



Rapport explicatif sur les ordonnances découlant de la loi relative à la recherche sur l'être humain (21 août 2013)

Table des matières

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Commentaires généraux | 6 |
| 1.1 | Structure et concept | 6 |
| 1.2 | Bases juridiques des ordonnances d'exécution de la LRH | 10 |
| 1.2.1 | Ordonnance sur les essais cliniques dans le cadre de la recherche sur l'être humain et ordonnance relative à la recherche sur l'être humain | 10 |
| 1.2.2 | Ordonnance concernant l'organisation découlant de la LRH | 11 |
| 2 | Commentaires relatifs à l'ordonnance sur les essais cliniques dans le cadre de la recherche sur l'être humain (Ordonnance sur les essais cliniques ; OClin) | 12 |
| 2.1 | Chapitre 1: Dispositions générales | 12 |
| 2.1.1 | Objet (art. 1) | 12 |
| 2.1.2 | Définitions (art. 2) | 13 |
| 2.1.3 | Intégrité scientifique (art. 3) | 14 |
| 2.1.4 | Qualité scientifique (art. 4) | 14 |
| 2.1.5 | Règles de bonnes pratiques cliniques (art. 5) | 15 |
| 2.1.6 | Qualification professionnelle (art. 6) | 16 |
| 2.1.7 | Information (art. 7) | 17 |
| 2.1.8 | Exceptions à la forme écrite (art. 8) | 19 |
| 2.1.9 | Conséquences de la révocation du consentement (art. 9) | 19 |
| 2.1.10 | Exceptions à la responsabilité (art. 10) | 20 |
| 2.1.11 | Prolongation du délai de prescription (Art. 11) | 21 |
| 2.1.12 | Exceptions à l'obligation de garantie (art. 12) | 22 |
| 2.1.13 | Exigences applicables à l'obligation de garantie (art. 13) | 22 |
| 2.1.14 | Protection de la personne lésée (art. 14) | 23 |
| 2.1.15 | Consentement a posteriori (art. 15) | 23 |
| 2.1.16 | Décès de la personne (art. 16) | 25 |
| 2.1.17 | Gestion du matériel biologique et des données personnelles liées à la santé (art. 17) | 25 |
| 2.1.18 | Conservation du matériel biologique et des données personnelles liées à la santé (art. 18) | 26 |
| 2.2 | Chapitre 2 : Procédures d'autorisation et d'annonce pour les essais cliniques de produits thérapeutiques et de transplants standardisés | 26 |
| 2.2.1 | Section 1 : Dispositions générales | 26 |
| 2.2.2 | Classification des essais cliniques de médicaments (art. 19) | 27 |
| 2.2.3 | Classification des essais cliniques de dispositifs médicaux (art. 20) | 29 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 2.2.4 | Essais cliniques de transplants standardisés (art. 21) | 30 |
| 2.2.5 | Essais cliniques de thérapie génique et essais cliniques avec des organismes génétiquement modifiés ou pathogènes (art. 22) | 30 |
| 2.2.6 | Coordination et échange d'informations lors de la procédure d'autorisation (art. 23) | 31 |
| 2.2.7 | Demande (art. 24 et annexe 3) | 31 |
| 2.2.8 | Domaines de vérification (art. 25) | 32 |
| 2.2.9 | Procédure et délais (art. 26) | 32 |
| 2.2.10 | Essais cliniques multicentriques (art. 27) | 33 |
| 2.2.11 | Procédure applicable aux essais de sources de radiations (art. 28) | 34 |
| 2.2.12 | Modifications (art. 29) | 34 |
| 2.2.13 | Exception au régime de l'autorisation (art. 30) | 35 |
| 2.2.14 | Demande (art. 31) | 35 |
| 2.2.15 | Domaines de vérification (art. 32) | 36 |
| 2.2.16 | Procédure et délais (art. 33) | 36 |
| 2.2.17 | Modifications (art. 34) | 36 |
| 2.2.18 | Essais cliniques de thérapie génique et essais cliniques avec des organismes génétiquement modifiés ou pathogènes (art. 35) | 36 |
| 2.2.19 | Essais cliniques de produits thérapeutiques susceptibles d'émettre des rayonnements ionisants (art. 36) | 37 |
| 2.2.20 | Annonce des mesures de sécurité et de protection (art. 37) | 38 |
| 2.2.21 | Annonce et rapport à la fin, ou en cas d'arrêt ou d'interruption de l'essai clinique (art. 38) | 38 |
| 2.2.22 | Documentation des événements indésirables (<i>Adverse Events, AE</i>) survenus au cours d'essais cliniques de médicaments (art. 39) | 39 |
| 2.2.23 | Evènements indésirables graves (<i>Serious Adverse Events, SAE</i>) survenus au cours d'essais cliniques de médicaments (art. 40) | 40 |
| 2.2.24 | Suspicion d'effets indésirables graves inattendus du médicament (<i>Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR</i>) au cours d'un essai clinique de médicaments (art. 41) | 40 |
| 2.2.25 | Evènements indésirables graves (<i>Serious Adverse Events, SAE</i>) survenus au cours d'essais cliniques de dispositifs médicaux (art. 42) | 41 |
| 2.2.26 | Rapport sur la sécurité des personnes participant au projet de recherche (art. 43) | 42 |
| 2.2.27 | Rapport sur les examens à l'aide de sources de radiations (art. 44) | 42 |
| 2.2.28 | Obligation de conservation (art. 45) | 42 |
| 2.2.29 | Inspections effectuées par l'institut (art. 46) | 43 |
| 2.2.30 | Mesures administratives prises par l'institut (art. 47) | 43 |
| 2.2.31 | Coordination et information (art. 48) | 44 |
| 2.3 | Chapitre 3 : Procédures d'autorisation et d'annonce pour les essais cliniques de transplantation d'organe, de tissus et de cellules d'origine humaine | 44 |
| 2.3.1 | Classification (art. 49) | 44 |
| 2.3.2 | Information et coordination lors de la procédure d'autorisation (art. 50) | 45 |
| 2.3.3 | Procédure auprès de la commission d'éthique compétente (art. 51) | 45 |
| 2.3.4 | Exception au régime de l'autorisation (art. 52) | 45 |
| 2.3.5 | Domaines de vérification (art. 53) | 45 |
| 2.3.6 | Procédure d'autorisation (art. 54) | 46 |
| 2.3.7 | Modifications (art. 55) | 46 |
| 2.3.8 | Dispositions particulières relatives aux essais cliniques de transplantation de tissus ou de cellules issus d'embryons ou de fœtus (art. 56) | 46 |
| 2.3.9 | Annonces et rapports (art. 57) | 46 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 2.3.10 | Inspections de l'OFSP (art. 58)..... | 46 |
| 2.3.11 | Mesures administratives (art. 59) | 46 |
| 2.4 | Chapitre 4 : Autres essais cliniques | 47 |
| 2.4.1 | Objet (art. 60) | 47 |
| 2.4.2 | Classification (art. 61) | 47 |
| 2.4.3 | Dispositions applicables (art. 62)..... | 48 |
| 2.4.4 | Documentation et annonce des événements indésirables graves (art. 63) .. | 48 |
| 2.5 | Chapitre 5 : Enregistrement | 48 |
| 2.5.1 | Registres admis et données enregistrées (art. 64) | 48 |
| 2.5.2 | Moment de l'enregistrement (art. 65)..... | 50 |
| 2.5.3 | Responsabilité (art. 66)..... | 50 |
| 2.5.4 | Portail (art. 67)..... | 51 |
| 2.6 | Chapitre 6 : Dispositions finales | 51 |
| 2.6.1 | Mise à jour des annexes (art. 68) | 51 |
| 2.6.2 | Abrogation du droit en vigueur (art. 69) | 51 |
| 2.6.3 | Modification du droit en vigueur (art. 70) | 52 |
| 2.6.4 | Dispositions transitoires pour les essais cliniques autorisés selon l'ancien droit (art. 71) | 53 |
| 2.6.5 | Dispositions transitoires pour les essais cliniques non assujettis à autorisation selon l'ancien droit (art. 72) | 54 |
| 2.6.6 | Dispositions transitoires relatives à l'obligation d'enregistrement (art. 73).... | 55 |
| 2.6.7 | Entrée en vigueur (art. 74)..... | 55 |
| 3 | Commentaires relatifs à l'ordonnance sur la recherche sur l'être humain à l'exception des essais cliniques (ordonnance sur la recherche sur l'être humain; ORH) | 56 |
| 3.1 | Chapitre 1 : Dispositions générales..... | 56 |
| 3.1.1 | Objet (art. 1, ORH)..... | 56 |
| 3.1.2 | Dispositions applicables (art. 2, ORH) | 57 |
| 3.1.3 | Responsabilités de la direction du projet et du promoteur (art. 3, ORH)..... | 57 |
| 3.1.4 | Qualification professionnelle (art. 4, ORH). | 57 |
| 3.1.5 | Conservation de données personnelles liées à la santé et de matériel biologique (art. 5 ORH)..... | 58 |
| 3.2 | Chapitre 2 : Recherche sur des personnes en lien avec des mesures de prélèvement de matériel biologique ou de collecte de données personnelles liées à la santé..... | 59 |
| 3.2.1 | Objet (art. 6, ORH)..... | 59 |
| 3.2.2 | Classification (art. 7, ORH) | 60 |
| 3.2.3 | Information (art. 8, ORH) | 60 |
| 3.2.4 | Exceptions à la forme écrite (art. 9, ORH) | 61 |
| 3.2.5 | Conséquences de la révocation (Art.10, ORH)..... | 62 |
| 3.2.6 | Projets de recherche en situation d'urgence (art. 11, ORH) | 62 |
| 3.2.7 | Exceptions à la responsabilité (art. 12, ORH)..... | 62 |
| 3.2.8 | Garantie (art. 13 et annexe 1, ORH)..... | 62 |
| 3.2.9 | Demande (art. 13 et annexe 2, ORH 2) | 63 |
| 3.2.10 | Domaines de vérification (art. 15, ORH) | 63 |
| 3.2.11 | Procédure et délais (art. 16, ORH) | 64 |
| 3.2.12 | Projets de recherche multicentriques (art. 17, ORH) | 64 |
| 3.2.13 | Modifications (art. 18, ORH) | 65 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 3.2.14 | Procédure applicable aux essais à l'aide de sources de radiations (art. 19, ORH) | 65 |
| 3.2.15 | Annonce des mesures de sécurité et de protection (art. 20, ORH) | 66 |
| 3.2.16 | Événements graves (art. 21, ORH)..... | 66 |
| 3.2.17 | Annonce à la fin ou en cas d'arrêt du projet de recherche (art. 22, ORH) | 67 |
| 3.2.18 | Rapport sur les examens avec des sources de radiation (art. 23, ORH)..... | 67 |
| 3.3 | Chapitre 3: Réutilisation pour la recherche de matériel biologique et de données personnelles liées à la santé | 68 |
| 3.3.1 | Objet / Définition de la réutilisation (art. 24, ORH) | 68 |
| 3.3.2 | Anonymisation (art. 25, ORH)..... | 68 |
| 3.3.3 | Codage (art. 26, ORH)..... | 69 |
| 3.3.4 | Conditions de décodage (art. 27, ORH)..... | 69 |
| 3.3.5 | Information et consentement éclairé pour la réutilisation de données personnelles génétiques et de matériel biologique pour un projet de recherche sous une forme non codée (art. 28 ORH)..... | 69 |
| 3.3.6 | Information et consentement éclairé pour la réutilisation de données personnelles génétiques et de matériel biologique à des fins de recherches sous une forme codée (art. 29, ORH)..... | 70 |
| 3.3.7 | Information sur l'anonymisation envisagée de matériel biologique et de données personnelles génétiques (art. 30, ORH)..... | 70 |
| 3.3.8 | Information et consentement éclairé pour la réutilisation de données personnelles non génétiques liées à la santé à des fins de recherche sous une forme non codée (art. 31 ORH) | 70 |
| 3.3.9 | Information sur la réutilisation envisagée de données personnelles non génétiques liées à la santé à des fins de recherche sous une forme codée (art. 32 ORH) | 71 |
| 3.3.10 | Projet de recherche (art. 33, ORH)..... | 71 |
| 3.3.11 | Domaines de vérification (art. 34, ORH) | 72 |
| 3.3.12 | Disposition applicable (art. 35, ORH)..... | 72 |
| 3.3.13 | Obligations d'annoncer (art. 36, ORH)..... | 72 |
| 3.3.14 | Domaines de vérification (art. 37, ORH) | 73 |
| 3.3.15 | Dispositions applicables (art. 38, ORH) | 73 |
| 3.3.16 | Autorisation (art. 39, ORH) | 73 |
| 3.3.17 | Annonces (art. 40, ORH) | 74 |
| 3.4 | Chapitre 4 : Recherche sur des personnes décédées..... | 74 |
| 3.4.1 | Domaines de vérification (art. 41, ORH)..... | 74 |
| 3.4.2 | Dispositions applicables (art. 42, ORH) | 74 |
| 3.4.3 | Annonces (art. 43 ORH) | 74 |
| 3.5 | Chapitre 5 : Recherche sur des embryons et des fœtus issus d'interruptions de grossesse et d'avortements spontanés, y compris des enfants mort-nés. 75 | 75 |
| 3.5.1 | Information et consentement éclairé (art. 44, ORH) | 75 |
| 3.5.2 | Domaines de vérification (art. 45, ORH) | 75 |
| 3.5.3 | Dispositions applicables (art. 46 ORH) | 75 |
| 3.6 | Chapitre 6 : Dispositions finales..... | 76 |
| 3.6.1 | Mise à jour des annexes (art. 47, ORH) et entrée en vigueur (art. 49, ORH) | 76 |
| | On se référera aux commentaires relatifs aux art. 68 et 74, OClin. | 76 |
| 3.6.2 | Dispositions transitoires (art. 48 ORH) | 76 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4 | Commentaires relatifs à l' d'organisation concernant la loi relative à la recherche sur l'être humain (ordonnance d'organisation concernant la LRH), Org LRH | 77 |
| 4.1 | Chapitre 1 : Organisation des commissions d'éthique | 77 |
| 4.1.1 | Composition (art. 1) | 77 |
| 4.1.2 | Exigences à l'égard des membres (art. 2) | 79 |
| 4.1.3 | Secrétariat scientifique (art. 3) | 79 |
| 4.1.4 | Récusation (art. 4) | 80 |
| 4.1.5 | Procédure ordinaire (art. 5) | 80 |
| 4.1.6 | Procédure simplifiée (art. 6) | 81 |
| 4.1.7 | Décision présidentielle (art. 7) | 82 |
| 4.1.8 | Obligation d'archiver et droit de consultation (art. 8) | 82 |
| 4.1.9 | Obligation d'annoncer (art. 9) | 83 |
| 4.2 | Chapitre 2 : Organe de coordination | 83 |
| 4.2.1 | Organe de coordination (art. 10) | 83 |
| 4.3 | Chapitre 3 : Protection des données | 84 |
| 4.3.1 | Communication des données personnelles (art. 11) | 84 |
| 4.3.2 | Echange de données confidentielles avec des autorités et des institutions étrangères (art. 12) | 84 |

1 Commentaires généraux

1.1 Structure et concept

Situation initiale

Le présent projet est la clé de voûte de la législation fédérale relative à la recherche sur l'être humain.

En vertu de l'art. 118b de la Constitution fédérale, la Confédération est tenue de légiférer dans le domaine de la recherche sur l'être humain dans la mesure où la protection de la dignité humaine et de la personnalité l'exige, et ce, spécifiquement dans les domaines où cette protection ne peut être assurée par la législation existante.

Ce faisant, elle doit aussi veiller à la liberté de la recherche et tenir compte de l'importance de la recherche pour la société.

La loi concrétise, d'une part, les dispositions en matière de protection que la recherche doit respecter dans l'intérêt des personnes concernées. D'autre part, l'harmonisation des règles administratives dans la loi, à l'échelle de la Suisse, ainsi que leur harmonisation avec les dispositions internationales, contribuent à créer en Suisse un cadre favorable pour la recherche. En particulier, la loi poursuit l'approche réglementaire basée sur les risques, telle qu'elle est contenue dans la Constitution ; son champ d'application englobe des exigences applicables aux divers domaines de la recherche (recherche sur les personnes, sur des personnes particulièrement vulnérables, sur des données génétiques et du matériel biologique, sur des données non génétiques liées à la santé), ces exigences étant fixées en fonction du danger potentiel qui y est associé.

