet, pour qu'elle soit réellement de qualité. Et qu'une évaluation ne peut être véritablement considérée comme complète qu'à partir du moment où les personnes qui l'effectuent disposent non seulement d'une grande expertise dans le domaine de recherche concerné et des compétences méthodologiques requises mais aussi d'un accès aux données et aux protocoles d'études non publiés (Hostettler et al. 2015).

8.3 Transparence

Les données brutes des études cliniques ne sont généralement accessibles qu'aux membres des groupes de recherche qui les ont réalisées. Depuis quelques années, les appels pour mettre fin à cette situation se font plus pressants, en raison notamment des décalages qui ont pu être constatés entre les résultats de recherche enregistrés dans les bases de données, présentés dans les congrès scientifiques ou soumis aux instances d'autorisation et la façon dont ces mêmes résultats sont amenés dans les publications (Hartung et al. 2014). Mais au-delà de ces décalages, il se trouve que les données de recherche qui sont verrouillées, tant par l'industrie pharmaceutique que par les milieux universitaires,

⁹⁷ Les résultats de l'évaluation de la LRH sont attendus pour 2019.

sont impossibles à réévaluer pour la communauté scientifique, qui ne peut en effet ni les réutiliser ni répliquer les essais⁹⁸. Bien que tout le monde s'accorde à dire que l'analyse de mêmes données de recherche par des équipes différentes conduit, du fait de la complexité inhérente à ces données, à des résultats eux aussi différents, les réévaluations sont finalement très rares. Face à ce problème, de plus en plus de pays exigent dans leur législation que les données de recherche des études cliniques soient partagées avec les autres chercheurs à des fins de répliquabilité. Cette transition vers la science ouverte qui s'opère partout dans le monde, et qui est très largement portée par les scientifiques, vise à permettre la diffusion des données des études et à répondre ainsi au besoin de pouvoir non seulement davantage utiliser et interpréter ces données dans le cadre de réseaux de recherche et de processus itératifs mais aussi poser des sous-questions de recherche en lien avec des problématiques plus larges. Enfin, une revue systématique de littérature est toujours nécessaire, comme cela a été expliqué précédemment, pour faire baisser la proportion de données non utilisables.

8.3.1 Libre accès aux publications, libre accès aux données de recherche et dépôts de données

8.3.1.1 Règles générales

La Conférence des recteurs des hautes écoles suisses (swissuniversities) et le FNS ont élaboré à la demande du SEFRI une stratégie nationale sur le libre accès aux publications (*Open Access to Publication OA*). Cette stratégie prévoit que toutes les publications scientifiques financées par des fonds publics devront, d'ici à 2024, être librement accessibles sur Internet. Elle doit être concrétisée par un plan d'action, attendu pour la fin 2017. La réussite de sa mise en œuvre implique que les institutions concernées (hautes écoles, y c. bibliothèques, académies, FNS) agissent de concert. Le FNS s'est de son côté donné pour ambitieux objectif d'atteindre dès 2020 un taux d'OA de 100 % pour les publications parues grâce à ses subsides, contre actuellement 56 % environ, ce qui correspond à peu près au taux qu'on retrouve dans l'espace européen.

Pour compléter sa stratégie sur le libre accès aux publications scientifiques, le FNS a adopté une politique générale de libre accès aux données de recherche (*open research data*). Le fonds exige d'ores et déjà que les données recueillies durant les travaux soutenus par ses soins, grâce à des fonds publics, soient mises à la disposition des autres chercheurs pour la recherche secondaire et déposées dans des bases de données scientifiques reconnues (dépôts de données) conformément à ses prescriptions, pour autant qu'aucune disposition juridique, éthique, relative aux droits d'auteur, ou autre, ne s'y oppose⁹⁹.

Le FNS estime qu'il est essentiel de libérer l'accès aux données de recherche pour :

- garantir la transparence et améliorer ainsi l'efficacité de la recherche et la reproductibilité de ses résultats ;
- disposer de données interopérables, permettant de nouvelles approches – et donc de nouvelles découvertes et innovations – transdisciplinaires ;
- éviter les doublons et permettre plus d'échanges entre recherche fondamentale et recherche appliquée.

Dans le cadre de sa politique de soutien de l'ouverture de la recherche, le FNS demande aux chercheurs, depuis l'automne 2017, d'établir un plan de gestion des données indiquant la manière dont ils prévoient de traiter leurs données (où ils comptent les consigner, comment ils envisagent de les rendre accessibles). Cette mesure est destinée à sensibiliser les scientifiques à l'importance d'une gestion

⁹⁸ La polémique autour du Tamiflu (médicament contre la grippe) fait partie des causes qui ont déclenché le débat sur un meilleur accès aux données de recherche (Doshi 2009).

⁹⁹ Règlement des subsides du FNS, art. 47, al. 1, let. b

appropriée des données tout au long de leur cycle de vie, depuis la saisie et l'accès jusqu'au stockage à long terme. Les clauses juridiques, éthiques, relatives aux droits d'auteurs, ou autres, doivent également être prises en considération. Le FNS contribue jusqu'à hauteur de 10 000 francs par projet soutenu aux coûts de préparation et d'enregistrement des données. La façon dont les données seront archivées une fois les projets de recherche concernés achevés, et dont leur accessibilité au public sera assurée passé ce terme, sera clarifiée collectivement par les hautes écoles, dans le cadre d'un état des lieux de la question des dépôts de données¹⁰⁰. Il s'agira alors de s'assurer que les données soient déposées dans des bases d'archives électroniques conformes aux principes « FAIR »¹⁰¹.

Dans le cadre des programmes européens (*Horizon 2020*), les chercheurs sont tenus, déjà depuis le 1^{er} janvier 2017, de garantir l'accessibilité au public des résultats de leurs recherches par la publication, en *Gold Open Access* ou *Green Open Access*, de résumés vulgarisés de leurs projets. Les exigences exactes qu'ils doivent remplir en la matière sont définies dans leurs conventions de subvention, qui contiennent néanmoins une clause leur permettant de renoncer à publier les données concernées dans des cas justifiés.

8.3.1.2 Données de recherche

L'ouverture de l'accès aux publications et l'ouverture de l'accès aux données de recherche ne sont pas de simples mesures isolées. Elles représentent un changement de fond dans la façon de documenter la recherche et, par voie de conséquence, le processus qui la sous-tend. S'il est important d'enregistrer les études cliniques dans des registres publics en amont de leur réalisation, il devient de plus en plus nécessaire également, en aval de celle-ci, non seulement d'expliquer les méthodes utilisées mais aussi de rendre publiquement accessibles les résultats obtenus et les données (brutes) sur lesquelles ces derniers sont basés. Les développements internationaux font clairement apparaître l'importance capitale que revêt d'ores et déjà la coordination des processus à l'échelle nationale et internationale, et celle qu'est appelée à revêtir la création de dépôts de données et registres centraux ou interconnectés. Depuis 2004, l'UE possède un registre des essais cliniques, tenu par l'Agence européenne des médicaments (EMA), dans lequel sont répertoriées toutes les études cliniques (études des phases II à IV ; études d'intervention) conduites au sein de l'Union, et publiés tous les protocoles et résultats correspondants. Ce registre est relié à celui de l'OMS et repose donc sur un set de données très conséquent.

De nouvelles approches intégratives se font jour à présent pour tenter de relier entre elles les multiples formes de publications (revues, registres, documents relatifs aux autorisations, etc.) et parvenir ainsi à tirer le meilleur parti des mines de données disponibles (Goldacre et Gray 2016). En Europe, la tendance est actuellement de plus en plus à l'organisation, par les scientifiques eux-mêmes, de plateformes sur lesquelles les données primaires sont mises à la disposition non seulement des chercheurs mais aussi des patients, et de plus en plus également de l'économie. La Commission européenne entend, à travers le nuage européen pour la science ouverte (*European Science Cloud*), fusionner toutes les stratégies qui ont été déployées jusqu'ici en matière de partage des données de recherche (*Content Open Data, Open Data Infrastructure, Governance*).

S'agissant de la question de savoir comment générer davantage d'informations ou de données sur l'utilité thérapeutique des médicaments, améliorer la qualité de ces informations ou de ces données et mieux garantir leur accessibilité, de nombreux éléments de réponse devraient être apportés dans les deux années qui viennent par les travaux menés dans le cadre de l'initiative de la Confédération sur la

¹⁰⁰ Le SEFRI a, par lettre du 19 juin 2017, demandé à swissuniversities de dresser avec les partenaires intéressés (FNS, etc.) un état des lieux de la question des dépôts de données qui mette en évidence les avantages et les inconvénients de chacune des solutions envisageables, y compris de celles qui sont déjà établies (dépôts de données dédiés [nationaux ou internationaux], dépôts de données institutionnels, dépôts de données nationaux interdisciplinaires, etc.).