Les dispositions d'exécution de la loi précisent désormais, d'un point de vue concret et pratique, cette orientation fondamentale visant à limiter au strict minimum les contraintes administratives par une différenciation des exigences selon le niveau de danger, sans pour autant sacrifier la protection de l'être humain dans la recherche.

Les aspects essentiels à réglementer sont :

- les obligations des chercheurs en termes de conformité aux principes scientifiques de base ;
- la procédure de vérification et d'autorisation à laquelle sont soumis les projets de recherche, en particulier auprès des commissions cantonales d'éthique et des autorités de contrôle telles que l'Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic) et l'Office fédéral de la santé publique (OFSP).
- les dispositions en matière de responsabilité et d'assurance auxquelles sont soumis les projets de recherche ;
- l'organisation des commissions cantonales d'éthique.

Structure des ordonnances

Au vu de ce qui précède, les dispositions d'exécution de la loi se présentent comme suit :

- l'ordonnance sur les essais cliniques dans le cadre de la recherche sur l'être humain (Ordonnance sur les essais cliniques, OClin)
L'OClin régit tous les projets de recherche qui satisfont à la définition de l'essai clinique au sens de l'art. 3, let. I, de la loi relative à la recherche sur l'être humain (LRH). Elle reprend, sous une forme révisée, les dispositions de

l'ancienne ordonnance du 17 octobre 2001 sur les essais cliniques de produits thérapeutiques (OClin)¹, dont elle assure ainsi la continuité. L'ordonnance vise à définir les exigences applicables à la réalisation d'essais cliniques et à organiser la procédure d'autorisation et d'annonce ainsi que l'obligation d'enregistrement.

- l'ordonnance sur la recherche sur l'être humain à l'exception des essais cliniques (ordonnance sur la recherche sur l'être humain, ORH):
L'ORH régit tous les projets de recherche qui relèvent du champ d'application de la LRH mais qui ne peuvent être qualifiés d'essais cliniques et qui ne sont donc pas visés par l'OClin. Il s'agit notamment de tous les projets de recherche (recherche dite « d'observation ») portant sur la collecte de données sur la santé ou sur le prélèvement de matériel biologique, où les personnes participant au projet ne sont pas soumises à une intervention prospective liée à la santé afin d'en étudier les effets. Sont également visés les projets de recherche qui réutilisent des données ou du matériel déjà disponibles. Dans cette optique, l'ORH comprend également les dispositions relatives à la conservation des données personnelles et du matériel biologique liés à la santé.

- l'ordonnance concernant l'organisation découlant de la loi relative à la recherche sur l'être humain (ordonnance concernant l'organisation découlant de la LRH, Org LRH)
L'Org-LRH précise l'organisation des commissions d'éthique (art. 51–54 LRH), à savoir leur composition et les qualifications exigées de leurs membres, ainsi que les conditions applicables et les organes de décision nécessaires pour les procédures ordinaire, simplifiée et présidentielle. Elle détermine également l'affectation et les missions de l'organe de coordination visé à l'art. 55 LRH.

Les dispositions d'exécution sont donc adaptées aux besoins spécifiques des différentes parties prenantes - chercheurs, commissions d'éthique et plus généralement autorités de contrôle - et par la même occasion, clairement structurées.

Réglementation et bases

Essais cliniques

L'organisation différenciée des dispositions d'exécution selon le degré de risque auquel le projet de recherche expose les personnes concernées constitue l'élément central de ce projet de réglementation, soucieux de protéger la dignité et la personnalité, mais aussi de créer un cadre aussi favorable que possible pour la recherche. Conformément aux différenciations prévues dans la LRH, les projets de recherche relevant de son champ d'application sont soumis à une évaluation différenciée des risques, de manière à pouvoir appliquer des contraintes d'autorisation et de réalisation adéquates. Cette différenciation trouve sa base juridique dans l'art. 65, al. 2, LRH, qui établit une liste non exhaustive de quatre éléments à prendre en considération : les exigences scientifiques, les éventuelles exceptions en matière de responsabilité et d'obligation de garantie, les exigences à l'égard de l'assurance ainsi que la procédure. En matière de procédure, il convient de se référer en particulier à l'art. 54 de la loi sur les produits thérapeutiques (LPT_h), révisé dans le cadre de l'élaboration de la loi relative à la recherche sur l'être humain, dans le but de scinder les missions de Swissmedic et des commissions d'éthique. Cette répartition crée le cadre permet-

¹

RS 812.214.2

tant de délimiter et de coordonner les deux domaines de contrôle d'une manière aussi claire et détaillée que possible, dans le cadre des dispositions d'exécution, pour améliorer notablement l'efficacité des procédures d'évaluation et de vérification. Du point de vue conceptuel, une différenciation selon les risques passe nécessairement par l'instauration d'une procédure d'évaluation du risque en question. Pour ce faire, il convient, dans la mesure du possible, de recourir à des critères existants et bien établis. Or il existe déjà une procédure d'évaluation fondée en droit, dans un domaine important de la recherche sur l'être humain, à savoir le développement des médicaments. Avant l'autorisation de mise sur le marché, tout nouveau médicament est soumis à une procédure complexe devant une autorité de contrôle qui s'assure, selon des critères d'efficacité, de sécurité et de qualité, que son utilisation peut être autorisée. Etendre cette procédure internationalement reconnue ainsi que ses résultats à la recherche sur l'être humain implique, en premier lieu, de prendre en considération tous les domaines de recherche qui utilisent ces médicaments déjà vérifiés et autorisés afin d'acquérir de nouvelles connaissances. Cela permet d'établir *ipso facto* l'existence d'un rapport positif et justifiable entre les risques et les bénéfices de ce médicament dans un projet de recherche donné - en tout cas, tant que le médicament est administré strictement selon les dispositions de son autorisation, à savoir le dosage et le mode d'administration prescrits, pour le groupe de patients et l'indication visés. Toute recherche qui explore ainsi des domaines déjà connus et vérifiés peut alors faire l'économie d'une nouvelle procédure devant les autorités de contrôle ; c'est en tout cas l'idée de base du débat international sur les efforts de différenciation à inscrire dans la réglementation relative à la recherche sur l'être humain ; et le présent projet d'ordonnance s'en inspire.

Un raisonnement analogue pourrait donc s'appliquer à la recherche clinique étudiant non pas des médicaments, mais des dispositifs médicaux. Ces derniers ne bénéficieraient pas d'une autorisation émise par une autorité publique de contrôle ; ils portent un certificat de conformité (marque CE) délivré par des instituts privés certifiés. Les informations « produits » correspondantes indiquent à quelle fin, pour quel diagnostic, pour quel groupe de patients, etc. ce produit peut être utilisé avec un rapport risques/bénéfices positif.

Restent alors à désigner, dans le domaine de la recherche clinique, les essais consacrés à l'étude non pas d'un médicament ou d'un dispositif médical, mais d'autres interventions liées à la santé. Il s'agit notamment d'interventions telles que certaines interventions chirurgicales, des actes de soins, des activités relevant de la physiothérapie et de l'ergothérapie (p. ex., diverses formes d'instructions), des sciences du sport et de la nutrition ainsi que de la psychothérapie et de la psychiatrie (p. ex., les interventions thérapeutiques par la parole). Faute de données résultant de procédures de vérification réglementées par une autorité administrative ou par la loi, la classification des essais cliniques sans produits thérapeutiques nécessite une autre forme de standardisation pour évaluer le rapport risques/bénéfices. Les directives de traitement élaborées par différents groupements professionnels faisant en général là aussi défaut, il convient, pour différencier les risques, de recourir à une évaluation générale intuitive fondée sur la plausibilité (« modèle de l'intervention »). Dès lors, les techniques chirurgicales sont généralement considérées comme très risquées, et les interventions manuelles, comme peu risquées.

Projets de recherche sur l'être humain à l'exception des essais cliniques

Parmi les autres domaines de recherche sur l'être humain relevant du champ d'application de la LRH, seuls ceux qui concernent le prélèvement de matériel biologique ou la collecte de données personnelles liées à la santé sont soumis à une ré-

glementation adaptée aux risques, au niveau de l'ordonnance. Dans les autres cas, à savoir la recherche basée sur la réutilisation de matériel ou de données existants, la recherche sur les personnes décédées ou la recherche sur les embryons et les fœtus issus d'interruptions de grossesse et d'avortements spontanés, y compris des enfants mort-nés, rien ne justifie - en termes de procédure - de pratiquer de distinctions supplémentaires par rapport à celles qui sont déjà déterminées par la loi. Dans ces domaines, les dispositions d'exécution se limitent à préciser et à concrétiser de manière uniforme les dispositions légales conformément aux normes de délégation correspondantes de la LRH.

Pour les projets de recherche nécessitant le prélèvement de matériel biologique ou la collecte de données personnelles liées à la santé, le degré de risque lié à la méthode de prélèvement ou de collecte influence la classification dans telle ou telle catégorie de risque. Cette méthode peut en effet comporter des mesures très différentes, allant d'une enquête, d'une observation ou d'une prise de sang à des prélèvements de tissus lourdement invasifs en passant par une radiographie.

Effets de la classification en catégories

Le principal effet de la classification en catégories concerne la répartition des tâches entre les commissions d'éthique et Swissmedic. Il découle de l'art. 54 LPT_h, révisé dans le cadre de l'élaboration de la LRH, et le concept en est formulé dans les dispositions relatives à la procédure contenues dans le droit d'exécution. Ainsi, Swissmedic se limite à vérifier les aspects de sécurité des produits thérapeutiques, tandis que tous les autres critères de vérification relèvent des commissions d'éthique. C'est ainsi que les essais cliniques de produits thérapeutiques de la catégorie A, qui supposent une vérification de sécurité pour l'autorisation ou l'évaluation de la conformité, seront à l'avenir exemptés de l'obligation d'autorisation par Swissmedic. Cela apporte un allègement considérable de la charge administrative et un raccourcissement de la procédure pour de tels projets, qui représentent un risque relativement limité pour les personnes concernées.

Selon la classification de risque retenue, par exemple les contraintes de responsabilité et d'assurance applicables sont différentes, entraînant à l'échelle de la Suisse une diminution des coûts de la recherche. En particulier, l'exonération de toute obligation de responsabilité et d'assurance pour certaines catégories de projets devrait s'avérer bénéfique. En outre, selon les catégories de risque, la réglementation prévoit des procédures d'autorisation différenciées (procédure ordinaire ou simplifiée ou encore décision présidentielle), et définit des obligations plus ou moins strictes en cas d'événements indésirables et de réactions inattendues. Enfin, indépendamment de la classification des essais cliniques et des projets de recherche conformément aux dispositions réglementaires, une certaine latitude subsiste pour des solutions appropriées et adaptées aux besoins en termes de mesures d'assurance-qualité (monitorage).

Règlements internationaux

L'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) et l'Union européenne (UE) mènent actuellement des travaux afin de classer de façon pertinente et applicable les risques liés aux essais cliniques. Le 17 juillet 2012, la Commission européenne a publié à l'intention du Parlement européen et du Conseil un nouveau projet de règlement portant sur les essais cliniques de médicaments. Ce projet, qui contient notamment des dispositions en fonction des risques, doit remplacer la directive 2001/20/UE en vigueur. Dans le cadre de l'élaboration de l'ordonnance d'exécution relative à la LRH, le projet de règlement européen a fait l'objet d'un exa-

men détaillé. L'objectif est de faire correspondre, dans toute la mesure du possible, les ordonnances sur la recherche sur l'être humain avec les éléments déjà identifiables du nouveau droit européen, en dépit des différentes dates d'entrées en vigueur prévues (législation sur la recherche sur l'être humain, en 2014 ; règlement européen, en 2016).

Par ailleurs, l'OCDE a entre-temps élaboré² des recommandations concernant la catégorisation des risques liés aux essais cliniques de médicaments. Ces recommandations seront vraisemblablement approuvées en 2014. Le DFI et l'OFSP ont pris part aux travaux préliminaires afin d'assurer la conformité des ordonnances relatives à la recherche sur l'être humain avec ces recommandations.

1.2 Bases juridiques des ordonnances d'exécution de la LRH

1.2.1 Ordonnance sur les essais cliniques dans le cadre de la recherche sur l'être humain et ordonnance relative à la recherche sur l'être humain

Les ordonnances OClin et ORH se fondent, d'une part, sur l'art. 65 LRH. Cette disposition générale accorde au Conseil fédéral, dans son al. 1, la compétence générale d'édicter les dispositions d'exécution. En l'occurrence, il tient compte de l'ampleur du risque concernant la dignité et la personnalité, en relation avec les différents domaines et procédés de recherche, en particulier lorsqu'il édicte les dispositions concernant les exigences scientifiques, les exceptions à la responsabilité et à l'obligation de garantie ainsi que la procédure.

D'autre part, les deux ordonnances se fondent sur les dispositions légales suivantes :

- *l'art. 10, al. 2*, charge le Conseil fédéral de préciser les réglementations nationales et internationales qui doivent être respectées en matière de recherche sur l'être humain pour garantir les exigences scientifiques.
- *l'art. 16, al. 1 et 4*, établit la base des modalités d'information et de consentement de la personne concernée.
- *les art. 19, al. 1 et 2, et 20, al. 2 et 3*, prévoient la possibilité d'élargir les droits et obligations en matière de responsabilité et de garantie, ainsi que de fixer les éventuelles exceptions dans ce domaine.
- *l'art. 31, al. 3*, impose, dans l'éventualité d'une recherche réalisée dans un cas d'urgence, de régler une procédure visant à recueillir le consentement a posteriori ou par substitution dans le cas de personnes particulièrement vulnérables, et d'édicter des dispositions d'exécution supplémentaires pour la recherche réalisée en cas d'urgence.
- *l'art. 43, al. 2*, forme la base pour la réglementation des exigences relatives à la conservation du matériel biologique ou des données personnelles liées à la santé à des fins de recherche.
- *les art. 45, al. 2 et 3, 46, al. 1, et 49, al. 1 et 2*, constituent les bases juridiques pour réglementer la procédure d'autorisation et d'annonce et pour formuler les obligations correspondantes.

Vu le nombre de clauses de délégation de compétence, une formule générale sera

² Recommandation du Conseil sur la gouvernance des essais cliniques; 10 décembre 2012 - C(2012)167; consultable sous : <http://acts.oecd.org/Instruments/ShowInstrumentView.aspx?InstrumentID=281&InstrumentPID=304&Lang=fr&Book=False>

employée dans le préambule au lieu d'énumérer l'ensemble de ces dispositions.

D'autres bases juridiques de l'OClin concernant la recherche sur l'être humain figurent également dans les dispositions suivantes :

- *L'art. 56* charge le Conseil fédéral, notamment, de définir le registre et l'autorise en outre à prévoir des exceptions à l'obligation d'enregistrement.
- *L'art. 36, al. 1, 3 et 4*, de la loi sur la transplantation constitue la base pour régler les modalités relatives aux essais cliniques dans le domaine de la transplantation.
- *L'art. 54, al. 3, 6 et 7, LPT* constitue la base des dispositions d'exécution relatives aux essais cliniques dans le domaine des produits thérapeutiques.

1.2.2 Ordonnance concernant l'organisation découlant de la LRH

Les dispositions de l'Org LRH se basent, d'une part, à nouveau sur *l'art. 65 LRH* en tant que disposition générale organisant les dispositions d'exécution et, d'autre part, sur les dispositions suivantes :

- *L'art. 49, al. 2*, permet d'instaurer et d'organiser une procédure d'autorisation simplifiée.
- *L'art. 53, al. 3*, habilite le Conseil fédéral à édicter des dispositions concernant la composition des commissions d'éthique et les exigences posées à leurs membres, dans le respect des réglementations internationales reconnues.
- *Les art. 59, al. 6, et 60, al. 2*, chargent le Conseil fédéral de régler les modalités de la communication des données au plan national (art. 59) et international (art. 60).

Avec ce projet d'ordonnance, le Conseil fédéral ne fait pas usage de la compétence que lui attribue *l'art. 54, al. 3*, pour définir le nombre minimal de demandes d'autorisation qu'une commission d'éthique doit évaluer. D'une part, l'on peut considérer et l'on sait déjà en partie que les contraintes supplémentaires imposées aux commissions d'éthique (p. ex., la constitution d'un secrétariat scientifique) amèneront les cantons à s'engager davantage dans des coopérations intercantionales. Cela devrait leur permettre de disposer chaque année d'un nombre suffisant de demandes à évaluer, facteur indispensable à la qualité de l'évaluation. D'autre part, il n'existe encore aucune statistique ni étude permettant de fixer un volume minimal en vue d'établir le niveau d'assurance-qualité visé.