¹⁰¹ Les principes « FAIR » (*Findable, Accessible, Interoperable, Reusable*), qui visent à rendre les données faciles à trouver, accessibles, interopérables et réutilisables, se sont imposés partout dans le monde. Les projets soutenus par le FNS, mais aussi par *Horizon 2020*, doivent y être conformes.

médecine personnalisée. En créant les conditions pour une coordination nationale des données, on créera aussi des possibilités de recherches plus approfondies et plus ciblées sur les bénéfices et les effets secondaires des médicaments, puisqu'on pourra alors s'appuyer sur des données à la fois plus fiables et suffisamment nombreuses pour cela (cf. point 7.1.1.3).

Mais l'augmentation des volumes de données place aussi la recherche clinique devant de nouveaux défis, liés aux questions de la protection des données (protection des droits individuels des patients et des personnes participant aux études) et du respect des principes éthiques (en particulier justement dans le contexte de la médecine personnalisée), ainsi qu'à la nécessité de garantir la qualité et la disponibilité des données sur la durée (organisation de l'infrastructure informatique et administration en conséquence des utilisateurs). À ces nouveaux défis s'ajoutent les nouvelles perspectives offertes par les outils d'analyse biomoléculaire (disciplines « omiques »), la puissance de calcul des ordinateurs modernes, et les techniques de recoupement et de traitement de l'information (intelligence artificielle, apprentissage automatique, exploration de données, etc.).

8.3.2 Transparence relative aux études pharmacologiques

Comme cela a déjà été évoqué au point 4.4.2, l'obligation d'enregistrement inscrite dans la LRH pour les essais cliniques confère à la Suisse un rôle de pionnier mondial : contrairement aux autres pays, qui ne demandent l'enregistrement que des études portant sur des médicaments, notre pays exige l'enregistrement de tous les essais cliniques, quelle que soit l'intervention qu'ils sont destinés à évaluer.

Avec le nouveau Règlement (UE) n° 536/2014 relatif aux essais cliniques de médicaments¹⁰² à usage humain¹⁰³, qui sera probablement applicable à compter de 2019¹⁰⁴, l'UE s'est dotée d'une réglementation exhaustive sur la transparence des études cliniques pharmacologiques : le texte prévoit à la fois une obligation d'enregistrement prospectif et une obligation de publication des résultats ainsi que des données sur lesquelles ceux-ci sont basés (rapport d'étude clinique). L'EMA travaille actuellement à la mise en place de la base de données visée à l'art. 81 du règlement, qui contiendra toutes les données issues des études cliniques réalisées au sein de l'Union. En octobre 2016, elle a ouvert pour la première fois l'accès à des rapports d'études cliniques portant sur de nouveaux médicaments à usage humain : plus de 100 rapports (totalisant plus de 260 000 pages) relatifs à deux médicaments différents ont été publiés sur Internet. L'agence a par ailleurs élaboré un guide¹⁰⁵ décrivant de manière détaillée la marche à suivre pour préparer les rapports destinés à la publication et traitant également de l'anonymisation des données sensibles et de la protection des informations commerciales confidentielles.

L'UE, qui enregistre chaque année environ 4400 demandes d'autorisation d'essais cliniques¹⁰⁶, va plus loin dans ses prescriptions que ne le font actuellement les États-Unis, où le FDAAA¹⁰⁷ impose uniquement l'enregistrement d'un résumé des résultats dans le registre *clinicaltrials.gov* dans la limite des fonctionnalités offertes par ce dernier. Étant donné que la société américaine exige plus de transparence sur la recherche clinique, on peut néanmoins penser que les États-Unis ne tarderont pas à aligner leurs exigences sur celles de l'UE¹⁰⁸.

¹⁰² Cette note ne concerne que le texte allemand.

¹⁰³ Règlement (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE, JO L 158 du 27.5.2014

¹⁰⁴ *Delivery time frame for the EU portal and EU database* : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/12/WC500199078.pdf (17.12.2015)

¹⁰⁵ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001743.jsp&mid=WC0b01ac0580ae88cc

¹⁰⁶ UE, Proposition de règlement du Parlement européen et du Conseil relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain, Bruxelles, 17.07.2012

¹⁰⁷ *Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, Public Law 110-85 (September 27, 2007)*

¹⁰⁸ http://well.blogs.nytimes.com/2016/01/15/living-with-cancer-a-broken-covenant-with-patients/?_r=0, <http://www.statnews.com/2015/12/13/clinical-trials-investigation/>, <http://www.alltrials.net/>

La Suisse, de son côté, a ajouté à la loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux¹⁰⁹ révisée, dans le cadre de la modification du 18 mars 2016, un nouvel art. 67*b* prévoyant, dans un cadre déterminé, la publication des résultats des essais cliniques menés en vue de développer des médicaments à usage humain. Ce nouvel article dispose notamment que le Conseil fédéral peut prévoir, compte tenu des réglementations reconnues sur le plan international, que les résultats des essais cliniques soient publiés suite à l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché (al. 1). Il fournit à la Suisse la base légale nécessaire pour pouvoir exiger la publication des résultats des études qui ont été conduites dans le cadre du développement des médicaments et ont joué un rôle dans leur autorisation. Lors de l'élaboration des ordonnances relatives à la LPT*h*, il a été décidé qu'il fallait effectivement obliger l'industrie pharmaceutique à rendre accessibles les résultats des études cliniques pharmacologiques. Les projets d'ordonnances tenant compte de cette décision sont prêts et ont été envoyés en consultation en juin 2017. La Suisse fait ainsi un pas vers davantage de transparence. Pour autant, il faut s'attendre, au vu des développements internationaux, à ce que Swissmedic et / ou l'OFSP soient eux aussi à l'avenir contraints de divulguer intégralement les documents des demandes d'autorisation.

8.4 Systèmes d'expertise informés, patients informés

Médecins et chercheurs s'accordent à dire que des bases décisionnelles scientifiques font défaut pour beaucoup de questions cliniques (Gysling 2012). Toutefois, le contraire est également souvent vrai : certaines questions ont fait l'objet de nombreuses publications de qualités, de sorte qu'on dispose de données parfaitement claires les concernant. Mais force est de constater que des études continuent encore et toujours d'être menées sur des thèmes déjà explorés, ce qui est inacceptable aussi bien sur le plan éthique (vis-à-vis des participants aux études) que sur le plan financier.

Éviter les doublons et promouvoir les domaines où les lacunes sont les plus importantes est de la responsabilité et de l'intérêt des comités d'experts chargés d'autoriser les projets de recherche et de décider de leur financement. Les exigences posées à ces comités sont élevées. Outre un investissement en temps relativement important, il leur est en effet demandé non seulement de posséder des connaissances spécialisées très étendues dans des domaines de recherche complexes et en constante évolution mais aussi de maîtriser les dernières approches scientifiques et méthodologiques. À cela s'ajoute la nécessité croissante de disposer de savoirs transversaux non spécifiques aux pathologies, sur des thématiques interdisciplinaires et interprofessionnelles. Dès lors, la question fondamentale de l'organisation des systèmes d'expertise se pose. La multiplication des études multicentriques a elle aussi un impact sur l'organisation des comités d'experts. Elle s'est traduite ces dernières années par l'établissement de réseaux internationaux d'infrastructures de recherche clinique spécifiquement destinés à faire office de réseaux d'expertise (comme ECRIN), qui opèrent parfois dans toute l'Europe et jouent un rôle très important pour la recherche non commerciale¹¹⁰.

Les experts du domaine de la recherche clinique ont principalement pour mission de vérifier si les projets de recherche qui leur sont soumis répondent aux exigences scientifiques et aux critères de qualité requis, et s'ils sont stratégiquement compatibles, compte tenu de leur orientation et de leur conception, avec la politique d'encouragement nationale et internationale. À cette fin, ils sont amenés à élaborer des directives et, en outre, à examiner des questions médico-éthiques toujours plus complexes. Les comités d'experts sont généralement organisés selon un système de milice, c'est-à-dire constitués de personnes qui ont une activité principale en dehors de l'expertise. Quand leur composition est fixe, ils ne couvrent de surcroît pas intégralement tous les domaines techniques, et sont donc obligés de recourir à des avis externes, ce qui alourdit encore leur charge de travail et prend aussi beaucoup de temps (avec les coûts que cela implique). Cette situation fait qu'il est de plus en plus souvent demandé aux chercheurs – c'est le cas, p. ex., en Angleterre – d'apporter eux-mêmes la preuve que les études qu'ils

¹⁰⁹ RS 812.21 ; loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (loi sur les produits thérapeutiques, LPT*h* ; état au 1^{er} janvier 2014).

¹¹⁰ Cf. aussi www.ecrin.org

projetent sont réellement nécessaires et de signer des déclarations par lesquelles ils certifient, extraits à l'appui, avoir procédé à une revue complète de la littérature relative aux thèmes de recherche concernés.

En Suisse, l'évaluation des projets de recherche est répartie entre différents systèmes d'expertise, à savoir entre les organes d'encouragement, les commissions d'éthique et Swissmedic (pour les études des catégories B et C, cf. point 4.3), dont les mandats se chevauchent en partie. Les organes d'encouragement et les commissions d'éthique examinent si les projets soumis répondent aux exigences scientifiques. Les organes d'encouragement sont généralement en contact avec les instances d'autorisation, de sorte qu'aucune étude clinique n'obtient de financement sans avoir obtenu d'autorisation. Des efforts ont en outre été faits pour professionnaliser les commissions d'éthique : avec l'entrée en vigueur de la loi relative à la recherche sur l'être humain, toutes les commissions d'éthique existantes ont dû se doter d'un secrétariat scientifique. Celui-ci est composé de personnes ayant achevé des études universitaires en médecine, pharmacie, sciences naturelles, psychologie ou droit, disposant d'une formation suffisante en matière de bonnes pratiques cliniques (GCP) et possédant des connaissances sur les méthodes scientifiques des projets de recherche sur l'être humain ainsi que sur les conditions légales s'appliquant à cette recherche.

Les patients, eux aussi, sont des experts quand il s'agit de leur maladie. Ils apportent un autre angle de vue. Les impliquer dans la planification, la réalisation et l'analyse des études peut contribuer à en améliorer l'efficacité (y c. souvent en termes de coûts) et la crédibilité ainsi qu'à renforcer la compréhension mutuelle, la confiance et, finalement, la disposition à participer à des projets de recherche. Alors qu'elle est déjà la norme en Grande-Bretagne et aux États-Unis, cette pratique n'en est qu'à ses balbutiements en Suisse. Le SAKK a ainsi créé un conseil des patients. La SCTO, de son côté, a soutenu la mise en place de la plateforme nationale suisse de l'Académie européenne de patients sur l'innovation thérapeutique (EUPATI) qui a été lancée en 2016 à Berne. L'EUPATI, qui possède en effet des plateformes régionales dans différents pays, vise à élargir les connaissances des patients et des associations de patients pour qu'ils deviennent des défenseurs et des conseillers efficaces de la recherche médicale, par exemple, dans le domaine des études cliniques, auprès des autorités ou au sein des commissions d'éthique. Les « patients-experts » ainsi formés sont très recherchés¹¹¹.

Les études cliniques, et notamment la traduction des résultats de la recherche en bénéfices pour le patient, permettent de sans cesse gagner en expertise. Ce processus peut encore être optimisé et systématisé en Suisse. Il faut pour cela que l'implication des associations de patients et la consultation des plateformes correspondantes deviennent la norme. Il relève dès lors de l'intérêt public de créer les conditions favorables au renforcement de cette implication.

8.5 Participation à des réseaux de recherche et programmes d'encouragement internationaux

Les efforts et initiatives déployés au plan national doivent s'accompagner d'une coordination des approches au plan international. Car le problème du manque de preuves, qui touche certaines questions de recherche, et de la qualité des études, qui s'internationalisent justement de plus en plus, ne pourra pas être résolu au niveau national. La Suisse dispose de trop peu de patients pour cela. D'où la nécessité de promouvoir et garantir durablement son implication dans les réseaux et programmes de recherche internationaux, et plus particulièrement européens.

Les programmes-cadres de recherche de l'UE sont très importants aussi pour la recherche clinique. Que ce soit pour s'inscrire dans les échanges scientifiques internationaux ou pour s'assurer de disposer de suffisamment de patients pour les études pharmacologiques, la Suisse doit prendre part à des projets européens dans ce domaine. Comme évoqué au point 7.2, sa participation au volet HEALTH de l'actuel

¹¹¹ Cf. <http://www.ebm-netzwerk.de/aktuelles/news2016-05-30/>

programme-cadre *Horizon 2020* se chiffre jusqu'ici à 35 projets (sur 264 projets soumis, ce qui représente un taux de succès de 14 %, contre 12,7 % en moyenne pour les autres pays). Les thèmes de recherche pour les consortiums de projets de ce volet sont publiés via des appels à propositions lancés par la Commission européenne, dans le cadre de programmes de travail portant actuellement sur deux ans. La participation à ces consortiums est ouverte aux hautes écoles, aux hautes écoles spécialisées, aux PME, aux offices fédéraux et à l'industrie de différents pays d'Europe et d'autres pays partenaires, ce qui permet un cofinancement public-privé.

Si l'obtention de financements européens pour la recherche clinique suisse est importante, la participation aux réseaux internationaux et l'accès aux données qui s'y rattachent (registres ou autres) jouent eux aussi un rôle primordial. Les réseaux européens de référence (*European Reference Networks*, ERN), par exemple, aident les spécialistes et centres de compétences de différents pays à partager leurs connaissances sur les maladies rares. Cette interconnexion est de la plus haute utilité aussi en recherche clinique. Les chercheurs suisses ne peuvent toutefois pas participer à ces réseaux pour le moment (ou alors seulement officieusement), et souhaiteraient que cette situation change. Mais il y a peu de chances que leur vœu soit exaucé, sachant que la condition pour cela serait que la Suisse applique la directive 2011/24/UE du 9 mars 2011 relative à l'application des droits des patients en matière de soins de santé transfrontaliers (art. 12 [et art. 13]), qu'elle ne le fait pas en particulier à cause du principe de territorialité inscrit dans la LAMal, et qu'elle n'est de toute façon pas juridiquement liée par cet acte.

Le FNS a notamment pour tâche permanente de contrôler l'offre d'encouragement existante quant aux priorités suivies et aux instruments utilisés, d'optimiser cette offre et de l'adapter aux développements internationaux. Le programme spécial IICT lancé à la demande de la Confédération (SEFRI) est justement le fruit de l'analyse conduite par le fonds et des besoins signalés par ses partenaires. Chaque mise au concours effectuée dans son cadre fait l'objet d'une évaluation dont les conclusions servent à améliorer la suivante (cf. point 7.1.2.2). D'autres pays ont pris une direction similaire concernant la recherche clinique, mais sont plus en avance dans leur démarche. L'Allemagne, par exemple, réfléchit actuellement, dans le cadre de ses propres programmes d'encouragement de la recherche clinique et en s'appuyant sur l'expérience des *National Institutes of Health* américain et du *Medical Research Council* britannique, à la possibilité de soutenir également davantage d'études exploratoires. Ces études, qui sont le plus souvent des études de validation de principe ou des études pilotes, offrent l'avantage de pouvoir procéder par étapes, c'est-à-dire de commencer par vérifier la faisabilité et / ou la preuve de l'efficacité de l'intervention souhaitée à petite échelle (avec des critères d'arrêt), pour ensuite progressivement élargir la base des travaux et en réduire par là même les coûts d'opportunité¹¹². Il conviendrait d'examiner l'intérêt que la Suisse pourrait elle-même avoir à miser sur ce type d'études (compte tenu des nombres de patients relativement faibles dont elle dispose), à ce jour exclues de l'encouragement du programme spécial IICT du FNS.

8.6 Cadre optimal dans le contexte de la concurrence internationale

Alors que l'attractivité d'un pôle de recherche se mesure notamment au nombre d'études cliniques qui y sont réalisées (DFI/OFSP 2013), les rapports d'activité de Swissmedic montrent que le nombre d'études cliniques pharmacologiques autorisées en Suisse n'a pas cessé de diminuer au cours de la décennie écoulée, passant d'environ 360 en 2005, à environ 260 en 2009 et environ 210 en 2013¹¹³.

¹¹² Les coûts d'opportunité ne sont pas des coûts au sens comptable du terme mais un concept économique utilisé pour quantifier le bénéfice qui aurait pu être tiré d'opportunités qui n'ont pas été saisies. Dans le cas des études exploratoires, on part de l'hypothèse que procéder en plusieurs étapes permet de mieux mesurer et exploiter le bénéfice spécifique de chacune d'elles et donc d'en réduire le coût.