2 Commentaires relatifs à l'ordonnance sur les essais cliniques dans le cadre de la recherche sur l'être humain (Ordonnance sur les essais cliniques ; OClin)

2.1 Chapitre 1: Dispositions générales

2.1.1 Objet (art. 1)

L'art. 1 stipule l'objet de l'ordonnance, à savoir les exigences fixées pour la réalisation, les procédures d'autorisation et d'annonce et l'enregistrement des essais cliniques définis à l'art. 3, let. I, LRH. Selon cet article, on entend par « essai clinique » tout 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.

Cette définition s'inspire de celle de l'OMS³ et de la définition du champ d'application de la LRH. En conséquence, sont soumis aux dispositions de la présente ordonnance tous les projets de recherche qui ont pour objet l'étude des effets d'une intervention liée à la santé. L'étude des effets signifie que l'investigateur, en vertu d'un protocole de recherche dûment autorisé par les autorités de vérification, expose à ladite intervention des personnes spécifiquement sélectionnées pour cet essai, et en mesure les effets sur la santé ou sur la structure ou le fonctionnement du corps humain. L'administration ou l'application de produits thérapeutiques ou d'autres mesures thérapeutiques sont notamment à compter parmi les interventions liées à la santé. Les projets de recherche qui, selon un protocole de recherche déterminé de manière prospective, ne prévoient l'évaluation d'aucune intervention utilisée, à savoir des études dites « d'observation » (cf. ch. 3.1.1), ne sont donc pas concernés par la présente ordonnance.

La *let. a* régit les exigences fixées pour la réalisation des essais cliniques, au rang desquelles il faut compter l'état général de la science et la qualification des chercheurs. Les dispositions relatives au consentement informé des personnes concernées ainsi que celles qui traitent de la responsabilité et de la garantie en matière d'essais cliniques en font également partie.

Les *let. b* et *c* régissent les procédures d'autorisation et d'annonce ainsi que les tâches et responsabilités incombant aux autorités de vérification concernées ; la *let. d* porte sur les modalités particulières d'enregistrement des essais cliniques ainsi que l'accès du public au contenu régi par l'ordonnance.

L'*al. 2* stipule que les essais cliniques de transplantation d'organes au sens de l'ordonnance du 16 mars 2007 sur la xénotransplantation restent exclus du champ d'application de l'ordonnance.

³ « (...) un essai clinique est toute recherche dans laquelle les participants ou les groupes de participants sont affectés, dès le départ, à une ou des interventions d'ordre sanitaire afin d'évaluer les effets de ces dernières sur la santé ». <http://www.who.int/ictrp/fr/> [26.7.2013].

2.1.2 Définitions (art. 2)

Est considéré comme une intervention liée à la santé au sens de la *let. a* tout acte effectué sur des personnes dans le cadre d'un essai clinique, dont on étudie les effets sur la santé ou sur la structure ou le fonctionnement du corps humain. L'étude des effets d'interventions liées à la santé par le biais d'une étude clinique relevant du champ d'application de la LRH appartient au domaine des actes préventifs, diagnostiques ou thérapeutiques, ou encore des actes palliatifs ou de réadaptation des effets d'une maladie.

La *let. b.* définit les termes de risques et de contraintes minimaux. Elle qualifie tous les actes qui concernent des personnes participant aux différents domaines de recherche couverts par la recherche sur l'être humain, qui, selon toute vraisemblance, ne sont pas liés, pour la personne participant au projet de recherche, à des atteintes à son intégrité physique ou psychique (ni même à aucun désagrément social, tel que, par exemple, un effet susceptible de la stigmatiser) - ou alors seulement à une atteinte légère et temporaire. Le terme « minimaux » désigne une valeur limite en termes d'intensité, de qualité et de durée pour les risques et contraintes à attendre des actes en question. L'obligation consistant à évaluer si les risques et les contraintes à attendre sont minimaux incombe en premier lieu à l'investigateur. Celui-ci doit pratiquer cette évaluation de la manière la plus objective possible, en prenant en compte la situation concrète et le degré de vulnérabilité des personnes participant au projet, mais aussi l'état actuel de la science. L'évaluation doit être justifiée, dans la demande, de manière à la rendre intelligible et vérifiable par la commission d'éthique compétente. Dans le cadre de l'OCLin, le critère des risques et contraintes minimaux revêt, d'une part, une importance en termes de catégorisation des autres essais cliniques visés au chapitre 4 (cf. ch. 2.4.2), où il sert à évaluer le risque de l'intervention étudiée. D'autre part, il concerne les exceptions à l'obligation de garantie (cf. ch. 2.1.12) visé pour les mesures employées pour la collecte de données.

Est considéré comme promoteur au sens de la *let. c.*, et conformément aux normes internationalement reconnues (cf. notamment le point 1.53 de la ligne directrice de l'ICH-GCP), toute personne ou institution qui – en résumé – prend l'initiative de l'essai clinique, c.-à-d. qui porte la responsabilité de son lancement, de sa gestion et de son financement. Il y a lieu de préciser que le fait d'apporter l'essentiel ou l'intégralité du financement d'un essai clinique ne justifie pas automatiquement d'être qualifié de promoteur, puisque le financement en lui-même ne représente pas la prise d'initiative. En l'occurrence, il est possible que l'investigateur (cf. *let. d.*), ou l'institution dans laquelle celui-ci est actif, puisse aussi assumer la fonction de promoteur s'il n'assume pas seulement la réalisation, mais également la responsabilité générale de l'essai clinique (cf. ch. 1.54 des lignes directrices de l'ICH-GCP). Il est indispensable que le promoteur ait son siège en Suisse ou y dispose d'une représentation qui assume l'ensemble des obligations. De plein droit, le promoteur est responsable de tous les dommages éventuellement encourus par les personnes participant au projet ; une obligation correspondante de garantie lui incombe dès lors (art. 19 et 20 LRH). La présente ordonnance établit des obligations supplémentaires, notamment pour limiter celles de l'investigateur.

Dès lors que la notion de promoteur se cantonne souvent à la fonction de financement, d'autres appellations ont également été envisagées ; elles ont toutefois été rejetées du fait de la terminologie internationale usuelle.

Est désignée comme investigateur au sens de la *let. d* (*investigator*, dans l'art. 1.34 des lignes directrices de l'ICH-GCP) la personne responsable de la réalisation pratique de l'essai clinique dans un centre d'études, c.-à-d. qui dirige le personnel d'investigation impliqué, qui intervient à titre de requérant auprès de la commission

d'éthique et qui assume diverses obligations d'annonce. Cette personne est en outre responsable de la sécurité et de la santé des personnes participant au projet et de faire en sorte que leurs droits soient respectés.

2.1.3 Intégrité scientifique (art. 3)

Toute personne qui participe à un essai clinique au sens de *l'al. 1* soit comme initiateur, dans le cadre de sa conception ou de son organisation, soit pour sa réalisation ou encore, par la suite, dans le cadre de l'étude, de sa documentation et de sa publication, assume, par le fait même de sa mission, la responsabilité du respect de l'intégrité scientifique. Plutôt qu'une définition positive de l'intégrité, il est plus utile d'indiquer les comportements qui portent atteinte à cette intégrité, à savoir avant tout ceux qui affectent la validité, la fiabilité et l'objectivité des résultats obtenus. Ainsi, la *let. a.* interdit de manipuler des données, par exemple, en supprimant des informations relatives à des effets indésirables d'interventions de recherche ou en simulant les résultats souhaités, notamment par la suppression de certaines données ou par l'exclusion a posteriori de certains participants. Tout conflit d'intérêts susceptible de remettre en cause l'intégrité de la recherche est à éviter (*let. b.*). Ceci concerne en particulier le financement du travail de recherche, notamment dans le cas de la recherche pharmaceutique, lorsque celle-ci est soutenue par des entreprises du secteur.⁴ En l'occurrence, il y a lieu d'assurer également la publication correcte des résultats. Sauf si des motifs valables ou des réglementations spéciales le justifient, nul ne doit subir d'entrave à la publication de ses travaux de recherche. Ce principe s'applique, par exemple, à une publication faite avant la demande de brevet étant donné qu'elle s'oppose au caractère nouveau de la découverte exigé dans la loi sur les brevets. De même, nul n'a le droit d'entraver ou même d'empêcher les travaux de recherche d'autrui pour des motifs inappropriés, comme la concurrence (*let. c.*). Enfin, toutes les personnes concernées sont appelées à contribuer à la prévention de toute fraude scientifique et à mettre au jour toute infraction (*whistleblowing*), comportement pour lequel nul ne peut être sanctionné (*let. d.*).

L'*al. 2* désigne comme critères d'intégrité scientifique les principes de base et les procédures des Académies suisses des sciences relatives à l'intégrité dans la recherche scientifique. Dans certains cas justifiés, notamment de coopération internationale, il peut également être fait référence à d'autres documents, et en particulier à *The European Code of Conduct for Research Integrity*⁵ de la Fondation européenne de la science ou à l'un des documents pertinents publiés par de nombreuses universités suisses ou étrangères. Il y a également lieu, dans la demande présentée à la commission d'éthique, de signaler et de justifier sur quel document l'essai clinique se base.

2.1.4 Qualité scientifique (art. 4)

Il y a lieu de garantir, conformément à l'art. 10, al. 1, let. b, LRH, que la procédure de recherche remplit, outre les critères d'intégrité (art. 3), les critères de qualité scientifique. La responsabilité en incombe au promoteur et à l'investigateur conformément à leurs missions et compétences respectives.

Pour atteindre la qualité, l'essai clinique doit tenter de répondre à une question for-

⁴ cf. directives de l'ASSM « Collaboration corps médical - Industrie », <http://www.samw.ch/de/Ethik/Richtlinien/Aktuellgueltige-Richtlinien.html> [27.7.2013].

⁵ http://www.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/Code_Conduct_ResearchIntegrity.pdf [27.7.2013]

mulée de manière pertinente, et des travaux systématiques d'étude des connaissances actuelles doivent permettre de garantir qu'il est susceptible de contribuer effectivement au développement des connaissances (*let. a.*). En outre, l'essai, en tentant d'obtenir les nouvelles connaissances recherchées, doit se baser sur des méthodes scientifiques adéquates (*let. b.*) et en particulier sur les règles reconnues d'analyse de données et de publication de résultats de recherche. Il convient également de garantir les ressources nécessaires pour réaliser intégralement l'essai clinique (*let. c.*) de manière à ce qu'il n'y ait aucun risque prévisible d'interruption précoce de l'essai par manque de ressources et donc de participation inutile de personnes à des activités de recherche.

2.1.5 Règles de bonnes pratiques cliniques (art. 5)

Cette disposition précise, dans la logique de l'art. 10, al. 2, let. c, LRH, les règles internationales de bonnes pratiques reconnues à respecter. En l'occurrence, l'*al. 1* fait référence à l'*annexe 1, ch. 2*, de sorte que tout amendement ou modification d'une norme internationale puisse être intégré à l'ordonnance d'exécution sans délai. Les normes interviennent en particulier dans les domaines où elles présentent un degré de détail supérieur à celui de la loi. Leurs dispositions doivent cependant toujours respecter l'esprit et le sens de la loi. Ces dispositions complémentaires portent particulièrement sur les questions inhérentes à la recherche, telles que l'organisation de la collaboration entre le promoteur et l'investigateur, sujet ainsi transféré par le législateur à l'autonomie du monde scientifique.

Pour les essais cliniques au sens du chapitre 4, à savoir les essais cliniques dont il convient de ne pas classer l'intervention comme thérapeutique en vertu des définitions de la loi sur les produits thérapeutiques, ni comme portant sur un transplant standardisé ou les essais ne portant pas sur des transplantations, l'*al. 2* laisse aux chercheurs la faculté de décider s'ils souhaitent réaliser l'essai conformément aux normes citées à l'annexe de l'*al. 1* ou s'ils veulent se fonder sur d'autres documents applicables au domaine en question. Il faut évidemment que les dispositions du document choisi garantissent le même niveau de protection pour les personnes concernées et la même qualité de données en termes d'objectivité, de fiabilité et de validité. Il y a également lieu d'annoncer à la commission d'éthique, et de justifier dans la demande, le choix de la norme retenue.

L'*al. 3* exige que les mesures et dispositions en vertu des règles de l'ICH-GCP soient adaptées à l'ampleur du risque. Ainsi il est, d'une part, précisé que de nombreuses dispositions des lignes directrices de l'ICH-GCP doivent être respectées d'une manière non pas absolue, mais graduelle. Ainsi, selon le ch. 5.18.3, il incombe au promoteur de déterminer « la portée et la nature appropriées de la surveillance exercée ». D'autre part, l'*al. 3* pose le critère à mettre en œuvre en cas de mise en œuvre concrète de telles règles : le risque pour les personnes concernées ainsi que pour l'objectivité, la fiabilité et la validité des données collectées. Tout essai clinique doit être réalisé de telle sorte (et doit donc, par exemple, être soumis à une surveillance telle) que la protection des participants et la sécurité des données soient garanties. Dans des cas individuels, on pourra renoncer totalement à des mesures particulières, par exemple lorsque l'essai ne vise pas à obtenir l'autorisation d'un nouveau médicament, cas qui est en premier lieu régi par la directive de l'ICH-GCP. De telles omissions doivent toutefois faire l'objet d'une requête et d'une justification auprès de la commission d'éthique. Cette disposition vise un aspect important de l'adaptation de la règle aux risques.

2.1.6 Qualification professionnelle (art. 6)

Pour pouvoir garantir le bon déroulement de l'essai clinique et la qualité de la recherche, toutes les personnes concernées par le projet doivent disposer des qualifications nécessaires. L'investigateur, en sa qualité de responsable ultime, doit justifier, conformément à l'al. 1, let. a, d'une formation suffisante en matière de bonnes pratiques cliniques (cf. également le ch. 2.1.5). Les universités et les instituts techniques proposent généralement des séminaires de formation GCP de base ou de perfectionnement sur un ou deux jours que les investigateurs d'essais cliniques doivent avoir suivis intégralement, à défaut de pouvoir présenter d'autres preuves d'un niveau de connaissances comparable. Ensuite, l'investigateur doit disposer des connaissances et de l'expérience techniques indispensables à l'essai clinique envisagé. Il doit donc être familiarisé aux détails du domaine concerné au point de pouvoir garantir la sécurité des personnes participant à l'essai. A cela s'ajoutent, en termes de critères de qualité scientifiques, des compétences méthodologiques, selon les besoins du projet (p. ex., en statistiques).

Aux termes de l'al. 1, let. b, les dispositions légales applicables aux essais cliniques en vertu des dispositions internationales et nationales doivent être respectées. L'équipe de projet doit donc disposer des compétences correspondantes, par exemple, en impliquant le service juridique de l'institution qui réalise le projet. Outre les dispositions applicables du droit international (notamment la Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine⁶), la loi relative à la recherche sur l'être humain et les ordonnances connexes, cette disposition s'applique également aux lignes directrices et aux déclarations internationales prises en compte lors de la promulgation de la loi ou de l'ordonnance d'exécution. Il s'agit notamment de la Déclaration d'Helsinki⁷ et des directives de l'Académie suisse des Sciences⁸ relatives à l'intégrité scientifique.

Conformément à l'al. 2, seuls les médecins habilités à pratiquer leur profession sous leur propre responsabilité professionnelle, dans un hôpital ou en cabinet privé, sont admis comme investigateur d'essais cliniques de médicaments ou de transplantation. S'appliquent, en l'occurrence, les contraintes juridiques en vigueur sur le lieu de réalisation de l'essai clinique. Les règles applicables sont d'abord la législation cantonale en matière de santé relative à l'exercice de la médecine à titre indépendant, en lien avec la loi fédérale sur les professions médicales universitaires⁹. De manière générale, l'investigateur doit présenter, outre son diplôme fédéral de médecin, ou un autre diplôme de médecine étranger reconnu comme équivalent, un titre postgrade dans ce domaine. En revanche, les médecins qui ne sont autorisés à exercer que sous le contrôle professionnel d'un membre de la profession médicale autorisé à exercer librement sa profession, ne sont pas autorisés à participer à des essais cliniques de médicaments ou de transplantation en qualité d'investigateur.