¹¹³ Cf. à ce sujet <http://www.interpharma.ch/fr/faits-et-statistiques/4356-de-moins-en-moins-dessais-cliniques>, ainsi que <https://www.swissmedic.ch/ueber/00134/00441/00445/00568/index.html?lang=fr>. Les bases de calcul ne

En 2012, dans le cadre de la préparation de la réponse aux motions 11.3923 Forster/Gutzwiller, 11.3844 Groupe UDC et 11.3910 Barthassat, l'Office fédéral de la santé publique a, conjointement avec les parties prenantes, cherché à déterminer les raisons de cette diminution (DFI/OFSP 2013), qui touche d'ailleurs aussi le reste de l'Europe dans des proportions comparables (baisse d'env. 25 % entre 2007 et 2011 ; Gehring et al. 2013). Ces travaux ont fait ressortir que la recherche clinique est impactée par des facteurs mondiaux, à savoir par son déplacement vers des pays où le recrutement des patients est plus aisé et vers les « nouveaux » marchés ainsi que par la multiplication des études multinationales, mais aussi que la formation de base et continue des chercheurs cliniques, de même que le cadre offert par la législation et son exécution (p. ex., poids de la procédure d'autorisation, organisation et diversité des commissions d'éthique), jouent eux aussi un rôle déterminant. Dans l'optique de consolider la position de la Suisse comme site de recherche, de développement et de production dans le secteur d'activité biomédical, le Conseil fédéral a adopté le 18 décembre 2013 le masterplan « Mesures de la Confédération afin de renforcer la recherche et la technologie biomédicales » (DFI/OFSP 2013). Ce masterplan de la Confédération tient compte de façon appropriée de l'importance économique majeure que revêt ce secteur d'activité tant sur le plan intérieur que sur le plan des exportations. Il prévoit la mise en œuvre, entre 2013 et 2020, de 23 mesures réparties en six champs d'action et visant tout à la fois à aménager des conditions encore plus intéressantes pour la recherche et la technologie biomédicales et à garantir à la population suisse un accès rapide et abordable aux progrès et aux produits de la biomédecine. Certaines des mesures présentées dans ce rapport pour le renforcement de la recherche clinique en Suisse font partie intégrante du masterplan en question.

S'agissant de la réglementation, la LRH entrée en vigueur en 2014 améliore considérablement le fonctionnement de la procédure d'autorisation, notamment grâce à la séparation des compétences et à la synchronisation des processus des commissions d'éthique et des autres autorités de contrôle (en particulier Swissmedic et l'OFSP) ainsi qu'à la création de commissions directrices pour les projets de recherche multicentriques. Les délais des procédures ont ainsi pu être sensiblement raccourcis. La nouvelle classification des risques allège en outre les exigences relatives à l'autorisation et à l'exécution des projets qui présentent des risques relativement limités pour les personnes qui y participent (catégorie de risque A). Certes, elle alourdit quelque peu le montage des dossiers pour les requérants, qui doivent en effet motiver leur choix de catégorie. Mais cela a un effet bénéfique sur la qualité scientifique des demandes. Plus de trois ans après l'entrée en vigueur de la LRH, le bilan est positif. Les nouvelles règles sont globalement bien établies et bien acceptées. L'industrie souligne une nette accélération des processus ainsi qu'une meilleure qualité du travail des commissions d'éthique. Dans les domaines où le recrutement des patients ne présente pas de difficulté (p. ex., en oncologie), la Suisse est souvent retenue comme site de réalisation pour les études multicentriques. Ce que l'industrie explique avant tout par la bonne prise en charge des patients, le niveau de qualification élevé des professionnels et l'institutionnalisation réussie dont la recherche clinique a fait l'objet au cours des dernières années.

Au niveau de l'exécution de la LRH, les commissions cantonales d'éthique jouent un rôle central. La collaboration intercantonale ayant été renforcée, leur nombre est passé de treize à sept. Mais même si les nouveaux processus, l'élargissement de leur champ de compétence et les modifications partielles de structures leur ont causé quelques difficultés les premiers temps, toutes sont aujourd'hui à même de remplir les tâches qui leur sont dévolues, de sorte que la mise en œuvre avance bien et sans problème majeur. L'exécution par Swissmedic est elle aussi en bonne voie. L'OFSP a de son côté pour mission d'assurer la coordination des autorités d'exécution, à savoir d'instaurer un échange régulier entre ces autorités afin de favoriser – puisqu'il n'a pas la compétence nécessaire pour l'imposer – une harmonisation nationale des pratiques en matière de décisions d'autorisation. Cette harmonisation est une des

permettent malheureusement pas de se prononcer avec certitude sur l'évolution des chiffres au-delà de cette année-là : étant donné que, depuis l'entrée en vigueur de la LRH en 2014, Swissmedic n'a plus connaissance que des études des catégories B et C (celles de la catégorie A n'ont plus besoin de son autorisation et n'apparaissent donc plus dans ses statistiques), les chiffres présentés à partir de 2014 ne sont pas comparables avec ceux des années précédentes. Il faudra attendre quelques années après le lancement de la base de données nationale des commissions d'éthique (BASEC), qui sont les seules justement à avoir connaissance des études de catégorie A, pour savoir comment le nombre d'essais cliniques a ou aura évolué après l'introduction de la loi.

clés pour avoir un cadre favorable à la recherche. L'office a régulièrement organisé des réunions d'échange depuis l'entrée en vigueur de la loi. Il aide par ailleurs les commissions d'éthique à élaborer des aides à l'exécution.

En vertu de son mandat légal, l'OFSP évalue actuellement l'efficacité et l'adéquation de la LRH. Les parties prenantes sont associées à cette évaluation dans le cadre d'un groupe de suivi (pour ce qui a trait à l'exécution) et de nombreux projets de recherche sectorielle. Les résultats, qui sont attendus pour fin 2019, serviront de base au DFI pour soumettre au Conseil fédéral d'éventuelles propositions de modifications concernant la loi et ses ordonnances.

8.7 Motivation et qualification des chercheurs

Pour améliorer et garantir durablement la qualité de la recherche clinique, la Suisse a besoin d'une promotion ciblée des études cliniques et d'un cadre juridique favorable mais aussi de chercheurs disposant d'une bonne formation et de perspectives de carrière intéressantes (OFSP/ASSM 2014; OECD *Global Science Forum* 2011). Au-delà de leur spécialisation professionnelle, les médecins chercheurs jouent un rôle clé dans l'échange entre recherche fondamentale et recherche orientée vers les patients, ce qui en fait de futurs candidats tout particulièrement qualifiés pour des postes de cadres dans la médecine universitaire, les hôpitaux et la recherche industrielle, ainsi que des acteurs très importants quand il s'agit de permettre aux patients de bénéficier rapidement des avancées de la recherche médicale.

Le masterplan visant à renforcer la recherche et la technologie biomédicales (DFI/OFSP 2013) souligne notamment la nécessité de prendre des mesures concernant la formation de base, la formation continue et le perfectionnement. Il fixe l'objectif d'adapter les structures et les profils des formations de base et continue de façon à ce que davantage de jeunes chercheurs cliniques formés de façon plus spécifique puissent être recrutés et préparés pour une carrière dans les hôpitaux universitaires, les centres de recherche, les administrations et l'industrie.

Dans ce contexte, un groupe thématique de la plateforme « Avenir de la formation médicale » mandaté par le Dialogue Politique nationale de la santé a, à la demande du Conseil fédéral, rédigé le rapport « Relève pour la recherche clinique en Suisse » (OFSP/ASSM 2014). Ce document présente une analyse des problèmes rencontrés et formule des recommandations quant aux mesures à prendre pour corriger les faiblesses identifiées au niveau des structures existantes des formations de base et continue ainsi qu'au niveau des conditions de travail et d'embauche des médecins chercheurs et de leurs perspectives de carrière. Suite à cela, un groupe de travail largement soutenu, auquel étaient associées toutes les parties prenantes visées dans le rapport, a procédé, sous la conduite de l'OFSP, à l'élaboration d'un plan national de mise en œuvre des recommandations en question. Ce plan, intitulé « Feuille de route pour promouvoir la relève dans la recherche clinique » (FOPH 2016) et définitivement adopté en septembre 2016, s'articule autour de cinq trains de mesures destinés, d'une part, à combler les lacunes existant dans la promotion des médecins intéressés par la recherche (c.-à-d. à leur offrir un accompagnement adapté tout au long de leur parcours professionnel) et, d'autre part, à accroître l'offre de postes favorables à la recherche dans les grands hôpitaux ainsi qu'à améliorer les perspectives de carrière dans la recherche clinique.

Dans le cadre de cette feuille de route, l'ASSM a lancé en 2017 un nouveau programme de soutien financé par la Fondation Bangerter (doté pour la période 2017-2020 d'un budget total de 4 millions de francs) qui a spécifiquement pour objectif d'encourager les jeunes médecins à s'engager dans la recherche clinique. Ce programme propose une aide en deux étapes : les jeunes médecins peuvent d'abord obtenir une bourse individuelle afin de pouvoir bloquer du temps pour la recherche et acquérir une première expérience en recherche, et ensuite demander des subsides pour de petits projets indépendants.

La « Feuille de route pour promouvoir la relève dans la recherche clinique » vise à combler les lacunes existant dans l'encouragement des chercheurs cliniques et à leur offrir des possibilités de formation efficace et hautement qualifiée, pour idéalement convaincre davantage de jeunes médecins d'opter pour une carrière dans la recherche clinique.

8.8 Infrastructures de recherche et développement des compétences en matière de recherche

Les études cliniques sont soumises à des exigences de qualité (méthodologique) élevées. La densification des réglementations et la complexification des procédures d'autorisation qu'on peut observer à travers le monde compliquent en outre leur réalisation, en particulier pour les universitaires. Il est donc particulièrement important pour les chercheurs qui effectuent ce type d'études de pouvoir faire appel aux services de centres de compétences spécialisés performants. Les centres de compétences pour la recherche clinique mis en place en Suisse et cofinancés par la Confédération (SCTO, CTU) jouent dans ce sens un rôle déterminant dans l'amélioration de la qualité de la recherche en Suisse.

Comme il est aussi essentiel, dans ce contexte, de pouvoir s'appuyer sur des données de qualité élevée, la Confédération a décidé de consacrer la période 2017-2020 à la mise en place d'une infrastructure de données coordonnée au plan national afin d'harmoniser les systèmes d'information locaux et régionaux et de garantir ainsi l'interopérabilité de leurs données (cf. point 7.1.1.3), et de mettre ce faisant un accent particulier sur les systèmes de gestion des données cliniques (entrepôts de données) afin de permettre un échange efficace des données des patients (p. ex., phénotypes de maladies). L'objectif, dans un second temps, sera de s'appuyer sur cette infrastructure pour développer l'encouragement de projets de recherche. Et éventuellement, à plus longue échéance, d'y intégrer les données de santé publique et les données des citoyens en bonne santé. Globalement, une infrastructure de données coordonnée au plan national optimisera l'utilisation des données de santé pour la recherche en médecine personnalisée¹¹⁴.

Les nouveaux outils d'analyse dans les domaines de la génomique et des technologies d'imagerie, ainsi que l'informatisation croissante des études (p. ex., dans le cadre du Big Data [mégadonnées]), exigent de nouvelles compétences aussi bien de la part des chercheurs que de celle des experts. Un « glissement » méthodologique est globalement en train de s'opérer : face aux quantités massives de données à disposition, la recherche de causalité, c'est-à-dire de liens de cause à effet, s'efface de plus en plus devant la recherche de corrélation, c'est-à-dire de liens statistiques linéaires (Antes 2016). Cette évolution promet de bousculer les principes sur lesquels repose aujourd'hui la conception des études cliniques (approche prospective avec protocole, calcul du nombre de sujets nécessaire, mesures pour limiter le risque de biais), et donc de bouleverser les bases mêmes du travail scientifique en général et de la recherche clinique en particulier, avec tout ce que cela implique comme nouveaux défis pour les chercheurs et les experts. Les deux EPF ont bien perçu tous ces enjeux et ont inscrit le *Big Data* et les sciences numériques, y compris le développement de cursus d'études dans ce domaine, parmi leurs priorités dans leur Plan stratégique 2017-2020. Elles se sont d'ailleurs associées pour créer un Centre national de la science des données (*Swiss Data Science Center*) dont l'objectif est de rassembler les expertises des spécialistes des données au sein d'une plateforme multidisciplinaire qui bénéficiera également à la formation et au transfert de connaissances¹¹⁵. Les développements en cours autour du Big Data, et les défis bien spécifiques qu'ils posent en termes de collecte, d'analyse et d'archivage de données, soulèvent plus généralement de nouvelles questions sociétales et scientifiques. Celles-ci seront notamment étudiées dans le cadre du PNR 75 « Big Data » lancé en 2015. La phase de recherche du

¹¹⁴ Les experts ont des avis très partagés au sujet des conséquences de la médecine personnalisée sur les coûts du système de santé : tandis que certains voient dans cette nouvelle forme de médecine la possibilité d'économies importantes, d'autres craignent au contraire une explosion des dépenses.

¹¹⁵ <https://www.ethz.ch/en/the-eth-zurich/main-focus-areas/data.html>

programme a démarré en 2017. Les résultats seront publiés en 2022 une fois les projets concernés achevés¹¹⁶.

8.9 Importance du financement dans le contexte global

Ces dernières années, la recherche clinique a fait l'objet de mesures d'encouragement et de renforcement ciblées de la part de la Confédération et de ses principaux partenaires (cf. point 7) : création de structures d'appui (comme les centres de compétences et les infrastructures de recherche que sont la SCTO / les CTU et le SAKK), augmentation des financements (médecine personnalisée, programme spécial IICT), renforcement de la coordination dans la médecine universitaire, amélioration de la promotion de la relève grâce à la mise en place d'offres de formation de base et continue adaptées, etc. Toutes ces mesures ont aussi permis de créer les conditions nécessaires pour améliorer et garantir durablement sa qualité, d'améliorer la coordination à l'échelle nationale et d'intensifier la participation de la Suisse aux réseaux internationaux. Pour autant, il ne faut pas oublier qu'en matière de recherche clinique, toutes les solutions ne doivent pas obligatoirement être nationales (contrairement à ce qui est le cas dans d'autres domaines de recherche de leur côté fortement influencés par les spécificités nationales, comme peuvent l'être certains pans de la recherche sur les services de santé ou sur le système de santé, où ces spécificités ont un poids effectivement trop important pour que des résultats obtenus à l'étranger puissent être transposés à la Suisse).

La recherche clinique non commerciale, qui est au centre du postulat, a lieu principalement dans les universités. Elle est financée à la fois par les contributions de base de la Confédération et des cantons, par des subsides de recherche alloués dans le cadre de procédures de sélection compétitives (p. ex., par le FNS ou l'UE), et par des fonds de tiers (provenant, p. ex., de fondations privées). Son financement public est actuellement renforcé grâce au programme spécial IICT qui a été lancé en 2015 par le FNS pour soutenir spécifiquement les études cliniques non commerciales. Ce dispositif, qui est pour le moment prolongé jusqu'à 2020, dispose d'une dizaine de millions de francs par an. Il permet aux chercheurs de se consacrer – comme le demande le postulat – à des questions cliniques urgentes, indépendamment de tout intérêt commercial et dans le respect des exigences méthodologiques les plus élevées. Après l'achèvement du programme spécial, le FNS procédera à une évaluation afin de faire le point sur les besoins en matière d'encouragement.

Se focaliser, comme le fait le postulat, sur la question du financement, et plus particulièrement sur l'introduction d'une contribution obligatoire pour l'industrie – analogue à celle mise en place en Italie – serait aller dans la mauvaise direction, dans le sens où cela ne résoudrait pas le problème fondamental du manque de qualité et de preuves scientifiques. Une telle solution irait de surcroît à l'encontre non seulement de ce qui se fait dans les autres pays en matière d'encouragement (cf. point 6.3) mais aussi des règles de droit public (atteinte, par l'État, aux libertés des entreprises) et des intérêts de l'économie (hausse des coûts d'opportunité, dégradation des conditions-cadres pour les entreprises pharmaceutiques, etc.).

Le rôle de la Confédération reste pour l'avenir d'œuvrer autant que ses compétences le lui permettent à l'aménagement de conditions encore plus propices à la recherche clinique, d'intensifier la coordination nationale et la participation de la Suisse aux réseaux internationaux, et de garantir le respect des exigences légales (protection de la dignité, de la personnalité et de la santé de l'être humain dans le cadre de la recherche).

¹¹⁶ <http://www.nfp75.ch/fr/Pages/Home.aspx>

9 Résumé

Le Conseil fédéral accorde une importance centrale à la création de bases décisionnelles fiables pour les thérapies médicamenteuses ainsi qu'au développement continu d'un cadre propice à une recherche clinique de haute qualité. Pour pouvoir prendre des décisions basées sur des preuves dans le cadre des traitements médicaux, il faut d'abord pouvoir s'appuyer sur des études cliniques et des revues systématiques de ces études. Au vu des discussions et expériences internationales, des défis qui s'en dégagent pour la Suisse et des mesures déjà prises par la Confédération, ses conclusions s'agissant des demandes formulées dans le postulat sont les suivantes :

9.1 Financement d'études portant sur des médicaments qui ne sont plus protégés par des brevets

- La politique suisse d'encouragement de la recherche est orientée vers la concurrence et repose sur un principe ascendant (*bottom-up*), selon lequel les chercheurs déterminent leurs thèmes de recherche en grande partie eux-mêmes. **Les études pharmacologiques dont il est question dans le postulat (y c. celles portant sur des médicaments qui ne sont plus protégés par des brevets) remplissent les conditions thématiques requises pour pouvoir solliciter le soutien du programme spécial visant à favoriser les études cliniques non commerciales et être soumises au FNS.** Mais seules les études dont l'évaluation scientifique montre qu'elles répondent également aux critères de qualité définis peuvent effectivement bénéficier de l'aide de ce programme, lui aussi basé sur le principe de concurrence.
- Dans leur prise de position sur le postulat, les groupes d'experts universitaires ont souligné que **la limitation aux médicaments, et plus précisément encore aux médicaments qui ne sont plus protégés par des brevets, n'est pas adaptée.** Le Conseil fédéral partage cet avis : l'introduction de programmes spéciaux, imposant des exigences de base (p. ex., en termes de thèmes ou de conception et d'organisation), est un moyen efficace pour développer des domaines de recherche déterminés ou nouveaux, du moment que la place des dispositifs de soutien ouverts à tous les thèmes ne s'en trouve pas trop réduite. Pour autant, une spécialisation des programmes d'encouragement aussi marquée que celle proposée dans le postulat n'est pas appropriée.