Dans le cas d'essais cliniques de dispositifs médicaux ou d'essais cliniques visés au chapitre 4, d'autres qualifications professionnelles peuvent suffire pour l'activité d'investigateur (al. 3). Sont déterminantes les attestations de droit indispensables pour le dispositif médical ou l'activité concrets (soins, physiothérapie, ergothérapie,

⁶ Convention du 4 avril 1997 pour la protection des Droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain à l'égard des applications de la biologie et de la médecine (Convention sur les Droits de l'Homme et la biomédecine ; RS 0.810.2).

⁷ Cf. message p. 7312, ch. 2.1.2.1

⁸ Cf. message p. 7316, ch. 2.1.2.7

⁹ Loi fédérale du 23 juin 2006 sur les professions médicales universitaires (loi sur les professions médicales LPMéd ; RS 811.11)

chiropraxie, etc.) de même que les dispositions de droit cantonal en vigueur. Dans tous les cas, l'investigateur doit disposer de l'autorisation d'exercer sa profession sous sa propre responsabilité professionnelle.

L'al. 4 impose que les autres personnes participant à l'essai clinique, par exemple, les médecins-assistants, les infirmières (*study nurses*), les statisticiens ou les laborantins disposent tous des qualifications techniques nécessaires à leur activité. Les critères à retenir à cet effet sont ceux qui correspondent à l'exercice d'une profession comparable. Pour des activités auxquelles, dans un contexte thérapeutique, on aurait affecté des infirmières ou des assistants médicot techniques, il y a lieu de disposer d'un certificat de capacité comparable si elles se déroulent dans le cadre d'essais cliniques. Il ne doit pas s'agir d'une qualification professionnelle formellement achevée : les tâches qui, dans un hôpital, peuvent être habituellement accomplies par des personnes en formation, peuvent également être attribuées à des stagiaires, des étudiants ou des assistants. Pour les fonctions spécialisées qui n'entraînent pas de contact avec les personnes impliquées dans l'essai (p. ex., le traitement de données par des spécialistes en statistiques), aucune qualification spécifique en recherche n'est requise. Dans ce cas aussi, ces personnes devront faire la preuve de leur compétence et de leur expérience professionnelle. Les statisticiens devront également, dans la mesure où ils assurent le traitement de données de recherche, connaître et respecter les règles directrices applicables en matière de protection des données. Selon l'annexe 3, la demande à la commission d'éthique mentionne les fonctions, les connaissances professionnelles et les qualifications de chaque personne participant à l'essai.

2.1.7 Information (art. 7)

L'al. 1 énumère, en complément de l'art. 16 LRH, le contenu exact des informations à communiquer aux personnes concernées :

Let. a : tout projet de recherche associé à des bénéfices attendus directs comporte des alternatives ; en l'absence d'alternative, il est toujours possible de renoncer au traitement. L'information à ce propos doit viser exclusivement l'intérêt du ou de la patient(e).

Let. b : parmi les charges susceptibles de découler d'un projet de recherche qui nécessitent des explications, figurent toutes celles qui ont un rapport causal avec le projet, si insignifiantes paraissent-elles, et notamment les modalités supplémentaires, les avis à préparer, les temps d'attente, etc. Il convient d'informer simultanément la personne concernée des obligations que comporte pour elle sa participation au projet. Cela peut notamment couvrir l'obligation de prendre les médicaments soumis à l'essai rigoureusement selon l'ordonnance, d'annoncer immédiatement toute apparition d'effets secondaires ou de même que la ponctualité aux rendez-vous d'examen. Il convient de mettre particulièrement l'accent sur les obligations dont le non-respect pourrait entraîner des dommages médicaux ou d'autres conséquences, par exemple, en termes de prétention à des dommages.

Let. c et d : toute personne participant à un essai a le droit de révoquer son consentement à tout moment, même après le début de l'activité de recherche. Cette révocation peut n'affecter que certains éléments du projet : ainsi, la personne peut refuser de continuer à prendre le médicament étudié, mais accepter de participer aux examens médicaux ultérieurs. Dans tous les cas, la révocation du consentement de cette personne ne peut avoir aucune conséquence défavorable sur la suite de son traitement médical, si elle en suit un. Ensuite, il y a lieu de fournir à la personne concer-

née des informations relatives au sort des données collectées ou du matériel biologique, en cas de révocation de son consentement (cf. art. 9, ch. 2.1.9). C'est particulièrement vrai dans les cas où le protocole de recherche ne permet pas d'anonymiser les données ou les matériels.

Let. e : La personne concernée a le droit de poser des questions, au-delà des éléments d'information reçus, même après avoir donné son consentement. Il convient également d'identifier clairement dans le document d'information les interlocuteurs disponibles.

Let. f : la personne concernée a le droit d'être informée de tous les résultats de la recherche se rapportant à sa santé. Elle a également le droit de renoncer à cette information. Le fait de ne pas recevoir d'information sur des événements relatifs à la santé (*the right not to know*) peut revêtir une grande importance pour la planification individuelle de vie. C'est particulièrement vrai dans le cas de souffrances irrémédiables ou de prédispositions génétiques susceptibles de prédéterminer de manière irrémédiable l'avenir. La personne concernée peut aussi déléguer sa décision - à savoir si elle tient ou non à être tenue au courant de certaines informations - à une autre personne, que ce soit l'investigateur, son médecin traitant ou quelqu'un d'autre.

Let. g : la personne concernée doit être informée que des dommages dus à l'essai clinique seront indemnisés dans le cadre des dispositions légales. Dans un objectif de transparence, on exposera sommairement qu'il incombe toujours au participant lésé d'apporter la preuve que le dommage a bien été provoqué par la recherche. De même, on indiquera le nom de l'interlocuteur ainsi que la procédure à suivre en cas de dommage. S'il existe une assurance particulière pour l'essai, souscrite en vertu de l'obligation de garanties, il y a lieu de l'indiquer.

Let. h : l'identité du promoteur, c.-à-d. de la personne responsable de l'initiative, de la gestion et du financement de l'essai clinique (cf. art. 2, let. c) est clairement communiquée. Il convient également d'indiquer qui, en plus du promoteur, apporte une contribution financière à l'essai clinique, par exemple, lorsqu'un organisme de promotion de la recherche ou une entreprise privée (co)finance l'essai ou met un médicament gratuitement à disposition. Si plusieurs sources de financement sont impliquées, il suffit de mentionner le principal bailleur de fonds.

Let. i : on laissera à la commission d'éthique la possibilité d'exiger d'autres éléments d'information, selon la conception concrète de l'essai clinique. Dans ce contexte, il ne pourra s'agir que de contenus pertinents, destinés à aider la personne concernée à prendre une décision quant à sa participation. C'est le cas notamment de particularités spécifiques à certains essais cliniques, dont la connaissance est indispensable pour bien évaluer les risques et les contraintes qui y sont liés.

En vertu de l'*al.* 2, dès lors qu'il est établi que le matériel biologique prélevé et les données personnelles liées à la santé collectées lors de l'essai clinique seront conservés et réutilisés dans le cadre de futurs projets de recherche (cf. art 17 LRH), la personne concernée doit être informée, en plus, du contenu correspondant selon les art. 28–32 ORH. Il est recommandé de procéder à cette information également lorsqu'il est probable que ce matériel et ces données seront réutilisés.

De manière générale, il ne faut pas considérer l'obtention d'un consentement éclairé comme la simple transmission d'un bloc d'informations suivie de l'obtention d'une signature. Il s'agit plutôt d'un processus, d'un entretien fondé sur un texte, qui doit aboutir, pour la personne sollicitée pour le projet, à une véritable compréhension des implications de sa participation potentielle.¹⁰ Dès lors, le processus d'information peut se dérouler en plusieurs étapes, voire de manière répétée ; c'est notamment le

¹⁰ Cf. David Wendler : How to enroll participants in research ethically? JAMA, April 20, 2011-Vol 305, No. 15, S. 1587-88.

cas pour des essais qui se déroulent sur une longue période ou qui sont liés à une série de rendez-vous (*al. 3*). Dans le cas de recherches relatives à des enfants, à des situations d'urgence ou à des personnes souffrant d'éventuelles limitations cognitives, il est possible d'utiliser des images, des pictogrammes, voire des bandes dessinées, des films ou tout autre type de médias utiles, pour autant que cela n'ampute pas le contenu informatif à communiquer (*al. 3*). Le degré de détail et de précision des éléments d'information présentés est également adapté à l'ampleur des risques et contraintes imposés par le projet de recherche aux participants. Pour les projets de recherche assortis de risques et contraintes limités, il est possible de communiquer certains éléments d'information sous la forme d'une brochure succincte, à compléter sur demande.

Les chercheurs doivent s'assurer que la personne concernée a compris au moins les principaux éléments d'information (*al. 4*), à savoir en particulier les caractéristiques fondamentales de l'essai et les effets sur les participants, ainsi que le caractère totalement volontaire de leur participation. La demande mentionne de quelle manière s'effectue la vérification de la bonne compréhension du message, par des questions de suivi ou bien, dans le cas de documents électroniques, par une structure appropriée de ces textes.

2.1.8 Exceptions à la forme écrite (art. 8)

Dans des cas exceptionnels, il est possible de déroger à l'obligation de fournir sous forme écrite les documents d'information et le formulaire de consentement éclairé. Lorsque la personne participante n'est pas en mesure de lire ou d'écrire, les deux types de documents peuvent être remplacés par un entretien (*al. 1, let. a*). Toutefois, même dans ce cas, il convient de documenter le consentement par écrit, par exemple, par la confirmation écrite des témoins, qui peuvent être du personnel soignant non impliqué dans l'essai clinique. Par ailleurs, les connaissances linguistiques de la personne participante peuvent constituer un obstacle disproportionné : dans ce cas, on mettra à sa disposition, lorsque cela est possible rapidement, les documents d'information dans sa langue (*al. 2, let. a*). Dans de tels cas, l'information peut être communiquée verbalement en s'appuyant sur les documents validés à cette fin pour l'essai, avec l'aide d'un interprète qualifié et indépendant (*al. 2, let. b*). Il peut s'agir d'une personne qualifiée au service d'interprétation, indépendante du personnel de recherche mais aussi de la personne participante ; les membres de sa famille, par exemple, maîtrisant les langues concernées, ne peuvent pas remplir ce rôle. Le consentement à participer à l'essai doit être attesté par la personne participante par sa signature.

2.1.9 Conséquences de la révocation du consentement (art. 9)

Cette disposition décrit les conséquences qu'entraîne la révocation du consentement d'une personne participant à un essai clinique pour les données déjà collectées ou le matériel biologique déjà prélevé. En principe, il y a lieu de permettre à la personne qui révoque son consentement d'obtenir le retrait de ses données et de son matériel de l'essai clinique. Pour des raisons de validité des données et donc de validité scientifique de l'essai, une atteinte aussi majeure à l'activité de recherche, susceptible de mettre en péril la réussite du projet tout entier, serait disproportionnée. *L'al. 1* garantit toutefois en règle générale l'exploitation des données et matériaux correspondants ; ceux-ci doivent être anonymisés, de manière à trancher de manière irré-

versible tout lien avec la personne concernée.

L'*al. 2, let. a* permet de demander à la personne qui révoque son consentement l'autorisation de renoncer à l'anonymisation, et en conséquence de continuer à exploiter ses données ou ses matériaux dans le projet, sous forme codée ou non codée. Si cette autorisation est refusée, ou si celle-ci ne peut être obtenue pour une raison quelconque, l'anonymisation est obligatoire.

Pour les essais où des motifs méthodologiques ou liés à la conception même de la recherche empêchent toute anonymisation après révocation du consentement, sous peine d'inconvénients majeurs pour le projet, la *let. b* impose d'en informer clairement les personnes participant au projet avant de les inclure dans l'échantillon. Dans ce cas, les personnes participant au projet doivent être averties que leurs données personnelles continueront d'être exploitées dans le projet. Fondamentalement, la question d'une révocation du consentement doit être abordée dès le processus d'information préalable à l'inscription au projet (cf. ch. 2.1.7, *let. d*).

2.1.10 Exceptions à la responsabilité (art. 10)

Compte tenu de la référence systématique aux art. 19 et 20 LRH dans le chapitre relatif à la recherche sur les personnes, seuls sont pris en compte les essais cliniques ou les projets de recherche relatifs à des personnes visées par la responsabilité causale inscrite dans les lois spéciales. Ne sont cependant pas touchés par ces dispositions, par exemple, les projets dans lesquels le matériel biologique ou les données personnelles liées à la santé sont réutilisées, ou les projets de recherche sur des personnes décédées ou sur des embryons et des fœtus après des interruptions de grossesse et des avortements spontanés, y compris des enfants mort-nés. Ces projets de recherche, de même que les dommages personnels survenant dans leur cadre ne doivent pas davantage faire l'objet d'une exception à la responsabilité civile inscrite dans la loi.

Une responsabilité plus lourde, inscrite dans une loi spéciale selon l'art. 19, al. 1, LRH, ne se justifie que si les activités réalisées dans le cadre de l'essai clinique risquent d'engendrer un risque spécifique. Ce n'est donc pas le cas si l'activité en question avait été entreprise même en dehors de l'essai clinique, comme dans le cas de l'administration d'un médicament autorisé dans le cadre d'un traitement médical. Les dommages pouvant résulter de telles activités doivent être évalués selon les règles de responsabilité habituelles du droit privé ou public (dans le cas d'un traitement dans une institution cantonale) applicable. Compte tenu de ces considérations, selon l'*al. 1, let. a* et *b*, les dommages causés par l'administration d'un médicament autorisé et utilisé conformément à l'information professionnelle, ou dans le cadre d'un traitement standard, sont exclus de la responsabilité au sens de l'art. 19, al. 1 LRH. Il en va de même, conformément à la *let. c*, pour les dommages imputables à l'emploi d'un dispositif médical muni d'une marque de conformité CE et utilisé conformément au mode d'emploi. Puisque dans ces cas, l'administration de ce dispositif médical aurait également eu lieu dans un contexte thérapeutique classique et n'est pas liée à la recherche, il ne serait pas raisonnable d'appliquer un régime de responsabilité plus sévère. En suivant le même raisonnement, la *let. d* prévoit également une exception de responsabilité pour les cas où l'on recourt, dans le cadre d'un essai clinique, à une intervention relative à la santé sans dispositif médical, considérée comme standard ou mentionnée comme une option dans une directive reconnue. Cette situation est également exempte de tout risque lié à la recherche. Il convient de noter que dans ces quatre cas de figure, ce n'est pas l'essai clinique dans son ensemble, mais

les dommages aux personnes résultant des interventions citées, qui font l'objet d'une exception de responsabilité au sens de la LRH. D'autres activités liées à la recherche, comme des mesures diagnostiques supplémentaires purement imposées par la recherche, sont soumises à la responsabilité civile spéciale. Ne sont par contre pas formulées comme des exceptions les fautes grossières du promoteur ou de tiers. Dans ce cas, les principes généraux reconnus de la responsabilité civile s'appliquent (cf. aussi art. 19, al. 3, LRH).

Conformément à la règle générale de preuve, il incombe à la personne responsable, c'est-à-dire au promoteur, de démontrer l'existence d'une exception de responsabilité.

L'al. 2, let. a exonère de toute obligation en responsabilité civile, conformément à la pratique actuelle, tout dommage dû à un essai non standard au sens de l'al. 1, et qui aurait pu survenir lors d'un traitement indiqué, courant, et appliqué en dehors du cadre d'un essai clinique. L'on pense aux effets secondaires d'un médicament autorisé et prescrit, dont la nature et l'ampleur sont connues (p. ex., des nausées entraînant une incapacité de travail) et qui surviennent, de manière comparable, après administration d'une substance même nouvelle, non autorisée. Le terme « traitement » englobe non seulement les mesures thérapeutiques, mais aussi p. ex., les mesures diagnostiques. C'est encore un cas de figure qui ne justifie aucune règle spéciale de responsabilité. La *let. b* fixe l'exonération de responsabilité pour les dommages aux personnes en cas de maladie présentant habituellement un risque mortel immédiat et pour laquelle n'existe aucune thérapie standard. Dans le cas d'une personne souffrant d'une maladie présentant un risque mortel immédiat, dont le décès est très probable à bref délai, il est souvent impossible de dissocier d'éventuels dommages causés par le dispositif médical étudié des graves troubles de santé préexistants. Il convient d'éviter qu'un décès - qui serait survenu même sans acte de recherche - entraîne des obligations de dédommagement (et notamment une perte de soutien) susceptibles de faire totalement obstacle à la conclusion d'une assurance, mais aussi, in fine, à la recherche dans ce domaine.