9.2 Financement d'études portant sur des questions cliniquement pertinentes

- La Suisse affiche une proportion d'études cliniques financées par l'industrie pharmaceutique (env. 70 %) comparable à celle des autres pays dotés d'une politique d'encouragement de la recherche. **Le Conseil fédéral estime que la solution proposée dans le postulat de faire verser par les entreprises pharmaceutiques une contribution obligatoire indexée sur leur chiffre d'affaires ne serait pas compatible** avec les fondements mêmes du système d'encouragement du pays et constituerait un signal négatif à l'endroit de sa place scientifique et économique. Il est conforté dans cette position par les exemples étrangers, en particulier celui de l'Italie, dont le système de fonds n'a été repris par aucun autre État et a même été supprimé quelques années seulement après son introduction. L'industrie contribue déjà de façon importante à la recherche clinique pharmaceutique en Suisse dans le cadre de ses orientations stratégiques. Le Conseil fédéral retient des expériences et systèmes d'encouragement des autres pays (cf. point 6.3) que les solutions de cofinancement par l'industrie et d'acquisition d'autres fonds de tiers, de même que la promotion de ces solutions, devraient plutôt être axées sur le volontariat et l'incitation.

- Il est incontestable qu'il faut un cadre de financement durable, fiable et indépendant des intérêts de l'industrie pharmaceutique pour les études cliniques thérapeutiques non commerciales destinées à explorer les questions pertinentes pour les patients, le système de santé suisse et la science en général mais absentes des travaux de recherche menés par ladite industrie. Outre plusieurs sources de financement, du reste utilisées avec succès, qui existent déjà pour les études cliniques universitaires, **le FNS a créé en 2015, avec son programme spécial pour les essais cliniques lancés à l'initiative des chercheurs (*Investigator Initiated Clinical Trials*, IICT), un instrument d'encouragement offrant une source de financement supplémentaire importante** pour soutenir de manière ciblée de vastes études cliniques indépendantes (de l'industrie). Devant le vif intérêt suscité par ledit programme chez les chercheurs universitaires, le FNS a décidé de prolonger les mises au concours IICT jusqu'à 2020 au moins, **accroissant ainsi – ce qui va dans le sens du postulat – de 50 millions de francs les investissements publics dans la recherche clinique indépendante**. Le Conseil fédéral estime qu'il n'y a pour l'instant aucun besoin urgent de moyens supplémentaires. L'évolution à moyen terme des besoins en matière de dispositifs d'encouragement spécifiques et de ressources financières dans le domaine de la recherche clinique universitaire sera notamment examinée dans le cadre de l'évaluation du programme spécial IICT.
- Au-delà d'un financement public de base fort, il faut également promouvoir les modèles de cofinancement. Sans la solution consistant à combiner financement public et financement privé, qui fonctionne bien aujourd'hui, et sans un encouragement conséquent de cette solution, de nombreuses études universitaires ne pourraient pas être réalisées. C'est pourquoi les possibilités de **partenariats public-privé** doivent être sondées et mieux exploitées, au moyen de projets concrets. Et les possibilités de lever des fonds de tiers supplémentaires (compétitifs) devraient être davantage utilisées par les chercheurs, à travers la sollicitation ciblée des nombreuses fondations qui existent et se consacrent le plus souvent à des pathologies précises, la sollicitation également, et ce tôt dans les processus, des assureurs-maladie privés (eux aussi susceptibles de tirer parti des études), et la recherche de financements auprès des industriels.
- Il est important, non seulement d'un point de vue financier mais aussi compte tenu du développement des études cliniques de nature multinationale (eu égard, notamment, au recrutement des patients), que des **groupes de chercheurs suisses rejoignent des infrastructures de soutien et des réseaux internationaux**. La Suisse est représentée dans les réseaux principaux (ECRIN, etc.). Depuis le 1^{er} janvier 2017, les chercheurs helvétiques peuvent en outre à nouveau pleinement prendre part aux projets de recherche européens financés par le programme-cadre *Horizon 2020* et profiter du réseau international de hautes écoles qui s'y rattache. La Confédération entend bien tout mettre en œuvre pour que cette participation aux réseaux internationaux reste garantie, et trouver des solutions pour les domaines où il n'existe (encore) aucune possibilité officielle de rapprochement.

9.3 Mesures destinées à créer des conditions encore plus propices à une recherche clinique performante et utile pour les patients

- L'évaluation de la LRH montrera dans quelle mesure les buts secondaires de cette loi (aménager des conditions favorables à la recherche sur l'être humain, contribuer à garantir la qualité de cette recherche et en assurer la transparence) sont atteints. Les parties prenantes sont associées à cette évaluation dans le cadre d'un groupe de suivi (pour ce qui a trait à l'exécution) et de nombreux projets de recherche sectorielle. **Ses résultats, qui seront connus fin 2019, serviront de base pour soumettre au Conseil fédéral d'éventuelles propositions de modifications concrètes concernant la loi et ses ordonnances.**

- La création des *Clinical Trial Units* (CTU) et de la *Swiss Clinical Trial Organisation* (SCTO), qui les chapeaute, ont permis le développement de compétences et la mise en place de structures qui sont essentielles pour pouvoir planifier et conduire avec professionnalisme les études cliniques ne portant pas sur des pathologies spécifiques. Cet effet positif a également pu être démontré dans le cadre des programmes spéciaux du FNS. Le réseau de recherche SAKK (Groupe suisse de recherche clinique sur le cancer), actif dans le domaine de l'oncologie, joue lui aussi un rôle important pour la recherche clinique universitaire suisse. **La Confédération consacra un total de plus de 40 millions de francs au soutien de ces deux infrastructures de recherche pendant la période d'encouragement 2017-2020.**
- Dans le cadre de l'initiative nationale « Médecine personnalisée » (SPHN), le SEFRI a chargé l'Académie Suisse des Sciences Médicales (ASSM) de créer, en collaboration avec les hautes écoles et les hôpitaux, les conditions pour une infrastructure de données coordonnée au plan national dans le domaine clinique. **La Confédération consacra un total de 70 millions de francs au soutien de cette initiative pendant la période d'encouragement 2017-2020.**
- S'agissant de l'amélioration de la lisibilité et de l'accessibilité des données de la recherche demandée dans le postulat, d'importants jalons ont été posés ces dernières années. Par exemple à travers la mise en place d'infrastructures de données adaptées (registres, bases de données, infrastructures de recherche) et la définition de standards communs pour garantir l'interopérabilité des données. Mais aussi à travers l'établissement par le FNS de règles permettant la facturation des coûts générés par la collecte de données dans le cadre des projets. Le nouvel instrument des plans de gestion de données doit en outre garantir l'accès aux données primaires via des bases de données librement consultables. **La Confédération a par ailleurs chargé la Conférence des recteurs des hautes écoles suisses (swissuniversities) de définir une stratégie nationale sur l'Open Access (publications), d'élaborer le plan d'action correspondant d'ici à fin 2017 et de clarifier la question des dépôts de données.**
- Afin d'améliorer la transparence des résultats des études cliniques réalisées en vue du développement de médicaments à usage humain, le Parlement a créé une base légale pour leur publication (compétence du CF, art. 67b LPTh), analogue à celle qui a été inscrite dès le 1^{er} janvier 2014 à l'art. 56, al. 3, let. b, de la loi relative à la recherche sur l'être humain. Dans le cadre des ordonnances relatives à la LPTh, il est prévu – à l'instar de l'Europe – que l'industrie pharmaceutique rende accessible les résultats des études cliniques pharmacologiques. Les projets d'ordonnances ont été envoyés en consultation en juin 2017. **La Suisse fait ainsi un pas vers davantage de transparence.**
- Dans le cadre de la révision ordinaire de la LPTh (2^e étape), la Confédération a pris des mesures pour **améliorer encore la pharmacovigilance**. S'appuyant sur la réglementation de l'UE, elle prévoit l'introduction de **l'étiquetage obligatoire de certains médicaments**, notamment ceux qui contiennent de nouveaux principes actifs. De plus, les bases légales sont posées pour exiger qu'une demande d'autorisation pour un nouveau médicament soit assortie d'un **plan de pharmacovigilance**, qui vise le recensement, la vérification et la prévention systématiques des risques. Par ailleurs, les **règlementations en place pour la notification d'effets indésirables** seront complétées, précisées et remaniées pour tenir compte des développements internationaux et de l'expérience acquise dans l'actuelle pratique d'exécution.
- La mise en place et la pérennisation du financement des infrastructures de matériaux et de données resteront des sujets très importants à l'avenir. **Comme l'exploitation de ces infrastructures nécessite beaucoup de ressources et de personnel, les hautes écoles et les hôpitaux universitaires sont appelés à jouer un rôle central aussi bien dans cette exploitation que dans la formation de base et la formation continue des chercheurs cliniques intéressés (compétences de recherche, possibilités de carrière).**

9.4 Conclusion

Les bases légales pertinentes pour la recherche clinique ont été élaborées et développées en collaboration avec les parties prenantes et en tenant compte des évolutions internationales. Ainsi, les conditions et les cadres pour les études cliniques en Suisse ont pu faire l'objet d'améliorations continues. L'évaluation de la LRH, attendue pour 2019, montrera si de nouvelles actions sont nécessaires.

Sur la base de l'expérience et des développements actuels, en Suisse comme à l'étranger, mais aussi des discussions internationales portant sur le renforcement de la recherche clinique, le Conseil fédéral estime qu'une contribution obligatoire de l'industrie pharmaceutique en fonction du chiffre d'affaires, proposée dans le postulat, ne saurait produire l'effet escompté. Par ailleurs, un tel procédé ne serait pas compatible avec les piliers du système de promotion suisse. Les expertises nationales et internationales confirment que la situation peut être améliorée durablement en examinant davantage de questions cliniquement pertinentes et en satisfaisant aux exigences méthodologiques les plus élevées.

Le FNS a développé ses instruments de promotion sur la base des principes établis à cet égard. Et son programme de promotion des études non commerciales n'y fait pas exception : seuls les projets répondant aux normes de qualité les plus élevées sont soutenus. Les expériences faites lors des deux premières mises au concours ont révélé que les moyens mis à disposition dans ce programme sont suffisants pour l'instant. L'évaluation du programme de promotion (2021) montrera si de nouvelles incitations ou des instruments de promotion spécifiques sont nécessaires pour la recherche clinique universitaire. Dans ce contexte, l'objectif principal ne consiste pas à augmenter le nombre d'études cliniques mais à améliorer leur qualité. La Confédération y contribue dans le cadre de sa compétence par de nombreuses mesures coordonnées.

Liste des abréviations

AMM	Association médicale mondiale
ASSM	Académie suisse des sciences médicales
BASEC	Base de données nationale des commissions d'éthique (<i>Business Administration System for Ethics Committees</i>)
BBMRI	<i>Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure</i>
BMBF	<i>Bundesministerium für Bildung und Forschung</i> (Allemagne)
CC	Code civil suisse
CE	Commission européenne
CER	Recherche comparative sur l'efficacité (<i>Comparative Effectiveness Research</i>)
CFM	Commission fédérale des médicaments
CHUV	Centre hospitalier universitaire vaudois
CSSI	Conseil suisse de la science et de l'innovation
CTI	Commission pour la technologie et l'innovation
CTU	Unité d'essais cliniques (<i>Clinical Trial Unit</i>)
DFG	<i>Deutsche Forschungsgemeinschaft</i> (Allemagne)
DFI	Département fédéral de l'intérieur
DRC	Département de recherche clinique
DRG	<i>Diagnosis Related Groups</i> (système tarifaire)
EAE	Efficacité, adéquation, économicité
EBM	Médecine basée sur les preuves (<i>Evidence-Based Medicine</i>)
ECRIN	<i>European Clinical Research Infrastructure Network</i>
EMA	Agence européenne des médicaments (<i>European Medicines Agency</i>)
EPF	École polytechnique fédérale
EPFL	École polytechnique fédérale de Lausanne
ERC	Conseil européen de la recherche (CER)
ERIC	Consortium pour une infrastructure européenne de recherche (<i>European Research Infrastructure Consortium</i>)
ERN	Réseau européen de référence (<i>European Reference Network</i>)
EUPATI	Académie européenne de patients sur l'innovation thérapeutique
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (États-Unis)
FEAIP	Fédération européenne des associations de l'industrie pharmaceutique
FMH	Fédération des médecins suisses (du latin <i>Foederatio Medicorum Helvetiorum</i>)
FNS	Fonds national suisse de la recherche scientifique
FRI	Formation, recherche et innovation
FWF	<i>Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung</i> (Autriche)
GCP	Bonnes pratiques cliniques (<i>Good Clinical Practice</i>)
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
GVP	Bonnes pratiques de vigilance (<i>Good Vigilance Practice</i>)
HTA	Évaluation des technologies de santé (<i>Health Technology Assessment</i>)
HUG	Hôpitaux Universitaires de Genève
ICD	Classification internationale des maladies (<i>International Classification of Diseases</i>)
ICH	<i>International Council for Harmonisation</i>
IICT	Étude clinique indépendante de l'industrie lancée par les chercheurs ou les universités (<i>Investigator Initiated Clinical Trial</i>)
IMI	Initiative en matière de médicaments innovants

Bases décisionnelles fiables pour les thérapies médicamenteuses

IRB	<i>Istituto di Ricercha Biomedicina</i>
JPI	Initiative de programmation conjointe (<i>Joint Programming Initiative</i>)
LAMal	Loi fédérale sur l'assurance-maladie
LEHE	Loi sur l'encouragement et la coordination des hautes écoles, RS 414.20
LERI	Loi fédérale sur l'encouragement de la recherche et de l'innovation, RS 420.1
LPD	Loi fédérale sur la protection des données
LPTTh	Loi sur les produits thérapeutiques, RS 812.21
LRCS	Loi relative à la recherche sur les cellules souches
LRH	Loi relative à la recherche sur l'être humain, RS 810.30
LS	Liste des spécialités
LSC	Ligue suisse contre le cancer
MRC	<i>Medical Research Council</i> (Grande-Bretagne)
NETSCC	<i>Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre</i> (Grande-Bretagne, rattaché au NIHR)
NIH	<i>National Institutes of Health</i> (États-Unis)
NIHR	<i>National Institute for Health Research</i> (Grande-Bretagne)
OA	Libre accès (<i>Open Access</i>)
OASMéd	Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques sur l'autorisation simplifiée de médicaments et l'autorisation de médicaments sur annonce
OCDE	Organisation de coopération et de développement économiques
OClin	Ordonnance sur les essais cliniques
OEMéd	Ordonnance sur les exigences relatives aux médicaments
OFS	Office fédéral de la statistique
OFSP	Office fédéral de la santé publique
OMéd	Ordonnance sur les médicaments
Org LRH	Ordonnance d'organisation concernant la loi relative à la recherche sur l'être humain
ORH	Ordonnance relative à la recherche sur l'être humain
PCR	Programme-cadre de recherche
PDP	Partenariat de développement de produit
PNR	Programmes nationaux de recherche
PPP	Partenariat public-privé
PRN	Pôle de recherche national
PRTC	Temps bloqué pour la recherche clinique (<i>Protected Research Time for Clinicians</i>)
R&D	Recherche et développement
RCT	Essai clinique randomisé (<i>Randomized Control Trial</i>)
RSC	Recherche suisse contre le cancer
SAKK	Groupe suisse de recherche clinique sur le cancer (<i>Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung</i>)
SBP	<i>Swiss Biobanking Platform</i>
SCTO	<i>Swiss Clinical Trial Organisation</i>
SEFRI	Secrétariat d'État à la formation, à la recherche et à l'innovation
SIB	Institut suisse de bioinformatique (<i>Schweizerisches Institut für Bioinformatik</i>)
SNCTP	<i>Swiss National Clinical Trials Portal</i>
SPHN	<i>Swiss Personalized Health Network</i>

Bases décisionnelles fiables pour les thérapies médicamenteuses

SPOG	Groupe d'oncologie pédiatrique suisse (<i>Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe</i>)
SPUM	Programme spécial Médecine universitaire (<i>Spezialprogramm Universitäre Medizin</i>)
SVRI	<i>Swiss Vaccine Research Institute</i>
swissethics	Association faîtière des commissions d'éthique suisses relatives à la recherche sur l'être humain
Swissmedic	Institut suisse des produits thérapeutiques
SwissPedNet	Réseau suisse des centres de recherche en pédiatrie
USZ	Hôpital universitaire de Zurich