Il convient de noter que les exceptions correspondent aux conditions standard actuellement en vigueur élaborées conjointement par les commissions d'éthique, Swissmedic et la commission spécialisée dans la responsabilité civile de l'Association suisse d'assurances¹¹.

2.1.11 Prolongation du délai de prescription (Art. 11)

En vertu de la *let. a*, si certains dommages lors d'un essai clinique sont causés par l'utilisation de rayons ionisants, les délais de prescription applicables pour faire valoir les demandes d'indemnisation sont les délais déjà prolongés fixés par la législation sur la radioprotection (art. 40 de la loi sur la radioprotection¹²). Cela s'applique aussi aux demandes d'indemnisation pour des dommages qui sont causés, lors d'essais cliniques de thérapies géniques ou de transplants, par l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés. Dans ce cas, selon la *let. b*, c'est l'art. 32 de la loi sur le génie génétique qui s'applique.

¹¹ Exigences posées en matière d'assurance d'essais cliniques de produits thérapeutiques sur l'être humain ; consultable à la page <http://www.swissmedic.ch/bewilligungen/00089/index.html?lang=fr> ; [dernière vérification 27.7.2013].

¹² RS 814.50

2.1.12 Exceptions à l'obligation de garantie (art. 12)

À propos des exceptions à l'obligation de garantie visées ici, il y a lieu de prendre en compte qu'en matière de recherche sur les personnes, les risques et donc l'ampleur des dommages peuvent être variables. Si les dommages potentiels sont peu élevés et que, de manière générale, ils pourraient être indemnisés par ceux qui les auraient causés même sans la couverture d'assurance visée par la LRH, il y a lieu de renoncer à l'obligation de garantie. Ceci permet également de remplir l'un des objectifs de la loi, à savoir créer un cadre favorable à la recherche (art. 1, al. 2, let. b, LRH) sans mettre en danger la protection et les intérêts de la personne participant à l'essai.

La *let. a* stipule que dans les cas où la responsabilité a déjà été exclue en vertu de l'art. 19, al. 1, de la LRH (cf. art. 10), aucune garantie ne doit être fournie.

Les essais cliniques de catégorie A sont exclus de l'obligation de garantie en vertu de la *let. b* : ainsi, sont totalement exclus de l'obligation de garantie, en plus des cas d'exonération de responsabilité relatifs au sous-domaine de la catégorie A, les essais cliniques de cette catégorie, à condition toutefois que les examens ou les autres mesures liés à la recherche (p. ex., les prises de sang indispensables au diagnostic) ne soient associées qu'à des risques et contraintes minimaux (cf. définition à l'art. 2, let. b).

2.1.13 Exigences applicables à l'obligation de garantie (art. 13)

De manière générale, l'obligation de garantie de la responsabilité permet de s'assurer qu'en cas de dommage, la responsabilité civile ne soit pas vidée de sa substance. Elle doit être adaptée à l'essai clinique, à la fois dans le temps et sur le fond. Dans la plupart des cas, la responsabilité civile peut être couverte par la conclusion d'une assurance auprès d'une compagnie qui bénéficie d'une autorisation d'exploitation en Suisse (*al. 1, let. a*). Selon l'*al. 1, let. b*, la garantie peut également s'effectuer par la production de sûretés équivalentes (p. ex., des garanties de tiers ou d'autres actifs distincts). Ces sûretés sont considérées équivalentes si la personne lésée peut faire valoir ses droits en Suisse, et devant un tribunal suisse en cas de litige, si la garantie est certaine même en cas de succession juridique de la part de son débiteur, et si la disponibilité du montant de la couverture est garanti de manière suffisante, même en cas de difficultés financières chez le promoteur. Les certificats et attestations correspondants doivent être soumis à la commission d'éthique dans le cadre de la procédure d'autorisation.

Les montants de la couverture sont fixés selon la catégorie à laquelle appartient l'essai clinique et sont fixés dans l'annexe de l'ordonnance (*al. 2*). Cela étant, pour des questions de facilité de maniement (p. ex., le recours à des polices standard), mieux vaut éviter d'entreprendre des différenciations trop marquées. En l'occurrence, il y a lieu de ne distinguer que deux cas : Pour les essais cliniques de la catégorie A, s'ils sont soumis à l'obligation de garantie, les montants de couverture sont plus faibles. Tous les autres essais cliniques nécessitent des couvertures, dont le montant s'inspire des conditions standard de Swissmedic, de l'Association suisse d'assurances ainsi que des commissions d'éthique¹³.

¹³ Exigences posées en matière d'assurance d'essais cliniques de produits thérapeutiques sur l'être humain ; consultable à l'adresse suivante : <http://www.swissmedic.ch/bewilligungen/00089/index.html?lang=fr> ; [dernière vérification 6.1.2012].

L'extension de responsabilité dans le temps est un élément important de la protection des personnes participant à des essais cliniques. Lorsqu'un péril assuré se matérialise pendant la durée d'un contrat, l'assureur doit prendre en charge tous les dommages qui en résultent, quel que soit le moment où ils surviennent. Toutefois cette obligation ne saurait être illimitée. C'est pourquoi les contrats d'assurance prévoient une durée de couverture (*al. 3*). Pour les essais cliniques, dans la mesure où ils sont soumis à l'obligation de garantie, le délai minimum prévu est de 10 ans dans tous les cas, en accord avec le délai de prescription applicable à la responsabilité (art. 19, al. 2, LRH) et conformément au délai fixé lors de la révision totale de la loi sur le contrat d'assurance¹⁴.

2.1.14 Protection de la personne lésée (art. 14)

La limitation du droit de résiliation par la compagnie d'assurance, définie dans l'*al. 1*, offre une sécurité supplémentaire à la personne concernée. Ainsi, la survenue de l'événement redouté ne constitue par un motif de résiliation pour l'assureur (cf. à ce sujet l'art. 42 de la loi sur le contrat d'assurance¹⁵). Si une telle possibilité de résiliation existait, toutes les personnes participant à un essai clinique ne bénéficieraient pas des mêmes droits à indemnisation de leurs dommages, et les premières à faire valoir leurs droits bénéficieraient d'une meilleure protection que les autres. En outre, il y aurait lieu d'interrompre tous les essais cliniques pour lesquels il serait impossible, après résiliation par l'assureur, de souscrire un contrat d'assurance auprès d'un autre assureur.

Selon le droit en vigueur (art. 60, al. 1, de la loi sur le contrat d'assurance¹⁶), le tiers lésé dispose d'un droit de gage sur l'indemnité due au preneur d'assurance. Cette disposition est destinée à conforter la protection du droit à l'indemnisation.

Dès lors, la poursuite en réalisation de gage semble désormais une option peu efficace. Par analogie à d'autres domaines (p. ex., l'art. 65, al. 2, de la loi fédérale sur la circulation routière¹⁷), toute personne qui subit un dommage dans le cadre de sa participation à un essai clinique devrait pouvoir bénéficier d'un droit de créance à l'égard de l'assureur (*al. 2*). Parmi les motifs justifiant l'exercice de ce droit, l'on pourrait compter l'absence de contacts avec l'investigateur ou le promoteur, ou leur inactivité. Ces simplifications pour la personne lésée qui tente de faire valoir ses droits, en vertu de l'*al. 2* doivent être atténuées par l'instauration au profit de la compagnie d'assurances d'un droit de recours à l'égard de la personne responsable de l'essai clinique (*al. 3*).

Al. 4 : ne requiert pas d'explication.

2.1.15 Consentement a posteriori (art. 15)

L'art. 30 LRH fait référence aux situations d'urgence liées à l'altération de la conscience de la personne concernée et nécessitant une intervention médicale immédiate, de sorte que cette personne n'est pas en mesure de communiquer son consentement éclairé avant son inscription éventuelle à un essai clinique. Il s'agit, d'une

¹⁴ FF 2011 7148 s.

¹⁵ RS 221.229.1

¹⁶ RS 221.229.1

¹⁷ RS 741.01; voir au demeurant le projet de la révision totale de la loi sur le contrat d'assurance, qui admet un droit de créance directe à l'égard de l'assuré (FF 2011 7790 f.).

part, de situations où la personne est inconsciente ou incapable de s'exprimer. D'autres situations sont également envisageables, où des douleurs violentes ou des angoisses induisent une incapacité de discernement et rendent impossible l'information de la personne concernée et l'obtention de son consentement. Outre les obligations découlant déjà de l'art. 30, al. 1, let. a et b, LRH, il est absolument nécessaire, dans le cadre de la réalisation d'un essai clinique en situation d'urgence, en vertu de l'al. 1, que l'investigateur et le promoteur prennent les mesures nécessaires pour pouvoir informer aussi rapidement que possible la personne concernée, et le cas échéant son représentant légal ou la personne habilitée à la représenter, et pour recueillir son consentement.

L'information et l'obtention du consentement de la personne concernée ou participante (*let. a*) sont toujours nécessaires, lorsque celle-ci est fondamentalement capable de discernement ou s'en trouve privée de manière provisoire uniquement à cause de la situation d'urgence. Dans ce contexte, le moment de l'information et de l'obtention du consentement peuvent survenir même après la participation de la personne à l'essai clinique, mais aussi dès que sa capacité de discernement se rétablit au cours d'un essai.

Même si l'intelligibilité et le volume de l'information doivent être adaptés à la situation spécifique, il convient de répertorier les aspects pertinents conformément à l'art. 7 de l'ordonnance, de manière à pouvoir parler de « consentement éclairé » au sens des art. 7 et 16 de la LRH. Plus la personne concernée est accessible au fil du temps, plus elle doit être informée de manière détaillée sur le projet de recherche et sur sa participation ; tout refus doit d'ailleurs être reconnu et respecté en temps opportun. Par principe, le niveau de discernement exigé pour exprimer un refus est moindre que celui qui est requis pour un consentement valable¹⁸. Pour qu'un consentement soit valable, la personne concernée doit bénéficier de sa capacité de discernement sans le moindre doute. Il convient de vérifier régulièrement cette capacité dans le cadre de la surveillance médicale.

Lorsque des enfants ou des adolescents sont inscrits dans un essai de recherche à l'occasion d'une situation d'urgence (*let. b*), il faut, conformément aux prescriptions des art. 22 et 23 LRH, recueillir aussi rapidement que possible le consentement éclairé des représentants légaux, en général les parents. Lorsque l'enfant ou l'adolescent concerné est capable de discernement, il convient de recueillir un consentement supplémentaire du représentant légal ; s'il s'agit d'un enfant incapable de discernement (p. ex., en raison de son âge) ou d'un adolescent incapable de discernement, le consentement du représentant légal revêt un caractère représentatif. Dans le cas de l'inclusion d'une personne adulte dans un essai de recherche à l'occasion d'une situation d'urgence, la situation diffère selon que cette personne est incapable de discernement pour des raisons strictement liées à la situation d'urgence (p. ex., une perte de conscience de courte durée, de fortes douleurs ; cf. à ce sujet *let. a*) ou s'il s'agit d'une incapacité de discernement durable (p. ex., un handicap mental lourd, une démence avancée). Ce n'est que dans ce dernier cas qui est possible de recueillir un consentement de substitution par la personne habilitée à représenter (*let. c*) et ce, uniquement en l'absence d'expression de la volonté de participer ou non à un essai clinique lorsque la personne était encore capable de discernement, p. ex., s'il existe des directives anticipées. Sont également considérées ici comme personnes habilitées à représenter les personnes habilitées en vertu du droit de la protection des adultes (art. 378 du Code Civil).

Dans ce contexte, le représentant légal ou la personne habilitée à représenter de-

¹⁸ Message du 12 septembre 2007 relatif à l'article constitutionnel concernant la recherche sur l'être humain, FF 2007 6365 s.

vront tenir compte, lors de leur décision de consentement, de la volonté présumée de l'enfant, de l'adolescent ou de l'adulte incapable de discernement. De manière générale, les personnes concernées au sens de l'art. 21 LRH doivent être impliquées autant que possible dans la procédure de consentement.

Selon l'*al.* 2, le processus pour la demande du consentement doit figurer dans le protocole de recherche et être présenté à la commission d'éthique pour qu'elle l'autorise.

2.1.16 Décès de la personne (art. 16)

Dans des situations d'extrême urgence, le décès d'un patient n'est pas un événement exceptionnel. Dans la pratique, de nombreuses questions se posent quant à l'utilisation des matériels biologiques et des données personnelles liées à la santé, ayant été prélevés ou collectés avant le décès, dans le cadre d'un essai clinique. Il va de soi qu'une recherche sur une personne gravement malade, voire agonisante, reste une recherche sur un être humain vivant - les dispositions applicables sont donc les mêmes.

De toute évidence, l'utilisation du matériel biologique et des données personnelles liées à la santé n'est autorisée que si, de son vivant, la personne concernée a donné son consentement à la participation a posteriori à l'essai clinique (art. 15, al. 1, let. a), ou, s'il s'agit d'un enfant, d'un adolescent ou d'un adulte incapable de discernement, si l'on dispose du consentement donné a posteriori par le représentant légal ou la personne habilitée à représenter (art. 15, al. 1, let. b et c). Le consentement à participer à un essai clinique comprend aussi l'utilisation du matériel prélevé ou des données personnelles collectés dans ce cadre. La situation initiale est également claire si un refus a été manifesté dans le cadre de l'art. 15 (cf. toutefois art. 17, al. 4).

Il convient cependant de statuer dans les cas où il n'existe, au moment du décès de la personne concernée, aucun consentement (ou refus) à l'utilisation après le décès. Dans ce cas, il convient d'appliquer les mêmes conditions préalables à l'obtention du consentement qui valent pour la recherche sur des personnes décédées (cf. art. 36 LRH). En d'autres termes, la volonté à prendre en considération est celle que la personne concernée a exprimée de son vivant au sujet de l'utilisation du matériel biologique et de ses données personnelles liées à la santé à des fins de recherche (*al.* 1). En l'absence d'une telle expression de volonté, situation qui risque de survenir souvent, dans un contexte de recherche, les proches habilités, au sens de la loi sur la transplantation, pourront décider sur l'utilisation du matériel et des données dans l'essai clinique concerné (*al.* 2).

Toute réutilisation du matériel biologique et des données personnelles liées à la santé pour d'autres projets de recherche ou plus généralement à des fins de recherche sont alors soumises aux dispositions des art. 32 à 34 LRH.

2.1.17 Gestion du matériel biologique et des données personnelles liées à la santé (art. 17)

Si, au décès de la personne concernée selon l'art. 16, il n'existe aucun consentement à posteriori, au sens de l'art. 15, ou si celui-ci a été refusé, se pose la question de la gestion du matériel biologique prélevé et des données personnelles liées à la santé collectées.

Afin de protéger les données personnelles de la personne incluse dans un essai clinique à l'occasion d'une situation d'urgence, dans un premier temps sans consente-

ment éclairé, l'al. 1 impose d'attendre le consentement a posteriori pour la participation à l'essai clinique, selon les articles 15 ou 16, avant d'évaluer le matériel ou les données.

Toutefois, pour certaines raisons, il est parfois inévitable d'utiliser ou d'évaluer le matériel biologique ou les données pour l'essai clinique avant que la personne concernée ou une autre personne habilitée ait pu donner son consentement a posteriori. L'al. 2, let. a, cite le cas où le matériel ne peut être conservé que pendant une courte période avant qu'il ne se détériore et doit donc être examiné sans délai. Dans ce cas, les données ainsi collectées ne peuvent être intégrées au projet que lorsque la personne concernée a donné son consentement. La let. b décrit le cas où l'exploitation des données s'avère nécessaire pour la sécurité ou la santé de la personne participante, par exemple, lorsque l'essai clinique vise à étudier l'effet d'un médicament, lequel doit servir immédiatement de base à des décisions thérapeutiques pour la personne concernée et aussi pour les autres personnes impliquées.

Si le consentement a posteriori a été refusé, le matériel et les données doivent être retirés de l'essai clinique en vertu de l'al 3 (mais aussi déjà de l'art. 31, al. 2 LRH).

Dans certains cas, il n'est pas envisageable, pour la validité de l'essai clinique ou de ses résultats, d'exclure ou de détruire le matériel ou les données. Cela n'est toutefois autorisé, que si l'impact sur la validité est substantiel. Ce serait le cas, p. ex., dans un essai clinique randomisé et contrôlé, où la suppression de toutes les données d'une personne ayant déjà été assignée au bras interventionnel ou témoin de manière aléatoire, se traduirait par une erreur systématique, ce qui serait fortement préjudiciable à la validité et aux conclusions de l'essai. Toutefois, l'opposition de la personne concernée est réservée (al. 4). Si l'évaluation ou l'utilisation du matériel biologique et des données personnelles liées à la santé visées à l'al. 2 et à l'al. 4 sont prévisibles, le protocole de recherche doit le prévoir de manière explicite (al. 5).