Bibliographie

- Antes, Gerd (2016): Ist das Zeitalter der Kausalität vorbei? In: *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 112, S16-S22.
- ASSM (2015): Recherche avec l'être humain. Guide pratique. 2e édition, révisée et adaptée à la Loi relative à la recherche sur l'être humain. Online verfügbar unter <https://www.samw.ch/fr/Publications/Guides-pratiques.html>.
- Atkins, David; Best, Dana; Briss, Peter A.; Eccles, Martin; Falck-Ytter, Yngve; Flottorp, Signe et al. (2004): Grading quality of evidence and strength of recommendations. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 328 (7454), S. 1490. DOI: 10.1136/bmj.328.7454.1490.
- Bührlen, B.; Georgieff, P.; Vollmar, H. C. (2010): Stand und Bedingungen der klinischen Forschung in Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern unter besonderer Berücksichtigung nichtkommerzieller Studien. Arbeitsbericht Nr. 135. Hg. v. Deutscher Bundestag. Online verfügbar unter <http://www.tab-beim-bundestag.de/de/pdf/publikationen/berichte/TAB-Arbeitsbericht-ab135.pdf>.
- DeAngelis, Catherine D. (2006): The influence of money on medical science. In: *JAMA* 296 (8), S. 996–998. DOI: 10.1001/jama.296.8.jed60051.
- DFG (2000): Klinische Forschung. Denkschrift.
- DFI/OFSP (2013): Mesures de la Confédération afin de renforcer la recherche et la technologie biomédicales. Berne. Online verfügbar unter <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/themen/mensch-gesundheit/biomedizin-forschung/biomedizinische-forschung-und-technologie/masterplan-zur-staerkung-der-biomedizinischen-forschung-und-technologie.html>.
- Doshi, Peter (2009): Neuraminidase inhibitors--the story behind the Cochrane review. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 339, b5164. DOI: 10.1136/bmj.b5164.
- Flacco, Maria Elena; Manzoli, Lamberto; Boccia, Stefania; Capasso, Lorenzo; Aleksovska, Katina; Rosso, Annalisa et al. (2015): Head-to-head randomized trials are mostly industry sponsored and almost always favor the industry sponsor. In: *Journal of clinical epidemiology* 68 (7), S. 811–820. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2014.12.016.
- Fondation recherche suisse contre le cancer (2015): Rapport La recherche sur le cancer en Suisse. Eine Publikation der Stiftung Krebsforschung Schweiz, der Krebsliga Schweiz und der kantonalen Krebsligen über die geförderten Forschungsprojekte. Édition 2015. Hg. v. Ligue Suisse contre le cancer. Online verfügbar unter <https://www.recherche-cancer.ch/publications/-dl-/fileadmin/downloads/forschungsbericht/rapport-recherche-la-recherche-sur-le-cancer-en-suisse-2015.pdf>.
- FOPH (2016): Roadmap 2016-2021 for Building up the Future Generation of Clinical Researchers.
- Gehring, Marta; Taylor, Rod S.; Mellody, Marie; Casteels, Brigitte; Piazzì, Angela; Gensini, Gianfranco; Ambrosio, Giuseppe (2013): Factors influencing clinical trial site selection in Europe: the Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study). In: *BMJ open* 3 (11), e002957. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002957.
- Goldacre, Ben; Gray, Jonathan (2016): OpenTrials: towards a collaborative open database of all available information on all clinical trials. In: *Trials* 17 (1), S. 164.
- Guyatt, Gordon H.; Oxman, Andrew D.; Vist, Gunn E.; Kunz, Regina; Falck-Ytter, Yngve; Alonso-Coello, Pablo; Schünemann, Holger J. (2008): GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 336 (7650), S. 924–926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- Gysling, E. (2012): Die Basis unserer Pharmakotherapie ist defizitär. In: *pharma-kritik* 34 (10).

Hartung, Daniel M.; Zarin, Deborah A.; Guise, Jeanne-Marie; McDonagh, Marian; Paynter, Robin; Helfand, Mark (2014): Reporting discrepancies between the ClinicalTrials.gov results database and peer-reviewed publications. In: *Annals of internal medicine* 160 (7), S. 477–483. DOI: 10.7326/M13-0480.

Hostettler, S.; Kraft, E.; Bosshard, Ch. (2015): Medizinische Forschung – Wie steht es um die Qualität? In: *Schweizerische Ärztezeitung* (49), S. 1794–1799.

Interpharma (2016): Pharma-Markt Schweiz 2016. Online verfügbar unter http://www.interpharma.ch/sites/default/files/pharmamarkt_schweiz_2016_d_ds_0.pdf.

Ioannidis, John P A (2016): Why Most Clinical Research Is Not Useful. In: *PLoS medicine* 13 (6), e1002049. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002049.

KPMG, ZHAW (2015): Kantonale Unterschiede in der Finanzierung der Universitätsspitäler. Auftraggeberin: Gesundheits- und Fürsorgedirektion des Kantons Bern.

Moher, D.; Pham, B.; Jones, A.; Cook, D. J.; Jadad, A. R.; Moher, M. et al. (1998): Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? In: *Lancet (London, England)* 352 (9128), S. 609–613. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)01085-X.

Muñoz, V.; Visentin, Fabiana; Foray, D.; Gaulé, Patrick (2014): Can medical products be developed on a non-profit basis? Exploring product development partnerships for neglected diseases. In: *Science and Public Policy* 42 (3), S. 315–338.

Obrist, R.; Biollaz, J. (2009): Klinische Forschung zwischen Industrie und Ärzteschaft. Serie «Zusammenarbeit Ärzteschaft-Industrie». In: *Schweizerische Ärztezeitung* (41), S. 1569–1571.

OECD (2013): Recommendation on the Governance of Clinical Trials. Online verfügbar unter <http://www.oecd.org/sti/sci-tech/oecd-recommendation-governance-of-clinical-trials.pdf>.

OECD (2017): New Health Technologies: Managing Access, Value and Sustainability. Hg. v. Paris OECD Publishing. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1787/9789264266438-en>.

OECD Global Science Forum (2011): Facilitating International Cooperation in Non-Commercial Clinical Trials. Online verfügbar unter <https://www.oecd.org/sti/sci-tech/49344626.pdf>.

OFSP/ASSM (2014): Relève pour la recherche clinique en Suisse. Rapport du groupe thématique. Berne.

Sackett, D. L.; Rosenberg, W. M.; Gray, J. A.; Haynes, R. B.; Richardson, W. S. (1996): Evidence based medicine: what it is and what it isn't. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 312 (7023), S. 71–72.

Schott, Gisela; Pacht, Henry; Limbach, Ulrich; Gundert-Remy, Ursula; Ludwig, Wolf-Dieter; Lieb, Klaus (2010): Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen. Teil 1. In: *Aerzteblatt*, S. 279–285.

Schünemann, Holger J.; Best, Dana; Vist, Gunn; Oxman, Andrew D. (2003): Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations. In: *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 169 (7), S. 677–680.

SEFRI (2016): Analyse bibliométrique de la recherche scientifique en Suisse 1981–2013. Rapport du Secrétariat d'Etat à la formation, à la recherche et à l'innovation SEFRI. Online verfügbar unter https://www.sbf.admin.ch/dam/sbf/fr/dokumente/bibliometrische_untersuchungzurforschunginder-schweiz19812013.pdf.download.pdf/analyse_bibliometriquedelarecherchescientifiqueensuisse1981-2013.pdf.

SNSF (2016): Investigator Initiated Clinical Trials programme (IICT 2015). Report on the Evaluation Results. Online verfügbar unter http://www.snf.ch/SiteCollectionDocuments/Report_IICT_Call_2015.pdf.

Stamatakis, Emmanuel; Weiler, Richard; Ioannidis, John P A (2013): Undue industry influences that distort healthcare research, strategy, expenditure and practice: a review. In: *European journal of clinical investigation* 43 (5), S. 469–475. DOI: 10.1111/eci.12074.

Steiger, Dominik; Sutter, Sibylle; Klausener, Christina; Martignetti, Loredana; Brauchbar, Mathis (2015): Biomedizinische Forschung in der Schweiz: eine Bestandesaufnahme. Online verfügbar unter http://www.swir.ch/images/stories/pdf/de/Arbeitsdokument_Geschaefsstelle_SWIR_1_2015.pdf.

Swissmedic (2016): Rapport d'activité 2016. Hg. v. Swissmedic. Online verfügbar unter <https://www.swissmedic.ch/ueber/00134/00441/00445/00568/index.html?lang=fr>.

Töws, I.; Antes, G. (2015): Wie glaubwürdig ist die Evidenz. In: *Schweizerisches Medizin Forum* 38.

Windeler, Jürgen; Antes, Gerd (2001): Efficacy und Effectiveness [Efficacy and effectiveness].

WMA (2001): World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. In: *Bulletin of the World Health Organization* 79 (4), S. 373.