2.1.18 Conservation du matériel biologique et des données personnelles liées à la santé (art. 18)

En complément des dispositions générales de la section 1, il est prévu, pour l'ensemble des essais cliniques, que les dispositions de l'art. 4 ORH sont à respecter lorsque du matériel biologique ou des données personnelles liées à la santé sont conservés dans le cadre de l'essai clinique. Pour les essais cliniques aussi, il y a donc lieu de prendre les mesures techniques et d'organisation permettant de respecter les principes reconnus de protection des données et les exigences liées à l'exploitation (cf. ch. 3.1.5).

2.2 Chapitre 2 : Procédures d'autorisation et d'annonce pour les essais cliniques de produits thérapeutiques et de transplants standardisés

2.2.1 Section 1 : Dispositions générales

Différencier les essais cliniques de produits thérapeutiques et de transplants en tenant compte des risques nécessite une procédure d'évaluation des risques auxquels sont exposées les personnes qui participent à l'essai clinique. La procédure retenue à cet effet est une procédure existante et établie d'évaluation du risque, à savoir la

procédure d'évaluation de produits thérapeutiques par l'Institut suisse des produits thérapeutiques. Dans ce cadre, tout nouveau médicament, dispositif médical ou transplant, avant d'être mis sur le marché, est soumis à une évaluation complexe par des organes compétents qui s'assurent que des critères d'efficacité, d'innocuité et de qualité sont remplis. Étendre cette procédure d'autorisation internationalement reconnue ainsi que ses résultats aux essais cliniques de produits thérapeutiques permet d'établir qu'en soi, il existe un rapport positif et justifiable entre les risques et les avantages de ce médicament dans un projet de recherche donné ; pour autant, toutefois, qu'il soit administré selon les critères stricts de son autorisation ou de son mode d'emploi. Les essais cliniques entrepris dans un domaine déjà connu et vérifié ne doivent pas être contrôlés une fois de plus par l'Institut suisse des produits thérapeutiques, mais uniquement par les commissions cantonales d'éthique.

De plus, on peut prendre en compte dans l'évaluation le fait que l'intervention étudiée est une procédure médicale standard ou non. En particulier dans les domaines de l'oncologie et de la pédiatrie, on utilise souvent des substances qui ne sont pas (encore) autorisées ou qui sont employées d'une autre manière que celle prescrite dans le mode d'emploi. Néanmoins, ces formes thérapeutiques ont valeur de norme établie et éprouvée, se traduisant par les recommandations correspondantes dans les directives de traitement médical. Dans un tel cas, on peut de la même manière prévoir une vérification réduite du risque. Toutefois, il convient de s'assurer que la directive utilisée en justification satisfait certaines exigences minimales, car il existe une multitude de lignes directrices de qualité variable et faisant plus ou moins autorité¹⁹.

Dès lors, l'investigateur peut classer les essais cliniques de médicaments, de dispositifs médicaux et de transplants dans une des catégories définies par l'ordonnance et les soumettre pour vérification à la commission d'éthique ou à l'Institut suisse des produits thérapeutiques, suivant le cas.

2.2.2 Classification des essais cliniques de médicaments (art. 19)

L'al. 1 prévoit que les essais cliniques de médicaments sont classés en catégorie A, selon le statut de l'agrément du médicament soumis à l'essai, lorsqu'il a reçu de l'Institut suisse des produits thérapeutiques l'autorisation de mise sur le marché suisse.

Ensuite, le médicament étudié dans le cadre de l'essai doit être utilisé conformément aux spécifications de l'information professionnelle autorisée par l'institut (synthèse des caractéristiques, et notamment les indications [domaines d'application], le dosage, le mode d'administration et le groupe de patients (*let. a*) ou bien, à défaut, d'une manière qui ne s'écarte que de façon minimale en termes d'indication et de dosage (*let. b*). A cet égard, les critères figurant au chiffre 1 et 2 doivent être remplis de manière cumulative.

1. L'essai clinique est à classer en catégorie A lorsque le médicament soumis à l'essai est destiné au traitement d'une maladie qui ne s'écarte que de façon minimale de celle qui est mentionnée dans l'information professionnelle. Ce critère est considéré comme rempli si la maladie à traiter dans le cadre de l'essai clinique appartient au même groupe d'indications, quelle que soit l'indication précisée dans l'information professionnelle. Le groupe d'indication est défini par le code à trois chiffres du système mono-axial et mono-hiérarchique de la « Classification internationale des maladies et des problè-

¹⁹

Cf. Lenzer J: *Why we can't trust clinical guidelines*. BMJ 2013;346:f3830 doi: 10.1136/bmj.f3830.

mes de santé connexes » de l'Organisation mondiale de la santé ICD-10²⁰, (Annexe 1, ch. 3) pour l'indication visée par l'essai clinique (ch. 1).

2. Pour les maladies auto-limitatives, dont la guérison s'obtient même sans mesures thérapeutiques, et dans le cadre d'essais cliniques de catégorie A, le dosage peut être inférieur à celui qui est précisé pour cette maladie dans l'information professionnelle (ch. 2). Il en va tout autrement pour les maladies non auto-limitatives, puisque le succès du traitement doit être impérativement atteint et ne peut être attendu qu'avec le dosage mentionné dans l'information professionnelle.

Comme les essais cliniques de la catégorie A ne font pas l'objet de vérifications par l'institut, il est interdit, pour cette catégorie, de s'écarter du mode d'administration prescrit. Les commissions d'éthique ne seraient pas en mesure d'évaluer le risque relatif à un nouveau mode d'administration non autorisé par l'institut sans avoir accès aux données non publiées de la recherche de développement du médicament.

Par ailleurs, selon la let. c, il est possible de s'écarter de l'utilisation décrite dans l'information professionnelle du médicament autorisé, si les deux critères de la let. b ch. 1 et 2 ne sont pas remplis, mais que l'utilisation est désignée comme standard dans une ligne directrice rédigée selon des critères de qualité internationalement reconnus. Les utilisations normalisées des médicaments sont décrites dans les lignes directrices de pratique clinique (de traitement), les *clinical practice guidelines*, en termes d'utilité, de sécurité et d'efficacité. Si l'utilisation qui est faite du médicament dans l'essai clinique correspond effectivement aux prescriptions d'une ligne directrice étayée par une large base de preuves, on peut partir du principe que le risque de l'intervention à l'étude est comparable au risque de la thérapie standard normalement utilisée dans la pratique clinique.

Au cours des dernières décennies, des normes de qualité se sont imposées, à partir desquelles les lignes directrices médicales doivent être rédigées pour être reconnues par la pratique clinique et à l'échelle internationale. En 2002, les recommandations du Conseil de l'Europe pour la rédaction de lignes directrices cliniques ont fortement contribué au développement de critères qualité en la matière²¹. En s'appuyant sur celles-ci, un groupe de collaboration international a élaboré en 2009 un instrument appelé AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*), qui vise à développer des lignes directrices et à évaluer la rigueur et la transparence des méthodologies employées pour rédiger une ligne directrice²². Depuis, cet instrument est utilisé par de nombreuses organisations internationales et recommandé par l'OMS pour développer et évaluer les lignes directrices. A l'aide de cet outil, de nombreuses lignes directrices dans différents domaines de spécialité ont été analysées en termes de qualité et décrites dans la littérature scientifique. Dernièrement, l'*Institute of Medicine* (IOM, l'académie scientifique américaine) sur la pression du Congrès américain, a développé des normes régissant les lignes directrices médicales sur la base d'AGREE II et concrétisé certains aspects, comme la gestion des conflits d'intérêts,

²⁰ Classification internationale des maladies (CIM) de l'OMS, voir <http://www.who.int/classifications/icd/en/> [16.4.2012].

²¹ Developing a methodology for drawing up guidelines on best medical practices; Recommendation Rec(2001)13 adopted by the Committee of Ministers of the Council of Europe on 10 October 2001 and explanatory memorandum; Council of Europe Publishing; April 2002; ISBN 92-871-4788-4;

(développement d'une méthodologie dans l'élaboration de lignes directrices pour de meilleures pratiques médicales ; Recommandation Rec(2001)13 du Comité des Ministres aux Etats membres, le 10 octobre 2001 et mémorandum explicatif ; impression de l'édition en langue allemande : Berne (Fédération des médecins suisses), Cologne (Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung), Vienne (Ludwig Boltzmann Institut für Krankenhausorganisation), novembre 2002).

²² Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna S, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L for the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J.* 2010. Disponible en ligne 5 juillet 2010. doi:10.1503/cmaj.090449.

le financement de l'élaboration des lignes directrices et la nécessité d'une vérification systématique des preuves existantes.²³

Sont à classer dans la catégorie B, d'après l'al. 2, les essais cliniques pour lesquels le médicament étudié est autorisé en Suisse (*let. a*) et dont l'utilisation ne remplit pas les critères selon l'al. 1, *let. a-c*. De tels écarts comportent des risques plus élevés pour les personnes participant au projet, faute d'informations suffisantes sur l'effet du médicament sur la santé de ces personnes soumises à cette nouvelle utilisation.

L'al. 3 prévoit de classer les essais cliniques en catégorie C lorsque les médicaments étudiés ne sont pas autorisés en Suisse. Même lorsque le médicament étudié dans l'essai clinique est autorisé à l'étranger, l'essai est à classer en catégorie C puisque, pour l'évaluation du risque, toutes les données d'autorisation doivent être disponibles en Suisse, ce qui n'est pas garanti dans le cas d'une autorisation accordée à l'étranger.

Dans certains cas, en vertu de l'al. 4, un essai clinique avec un médicament autorisé en Suisse peut être classé dans une autre catégorie, soit par l'autorité de vérification elle-même, soit à la demande du requérant. Cette décision de reclassification peut survenir lorsque, aux yeux de l'autorité de vérification, le classement de l'essai en catégorie A ou B conformément aux al. 1 ou 2 ne garantit pas suffisamment la sécurité et la santé de la personne participant à l'essai. C'est notamment le cas lorsque l'autorité de vérification dispose, à propos du profil risque/bénéfices du médicament, d'informations qui n'étaient pas accessibles au requérant lors du choix de la catégorie de l'essai. Le cas inverse est également possible, notamment si la classification de l'essai clinique en catégorie B conformément à l'al. 2 impose des mesures de protection disproportionnées par rapport au risque à laquelle s'expose la personne participant à l'essai. Par exemple, s'il est impossible de classer l'indication présentée dans l'information professionnelle dans un groupe d'indication grâce au code CIM-10 à trois chiffres, il sera impossible de classer l'indication soumise à l'essai clinique dans ce même groupe d'indication ; dans ce cas, l'essai devrait, à tort, être classé dans la catégorie B. Le requérant serait alors tenu de présenter une preuve scientifiquement démontrable que la maladie à traiter par le médicament étudié appartient au même groupe d'indication que l'indication mentionnée dans l'information professionnelle et que la demande pourrait malgré tout être classée en catégorie A. Quoi qu'il en soit, tout changement doit être justifié par l'autorité de vérification ou par le requérant.

2.2.3 Classification des essais cliniques de dispositifs médicaux (art. 20)

Le domaine des dispositifs médicaux est extrêmement hétérogène ; il comprend des éléments aussi différents que des déambulateurs, des instruments médicaux de mesure, des stimulateurs cardiaques, des trousse de pansements, des implants, etc. Tout écart par rapport aux spécifications d'une évaluation de conformité (mode d'emploi) peut entraîner pour les personnes concernées des conséquences totalement imprévisibles. Par exemple, un implant appliqué ailleurs qu'à l'endroit prévu pourrait subir des charges mécaniques tout à fait différentes. En matière de dispositifs médicaux, il n'existe pas de catégorie B puisque, selon le type de dispositif concerné, le risque est trop différent pour les essais cliniques qui testent des dispositifs médicaux au-delà de leurs spécifications autorisées. C'est ainsi que conformément à l'al. 1, les essais cliniques de dispositifs médicaux sont classés en catégo-

²³

Graham R, Mancher M, Womán DM, Greenfield S, Steinberg E, eds. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, DC: National Academies Press; 2011.

rie A si ceux-ci sont pourvus de la marque de conformité CE et que leur utilisation est autorisée en Suisse par l'Institut suisse des produits thérapeutiques (*let. a*). En outre, dans le cadre de l'essai clinique, le dispositif médical doit être utilisé conformément au mode d'emploi correspondant à la marque CE (*let. b*).

Conformément à l'*al. 2*, tout essai clinique d'un dispositif médical dont l'utilisation s'écarte des prescriptions du mode d'emploi (*let. b*), ou qui n'est pas pourvu d'une marque de conformité (*let. a*), ou dont l'utilisation est interdite en Suisse doit donc être classé en catégorie C (*let. c*).

2.2.4 Essais cliniques de transplants standardisés (art. 21)

Au sens de l'art. 3, *let. d*, de la loi sur la transplantation, les transplants sont vérifiés par l'Institut suisse des produits thérapeutiques, selon les critères applicables aux autorisations de médicaments, et autorisés sur le marché suisse avec l'information professionnelle correspondante, si résultat de la vérification est favorable. Compte tenu des similitudes entre les transplants et les médicaments en termes de procédure d'autorisation et d'utilisation dans un cadre médical, les prescriptions relatives aux essais cliniques de médicaments s'appliquent généralement de manière analogue aux essais cliniques de transplants. Dès lors, les essais cliniques de transplants sont classés de manière analogue aux essais de médicaments, selon leur statut d'autorisation et leur utilisation conforme à l'information professionnelle.

2.2.5 Essais cliniques de thérapie génique et essais cliniques avec des organismes génétiquement modifiés ou pathogènes (art. 22)

L'on entend par essais cliniques de thérapie génique au sens de l'*al. 1* les essais qui étudient les effets de l'introduction d'une information génétique dans des cellules humaines somatiques (*in vivo* et *ex vivo*). L'*al. 2* décrit les essais cliniques qui étudient des médicaments contenant des organismes génétiquement modifiés au sens de l'ordonnance sur la dissémination dans l'environnement (ODE) et en particulier des virus reproductibles. Dans la présente ordonnance, tout matériel génétique biologiquement actif est assimilé à ces organismes. Sont considérées comme du matériel génétique biologiquement actif les séquences ADN et ARN qui ne sont pas capables de se reproduire de façon autonome (p. ex., des plasmides), mais qui sont transmissibles, qui sont infectieux, qui présentent un effet pathogène, qui sont génétiquement modifiés ou généralement capables de provoquer dans un organisme donné un effet désiré ou prévisible, comme l'expression d'une protéine, une réponse immunitaire ou l'inhibition de la division cellulaire.

L'*al. 3* concerne les essais cliniques étudiant les effets de médicaments contenant des organismes pathogènes en vue de prévenir ou de traiter des maladies. Au sens de l'ODE, les organismes pathogènes sont considérés comme des médicaments.

En vertu de l'*al. 4*, les prescriptions applicables aux essais cliniques de thérapie génique ainsi qu'avec des organismes pathogènes ou génétiquement modifiés sont les mêmes que pour les essais de médicaments, étant donné qu'ils doivent également être contrôlés et autorisés par l'Institut suisse des produits thérapeutiques avant d'être mis sur le marché.

2.2.6 Coordination et échange d'informations lors de la procédure d'autorisation (art. 23)

Les essais cliniques avec des médicaments doivent être évalués aussi bien par l'institut que par la commission d'éthique responsable, à l'exception de ceux classés dans la catégorie A. L'*al. 1* explique que les demandes correspondantes peuvent être déposées en même temps par le promoteur ou l'investigateur, et que par conséquent les deux procédures d'autorisation sont alors effectuées en parallèle.

Malgré la délimitation des domaines relevant de la compétence des commissions d'éthique et de l'institut, des chevauchements ne sont pas totalement exclus dans la pratique. Ils peuvent survenir tant pour la vérification de la sécurité des produits (mission de l'institut) que pour l'évaluation des rapports risques/bénéfices (tâche de la commission d'éthique). Cela vaut aussi si la commission d'éthique a l'intention de changer la classification ou doit statuer sur une modification correspondante à la demande de l'investigateur. C'est pourquoi il est indispensable que lors de procédures parallèles d'autorisation, chacune des deux autorités compétentes tienne l'autre informée des aspects qui pourraient présenter un intérêt pour elle. Cette obligation d'information mutuelle, dont bénéficierait également le requérant, est fixée dans l'*al. 2*. Les principes qui président à l'échange et à la communication mutuelle de données personnelles figurent dans l'art. 59, al. 1, LRH et dans l'art. 11, al. 2, let. b, Org LRH. Par conséquent, les autorités de vérification sont en outre tenues de coordonner leurs évaluations sur les aspects désignés pour éviter les décisions contradictoires. Toutefois, chaque autorité reste au final seule responsable de l'évaluation des critères qui lui incombent.

2.2.7 Demande (art. 24 et annexe 3)

Comme auparavant, c'est généralement l'investigateur qui est partie à la procédure face à la commission d'éthique (cf. cependant l'*al. 3*). L'*al. 1* et l'*annexe 3* énumèrent la liste des documents à présenter pour qu'une demande soit complète. La liste des éléments de dossier requis pour une demande est fixée en fonction des différentes catégories visées aux art. 19 et suivants. Après présentation de ces documents et des informations à y inclure, la demande est en état d'être évaluée par la commission d'éthique (cf. art. 26, al. 1). Ceci n'exclut en rien que des informations complémentaires soient exigées ultérieurement, par exemple, dans le cadre d'une vérification approfondie.

Un essai clinique peut comporter certaines spécificités dont l'évaluation exige la présentation de documents complémentaires en sus de ceux qui sont énumérés dans l'*annexe 3*. La commission d'éthique a donc toute latitude, conformément à l'*al. 2*, d'exiger des documents ou des informations supplémentaires.

Désormais, l'*al. 3* autorise le promoteur à intervenir comme requérant devant la commission d'éthique, en vue d'accélérer la procédure d'autorisation. Dans ce cas, celui-ci devra remplir toutes les tâches qui lui sont transférées par l'investigateur en matière de communication avec la commission d'éthique. Cette possibilité peut s'avérer utile lorsque le promoteur s'implique fortement dans la planification et l'organisation de l'essai clinique et qu'il est donc en mesure d'y apporter avec rapidité et compétence d'éventuelles adaptations. Dans ce cas, il incombe au promoteur de veiller à l'implication adéquate et à l'information régulière de l'investigateur ; ce dernier est tenu de cosigner les documents de la demande. L'intervention du promoteur en lieu et place de l'investigateur ne modifie en rien l'ordre local des compétences visé à l'art. 47 LRH. De même, il reste possible pour la commission d'éthique de de-

mander la participation de l'investigateur, par exemple, dans le cadre d'une audition.

2.2.8 Domaines de vérification (art. 25)

L'*al. 1* développe les art. 45, al. 2 et 51, al. 1, LRH et énumère les aspects d'un essai clinique à examiner par la commission d'éthique compétente. Dans la pratique, la vérification du caractère complet du dossier est généralement confiée au secrétariat scientifique (*let. a*). La classification correcte en catégories ainsi que les raisons qui la justifient (*let. b* ; voir aussi les art. 19 à 22) a des répercussions, non seulement en termes de procédure (les essais cliniques de la catégorie A donnent généralement lieu à une procédure simplifiée conformément à l'art. 6 Org LRH), mais aussi de différenciation des exigences d'annonce et de garantie. La commission doit vérifier le classement en catégories non seulement au début de la procédure d'autorisation, mais également lors de l'évaluation globale finale de l'essai clinique. La commission vérifie les enregistrements au préalable, en termes d'exhaustivité, d'exactitude et d'intelligibilité (*let. c*). Le fait que certaines données soumises à l'enregistrement fassent partie du formulaire de base crée aussi des effets de synergie pour les chercheurs et la commission. Dans sa vérification, la commission d'éthique attache une grande importance à l'évaluation du protocole de recherche (*let. d*), et en particulier de ses aspects scientifiques (*ch. 1* ; la fiabilité et la validité de la méthodologie de l'essai). Son autre mission fondamentale consiste à évaluer de manière prospective les risques et contraintes liés à l'essai, leur proportionnalité et l'utilité escomptée de l'essai (*ch. 2*) ; cette évaluation nécessite tout particulièrement de disposer de compétences professionnelles différentes dans les organes de décision et d'organiser des échanges - généralement verbaux - au sein de la commission. Ensuite, l'une des missions centrales de la commission d'éthique consiste à vérifier les différents aspects relatifs à l'intégration des personnes participant au projet (cf. notamment *let. d, ch. 4 à 6 et let. e, f, j et k*). Pour savoir si l'investigateur dispose des qualifications professionnelles nécessaires à la réalisation de l'essai clinique, la commission d'éthique examine son curriculum vitae et vérifie qu'ils disposent des connaissances et de l'expérience professionnelles suffisantes dans le domaine concerné (*let. g*). Lors de la vérification des qualifications professionnelles des autres personnes qui réalisent l'essai clinique (p. ex., médecins-assistants ou personnel soignant), la commission se base en premier lieu sur la liste à transmettre au sens de l'annexe 3, qui comporte les différentes fonctions et les connaissances. Au cas par cas, elle peut exiger des informations supplémentaires (cf. art. 24, al. 2, OClin), en particulier lorsque la personne concernée exerce des activités déterminantes pour la sécurité.

2.2.9 Procédure et délais (art. 26)

Après le dépôt des éléments de dossier, l'investigateur doit être informé dans les plus brefs délais si sa demande est en état d'être évaluée ou si certains documents ou informations doivent encore être fournis avant que la commission d'éthique ne puisse entreprendre l'évaluation matérielle. Ce premier contrôle des éléments du dossier, à la recherche d'éléments formels manquants (absence formelle de certains éléments, erreurs ou lacunes matérielles manifestes), incombe généralement au secrétariat scientifique. L'*al. 1* prévoit que la commission d'éthique communique le résultat de cet examen préalable au requérant. Pour des raisons d'harmonisation et de fiabilité, et dans l'objectif de concrétiser l'ordonnance sur les délais d'ordre du 25 mai

2011²⁴, un délai de 7 jours est mentionné.

Conformément à la réglementation en vigueur pour les essais cliniques de produits thérapeutiques, la commission d'éthique dispose de 30 jours à compter de la confirmation de réception des documents requis répondant à toutes les exigences formelles, pour rendre sa décision (*al. 2*). Ce délai reste inchangé, que la décision soit prise selon la procédure ordinaire, simplifiée ou par décision présidentielle (cf. art. 5–7 Org-LRH). Lorsque le dossier est incomplet au sens de l'*al. 1*, le début du délai de réponse est donc reporté jusqu'à la réception des documents manquants. Si la commission d'éthique conclut, alors que le délai a commencé à courir, que d'autres informations sont nécessaires, ce délai est suspendu conformément à l'*al. 3* jusqu'à réception de ces documents (*clock-stop*). La responsabilité de la présentation de ces documents incombe au requérant, puisque l'envoi des documents peut prendre un certain temps selon les circonstances ; cette situation ne peut pas avoir pour effet de réduire le délai de décision de la commission d'éthique.

Selon l'*al. 4*, la commission d'éthique compétente doit communiquer sa décision à l'institut lorsque ce dernier doit accorder une autorisation pour l'essai clinique concerné (catégories B et C).

2.2.10 Essais cliniques multicentriques (art. 27)

Les essais cliniques multicentriques au sens de l'art. 47, al. 2 et 3, LRH prévoient la participation d'un investigateur coordinateur et d'investigateurs locaux actifs sur les différents lieux de réalisation. Du côté des autorités, il y a lieu de distinguer la commission directrice, qui dirige la procédure et rend la décision d'autorisation, et les commissions d'éthique participant au projet, qui ont en charge les autres lieux de réalisation et qui ne vérifient que les aspects locaux du projet de recherche.

Conformément à l'*al. 1*, c'est l'investigateur coordinateur qui dépose la demande auprès de la commission directrice. L'*al. 2* définit la fonction de l'investigateur coordinateur. Pour des considérations d'efficacité, il est également possible ici que le promoteur assume la fonction de requérant, comme c'est le cas pour les études cliniques mono centriques. Généralement, et en particulier lorsqu'il s'agit de planifier et gérer des essais cliniques multicentriques, c'est le promoteur (p. ex., une entreprise pharmaceutique ou une institution de recherche active dans un domaine spécifique), plutôt que l'investigateur coordinateur, qui dispose des ressources de gestion (administrative) de l'étude. Les responsabilités et la procédure sont ainsi régies par l'art. 24, al. 3.

Dès que la commission directrice a soumis les éléments (éventuellement complétés) du dossier à une analyse préliminaire et les a estimés conformes (cf. art. 26, al. 1), dans un délai de 7 jours en vertu de l'*al. 3*, l'investigateur coordinateur, conformément à l'*al. 4* et à la demande de la commission directrice, les transmet aux commissions d'éthique responsables pour les autres lieux de réalisation. L'annexe 3, ch. 4, énumèrent la liste des éléments à joindre à la demande. Ces commissions d'éthique concernées doivent alors entreprendre la vérification des spécificités locales dans un délai de 15 jours par le biais d'une procédure présidentielle (cf. art. 7, al. 1, let. c, Org LRH) et adresser leur réponse à la commission directrice.

Le délai de décision pour les essais cliniques multicentriques est de 45 jours (*al. 5*) à compter de la confirmation de réception de la demande satisfaisant aux exigences de forme. Par ailleurs, l'art. 26 s'applique par analogie. La commission directrice est en outre tenue de communiquer sa décision aux commissions d'éthique concernées

ainsi qu'à l'institut (pour les essais cliniques des catégories B et C).

2.2.11 Procédure applicable aux essais de sources de radiations (art. 28)

L'objet de la présente disposition sont les *examens auxiliaires de l'étude* avec des sources de radiation (p. ex., radiographie, scanographie, produits radiopharmaceutiques pour les examens PET). En revanche, lorsque *l'effet d'une source de radiation* est étudié, il s'agit, le cas échéant, d'un essai clinique de produits thérapeutiques susceptibles d'émettre des rayonnements ionisants. Ce cas de figure est régi par l'art. 36.

Conformément à l'al. 1, la vérification des procédures d'examen avec des sources de radiation est en principe effectuée selon les dispositions générales des art. 24—27 et 29. Dans ce cas, l'investigateur doit, en outre, soumettre les documents conformément à l'annexe 3, ch. 5, afin de permettre à la commission d'éthique d'évaluer de manière finale la conformité à la législation sur la radioprotection ainsi que l'estimation de la dose (cf. art. 25, let. k). L'OFSP émet des recommandations à cet égard. La limite de dose à respecter est définie par l'art. 28 de la législation sur la radioprotection (cf. ch. 2.6.6), le délai de la procédure par l'art. 26.

Dans certaines circonstances, l'évaluation de la conformité à la législation sur la radioprotection ainsi que l'estimation de la dose s'avère complexe. Dans ces cas de figure, comme visé à l'al. 2 et 3, il est nécessaire de demander une prise de position de l'OFSP (division Radioprotection) pour le compte de la commission d'éthique. La prise de position de l'OFSP est obligatoire lorsque l'essai utilise un produit radiopharmaceutique non autorisé en Suisse ou une autre source radioactive scellée ou non scellée, la dose effective faisant l'objet de l'étude étant supérieure à 5 mSv par personne et par an compte tenu du facteur d'incertitude. Il en va de même pour un produit radiopharmaceutique, certes autorisé en Suisse mais utilisé d'une autre manière que dans un examen de routine de médecine nucléaire. Dans tous les autres cas, une prise de position complémentaire de l'OFSP n'est pas nécessaire. Cela vaut en particulier pour les examens radiographiques et les scanographies.

Lorsque les conditions préalables à une prise de position de l'OFSP sont remplies, l'investigateur lui fournit les documents selon l'annexe 3, ch. 6 (al. 2). Il les fournit également à la commission d'éthique responsable afin de garantir la coordination de la décision globale sur l'essai clinique. L'OFSP communique à la commission d'éthique son avis sur le respect de la législation en matière de radioprotection ainsi que sur l'évaluation de la dose. La commission d'éthique accorde l'autorisation si les exigences de l'art. 25 sont respectées et si l'OFSP n'oppose pas d'objections à l'essai clinique (al. 4).

Étant donné le temps nécessaire pour une prise de position de l'OFSP, l'al. 5 prévoit un délai de 45 jours pour rendre la décision. En cas de modification essentielle concernant un essai utilisant une source radioactive scellée ou non scellée, au sens de l'al. 2, l'art. 29 s'applique par analogie. Le rapport sur les examens impliquant des sources de radiations est régi par l'art. 44.

2.2.12 Modifications (art. 29)

En application de l'art. 45, al. 3, LRH, la présente disposition vise les modifications apportées à un essai déjà autorisé (*amendments*) et qui nécessitent elles-mêmes une autorisation. Conformément à la pratique internationale et à l'al. 1, toute modification essentielle doit être soumise à la commission d'éthique pour autorisation

avant la réalisation de l'essai clinique. L'*al.* 3 recense les critères rendant une modification essentielle. Les exemples cités résultent de la réflexion selon laquelle ces modifications pourraient avoir un effet sur la sécurité, la santé ou les droits des personnes participant au projet, influencer notablement sur les exigences scientifiques de l'essai ou changer les responsabilités ou les spécificités locales, rendant ainsi indispensable une nouvelle vérification par la commission d'éthique.

Selon l'*al.* 2, l'investigateur ne doit soumettre à la commission d'éthique que les éléments du dossier au sens de l'annexe 3 qui sont concernés par la modification. Pour que la commission d'éthique puisse comprendre la motivation de la modification, il y a lieu d'en communiquer également les raisons de manière plausible. Bien souvent, la vérification peut s'effectuer dans le cadre d'une procédure simplifiée (cf. art. 6 Org LRH). Ce n'est qu'au cas où la modification susciterait des questions fondamentales que la procédure ordinaire est prévue ; le délai pour rendre la décision est alors dans tous les cas de 30 jours en vertu de l'*al.* 4.

La réalisation de l'essai clinique dans un lieu de réalisation supplémentaire (cf. al. 3 let. c) relevant du domaine de compétence d'une autre commission d'éthique a pour conséquence, conformément à l'*al.* 5, que celle-ci doit être impliquée au sens de l'art. 28, al. 4 et 5.

Conformément à l'*al.* 6, les modifications de moindre ampleur sont à communiquer collectivement à la commission d'éthique dans le cadre d'un rapport annuel sur la sécurité. La commission d'éthique a alors toute latitude pour étudier ces modifications de plus près.

2.2.13 Exception au régime de l'autorisation (art. 30)

De manière générale, les essais cliniques de médicaments sont soumis au régime de l'autorisation en vertu de l'art. 54, al. 1, de la LPT^h. Conformément à la présente disposition, les essais cliniques de catégorie A ne doivent pas recevoir l'autorisation de l'Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic) avant leur mise en œuvre. En cela, le Conseil fédéral fait usage de la compétence que lui accorde l'art. 54, al. 3, let. a, LPT^h, qui lui permet d'exempter certains essais de l'obligation d'autorisation par Swissmedic. L'absence d'obligation d'autorisation ne touche pas seulement les essais cliniques de médicaments qui sont administrés conformément aux conditions d'utilisation autorisées ou aux informations professionnelles (cf. art. 54, al. 2, let. a, LPT^h), mais aussi les essais qui ne s'écartent que de manière minimale des spécifications de l'information professionnelle ou dont l'utilisation est considérée comme standard (cf. également les commentaires relatifs à l'art. 19, al. 1, let. b et c).

2.2.14 Demande (art. 31)

Comme auparavant, le promoteur est partie à la procédure face à l'institut. La liste des éléments de dossiers requis en vertu de l'*al.* 1 ou de l'*annexe 4* s'inspire, d'une part, de la liste des critères de vérification cités et, d'autre part des classifications en catégories. Pour l'*al.* 2, les informations relatives à l'art. 28, al. 2, s'appliquent par analogie.

2.2.15 Domaines de vérification (art. 32)

Conformément à l'art. 54, al. 4, LPT_h, la présente disposition énumère de façon détaillée les domaines que l'institut vérifie. Les critères cités à l'*al. 1* pour les essais cliniques de médicaments comportent, outre des aspects formels (caractère complet de la demande et classification dans une catégorie) tous les aspects liés à la sécurité du produit (y compris l'évaluation et la gestion du risque) ainsi que la fabrication des substances soumises à l'essai. L'*al. 2* concerne les essais cliniques de médicaments susceptibles d'émettre des rayonnements ionisants et pour lesquels, conformément à l'art. 36, al. 2, il n'est pas prévu de demander une prise de position de l'OFSP sur la conformité à la législation sur la radioprotection (catégorie B). Enfin, pour les essais cliniques de dispositifs médicaux, faute de pouvoir les décrire de manière plus précise, l'*al. 3* renvoie vers les dispositions légales applicables (art. 54, al. 4, let. b, LPT_h).

2.2.16 Procédure et délais (art. 33)

Le déroulement et la détermination des délais de la procédure d'autorisation auprès de Swissmedic et des commissions d'éthique sont dans une large mesure identiques. Les commentaires relatifs à l'art. 26 s'appliquent donc par analogie. En revanche, dans deux cas exceptionnels précisément décrits, l'institut a la possibilité, en vertu de l'al. 3, de prolonger ce délai de 30 jours de 30 jours supplémentaires. Il s'agit d'essais où le produit thérapeutique est utilisé pour la première fois sur des personnes (*first in man studies*), ce qui requiert une vérification particulièrement approfondie du produit, prenant par conséquent beaucoup de temps, le cas échéant en impliquant des experts externes ; la même disposition s'applique si le médicament est fabriqué selon un procédé jusque-là inconnu.

2.2.17 Modifications (art. 34)

Sur la base de l'art. 54, al. 6, LPT_h, les modifications essentielles visées à l'*al. 1* sont soumises à une obligation d'autorisation et doivent être autorisées par l'institut avant leur mise en œuvre. Les modifications qui requièrent la prise de mesures de sécurité ou de protection immédiates et qui doivent être annoncées conformément à l'art. 37, sont exemptées de cette obligation. L'*al. 3* présente des exemples de modifications qui donnent lieu à une nouvelle obligation d'autorisation. La procédure visée aux *al. 2* et *4* est analogue à celle qui doit être passée devant la commission d'éthique, ce qui explique la référence aux dispositions correspondantes de l'art. 29.

Les modifications qui ne concernent pas la sécurité des médicaments, mais qui entraînent une modification des documents à présenter à l'institut, doivent être simplement signalées à l'institut conformément à l'*al. 5*. Ainsi, celui-ci est à la fois informé et en mesure de procéder à des enquêtes supplémentaires.

2.2.18 Essais cliniques de thérapie génique et essais cliniques avec des organismes génétiquement modifiés ou pathogènes (art. 35)

La présente disposition régit les exigences et la procédure applicables en plus de ce qui est prévu à la section 3 pour les essais cliniques de thérapie génique ainsi qu'avec des organismes génétiquement modifiés ou pathogènes au sens de l'art. 22, al. 1. Ce texte ne prévoit aucune modification par rapport aux règles en vigueur

(cf. art. 16, let. f, OClin²⁵) en ce qui concerne les éléments de dossier (*al. 1*), les exigences matérielles (*al. 3 et 4*), la participation d'autres autorités spécialisées (Commission fédérale pour la sécurité biologique [CFSB], l'Office fédéral de l'environnement [OFEV] et l'OFSP ; *al. 2*), l'obligation d'information aux cantons (*al. 5*), la durée de validité de l'autorisation (*al. 6*) et les compétences en matière de directives (*al. 7*). En revanche, dans l'*al. 5*, le délai de prise de décision est limité à 60 jours en application de l'art. 45, al. 2, LRH (au lieu de 90 jours auparavant). Cependant, l'institut doit rendre sa décision dans un délai de 30 jours suivant la confirmation de la réception des documents conformes aux exigences de forme sur les modifications essentielles d'un essai clinique autorisé au sens de l'art. 34 ainsi que sur les autres essais cliniques devant faire l'objet d'une autorisation par l'institut.

2.2.19 Essais cliniques de produits thérapeutiques susceptibles d'émettre des rayonnements ionisants (art. 36)

L'art. 36 régit la procédure d'évaluation auprès de l'institut pour les essais cliniques de produits thérapeutiques susceptibles d'émettre des rayonnements ionisants et classés dans les catégories B ou C. Pour les essais de catégorie A, c'est la commission d'éthique compétente qui est responsable (cf. art. 30 et 25, let. j). La disposition s'applique aux essais cliniques étudiant les effets des rayonnements ionisants émis (p. ex., examen des propriétés d'un nouveau produit radiopharmaceutique ou de la sécurité d'un nouveau scanner). En revanche, si les rayonnements ionisants sont utilisés comme une mesure auxiliaire (p. ex., radiographie ou scanographie utilisées pour le suivi de l'évolution dans le cadre d'un essai clinique sur un nouvel agent chimiothérapeutique), il s'agit d'un examen avec une source de rayonnement, pour laquelle l'autorisation est accordée conformément à l'art. 28.

La classification des essais cliniques de produits thérapeutiques susceptibles d'émettre des rayonnements ionisants est effectuée en vertu des règles générales figurant aux art. 19 et 20.

L'*al. 1* fait référence aux documents à déposer en plus des documents relatifs aux essais cliniques de médicaments ou de dispositifs médicaux. Ceux-ci sont nécessaires à l'évaluation des aspects liés à la radioprotection.

Si l'essai clinique est classé dans la catégorie C, l'institut doit solliciter l'avis de l'OFSP (division radioprotection) avant d'octroyer une autorisation (*al. 2*). L'OFSP vérifie la conformité à la législation sur la radioprotection ainsi que l'estimation de la dose. Cette mesure s'avère nécessaire étant donné que les produits thérapeutiques de cette catégorie ne sont pas autorisés et que, par conséquent, l'évaluation des aspects cités est particulièrement complexe. L'octroi de l'autorisation par l'institut pré suppose donc que, d'une part, les conditions générales visées à l'art. 32 soient remplies et, d'autre part, que l'OFSP n'ait pas d'objection à formuler concernant la législation sur la radioprotection ainsi que l'estimation de la dose (*al. 3*). Les limites de dose à respecter sont régies par l'art. 28 ORaP (cf. ch. 2.6.6).

Pour les essais cliniques de produits thérapeutiques susceptibles d'émettre des rayonnements ionisants et qui sont classés dans la catégorie B, l'institut vérifie de manière finale la conformité à la législation sur la radioprotection ainsi que l'estimation de la dose (art. 32 al. 2). Si, dans des cas particuliers, une expertise approfondie est requise (p. ex., calcul de la dose modifié en raison d'un nouveau mode d'administration), rien ne s'oppose, dans la présente disposition, à une implication de la division spécialisée de l'OFSP.

²⁵

Le délai fixé pour les essais cliniques de produits thérapeutiques émettant des rayonnements ionisants de la catégorie C est de 60 jours après la confirmation de la réception des documents satisfaisant les exigences de forme, car l'institut doit solliciter l'avis de l'OFSP (*al.* 4). Pour les essais cliniques de catégorie B, le délai est de 30 jours (art. 33).

L'*al.* 5 régit la transmission d'annonces et du rapport final à l'OFSP en cas d'essai de catégorie C. Ces documents doivent être envoyés à l'institut par le promoteur sur la base des dispositions de la section 5. L'obligation de transmission à l'OFSP ne s'applique qu'à la catégorie C, l'OFSP ne prenant pas position sur les essais cliniques des catégories A et B. Le rapport final contient toutes les informations pertinentes en termes de radioprotection et, en principe, une évaluation rétrospective de la dose reçue par les personnes participantes. Toutefois, l'OFSP peut prévoir, à la demande de l'investigateur, d'autres exceptions à l'obligation d'établir un rapport, en particulier si des données suffisantes d'autres sources sont disponibles sur l'évaluation de la dose.

2.2.20 Annonce des mesures de sécurité et de protection (art. 37)

L'art. 15, al. 2, LRH stipule que si des événements nouveaux propres à compromettre la sécurité ou la santé des personnes participant au projet de recherche ou susceptibles d'entraîner un déséquilibre entre les risques et les contraintes, d'une part, et l'utilité du projet, d'autre part, se produisent pendant l'essai, toutes les mesures nécessaires à la protection des participants doivent être prises sans délai.

L'*al.* 1 régit l'obligation d'annoncer les circonstances qui touchent à la sécurité ainsi que les mesures de sécurité et de protection concernées que l'investigateur doit prendre à l'égard de la commission d'éthique. Il s'agit ici des mesures immédiates devant être prises pour garantir la sécurité des personnes participantes. Les circonstances pouvant conduire à la prise de telles mesures sont, p. ex., la contamination de produits, un étiquetage erroné des produits, une efficacité insuffisante, voire des effets négatifs du produit étudié, qui peuvent être révélés par une analyse intermédiaire. En revanche, les annonces individuelles d'événements ne nécessitant pas de mesures relèvent de l'obligation d'annonce générale (art. 39–42).

Le délai pour communiquer les événements ayant trait à la sécurité et de mesures de projection prises dans le cas d'essais cliniques de dispositifs médicaux s'inspire de la directive de l'Union européenne (90/385/CEE du 20 juin 1990²⁶). Celle-ci impose, contrairement aux essais cliniques de médicaments, un délai qui n'est pas de sept, mais de deux jours (*al.* 2).

Le promoteur est l'interlocuteur de l'institut pour les essais cliniques. Il est soumis aux mêmes obligations d'annonce à l'égard de l'Institut suisse des produits thérapeutiques que l'investigateur à l'égard de la commission d'éthique. Cette obligation est destinée à assurer que la commission d'éthique ne soit pas la seule instance à être avertie des événements liés à la sécurité et des mesures de protection prises, mais que l'institut soit averti également (*al.* 3).

2.2.21 Annonce et rapport à la fin, ou en cas d'arrêt ou d'interruption de l'essai clinique (art. 38)

L'*al.* 1 précise l'obligation faite à l'investigateur d'annoncer à la commission d'éthique

²⁶

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1990L0385:20071011:fr:PDF> [16.4.2012].

la fin de l'essai clinique dans les centres suisses. Cela permet à la commission d'éthique de considérer le projet comme clôturé, et de savoir qu'elle ne doit plus attendre d'autres annonces que le rapport final. L'essai clinique est réputé clôturé après le dernier rendez-vous d'examen (*follow up visit*) de la dernière personne participant au projet (*last patient - last visit*) ou encore après la fin de la collecte de données, qui peut également avoir lieu par le biais d'un entretien téléphonique et ne s'accompagne pas nécessairement d'un rendez-vous au centre d'essai. Si l'on doit s'écarter de la règle du « *last patient - last visit* », le protocole doit définir à partir de quand l'étude est réputée clôturée et toutes les données peuvent être utilisées pour l'évaluation.

Conformément aux directives internationales (cf. ch. 4.12 des lignes directrices ICH GCP), tout arrêt ou interruption doit être communiqué aux autorités compétentes, en précisant les circonstances. Tout arrêt ou interruption doit faire l'objet d'une annonce au plus tard dans les 15 jours.

Un rapport final doit être déposé auprès de la commission d'éthique au plus tard un an après l'arrêt ou l'interruption de l'essai, sauf en cas de disposition contraire dans le protocole de recherche (*al. 3*).

Il incombe à l'investigateur coordinateur d'annoncer l'interruption ou la clôture de l'essai non seulement à la commission d'éthique directrice mais aussi à toutes les autres commissions d'éthique impliquées (*al. 4*).

Pour les essais cliniques des catégories B et C, les obligations d'annoncer à l'égard de l'institut visées aux *al. 1 à 3* incombent au promoteur (*al. 5*).

2.2.22 Documentation des événements indésirables (*Adverse Events, AE*) survenus au cours d'essais cliniques de médicaments (art. 39)

Puisque, dans les essais cliniques internationaux, il est indispensable de documenter et de communiquer les événements indésirables de manière harmonisée, les dispositions et les définitions y relatives (art. 39 à 42) s'inspirent des directives ICH-GCP dans leur version du 10 juin 1996²⁷ ou des dispositions relatives aux dispositifs médicaux. Les art. 39 à 41 régissent l'obligation de documentation et d'annoncer relative aux essais cliniques de médicaments, tandis que l'art. 42 réglemente l'obligation d'annoncer relative aux essais cliniques de dispositifs médicaux.

En vertu des directives ICH-GCP, l'on entend par événement indésirable (*Adverse Event, AE*), tout résultat clinique qui concerne une personne participant à l'essai clinique et qui n'est pas désiré, quel que soit son degré de causalité par rapport au principe actif étudié. Il s'agit de résultats qui ne demandent aucun traitement, ou tout au plus ambulatoire. Les événements indésirables ne doivent pas être obligatoirement annoncés aux autorités s'ils ne sont pas considérés comme graves (cf. art. 40 et 41) ; pour les essais de la catégorie C, ils doivent cependant nécessairement être documentés (*al. 1*). Il convient dans cette optique d'utiliser des outils de documentation standardisés. En règle générale, surtout dans le cas de médicaments qui ne sont pas encore autorisés, les événements indésirables isolés ne sont pas considérés comme imputables au médicament soumis à l'essai. Souvent, c'est seulement après plusieurs résultats identiques, documentés et intégrés à la statistique, qu'un lien avec le médicament est établi. C'est pour cette raison qu'il est indispensable de documenter les événements indésirables survenus lors d'essais cliniques de la catégorie C. En revanche, l'allègement relatif à l'obligation de documentation pour les essais cli-

²⁷ http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf [29.7.2013].

niques de la catégorie B (*al. 2*) et sa suppression totale pour les essais cliniques de catégorie A (*al. 3*) semblent adéquats, puisque dans ces catégories, il s'agit d'essais de médicaments autorisés pour lesquels les réactions aux principes actifs sont amplement connues.

Dans le cas d'essais de catégorie B, il n'y a aucune obligation générale de documenter des événements indésirables. Dans certains cas, la commission d'éthique peut toutefois demander une telle documentation. Celle-ci peut également être prévue dans le protocole de recherche (*al. 2*).

Al. 4 : La définition des événements indésirables obéit aux définitions existantes et à celles de l'ICH-GCP, appliquées au plan international de (version du 10 juin 1996 ; cf. annexe 1).

2.2.23 Evènements indésirables graves (*Serious Adverse Events, SAE*) survenus au cours d'essais cliniques de médicaments (art. 40)

L'*al. 4* renvoie aux définitions usuelles des événements indésirables graves, élaborées par l'ICH-GCP (version du 10 juin 1996 ; cf. annexe 1). Dans ce document, l'événement indésirable grave est décrit, comme tout événement qui se produit chez un patient au cours de l'essai clinique et qui entraîne, indépendamment de toute relation de causalité avec le principe actif étudié, un risque pour la santé du patient, qui met sa vie en danger, qui entraîne une hospitalisation ou une prolongation d'un séjour à l'hôpital, ou qui entraîne une anomalie ou une malformation congénitales. L'obligation de documenter et d'annoncer (*al. 1*) les événements indésirables graves par l'investigateur à l'égard du promoteur s'applique indépendamment de la catégorie de l'essai clinique. A l'égard de la commission d'éthique, l'obligation d'annoncer ne concerne que les événements entraînant le décès pour les essais de toutes les catégories (*al. 2*). Ici aussi, dans certains cas concrets isolés, des exceptions peuvent être prévues, par exemple, lorsque le décès de la personne participant au projet est définie comme issue probable (*outcome*).

2.2.24 Suspicion d'effets indésirables graves inattendus du médicament (*Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR*) au cours d'un essai clinique de médicaments (art. 41)

L'obligation de documenter et d'annoncer qui est applicable en cas de soupçon de réactions graves, inattendues et indésirables vaut pour les essais cliniques de toutes les catégories, puisqu'il s'agit en l'occurrence d'effets secondaires inconnus et nouveaux du médicament étudié (*al. 1*). L'investigateur doit notifier ce type d'événement au promoteur dans les 24 heures suivant la constatation (cf. ch. 4.3. de la communication de la commission européenne 2001/C 172/01²⁸). L'événement doit être annoncé et documenté sous forme standardisée.

La commission d'éthique compétente ou l'Institut suisse des produits thérapeutiques ne sont informé que des SUSAR qui surviennent en Suisse. Ceux qui surviennent à l'étranger ne sont pas communiqués aux autorités individuellement ; en revanche, ils figurent dans l'*Annual Safety Report* à déposer annuellement (cf. art. 43). Les délais d'annonce prévus à l'*al. 3* s'inspirent également de la directive européenne (cf. le ch. 4.3 de la communication de la commission européenne 2001/C 172/01).

²⁸

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2011:172:FULL:DE:PDF> [6.8.2013].

Al. 4 : Lors d'essais cliniques des catégories B et C, les annonces doivent, selon l'*al. 2*, être envoyées en plus à l'institut ; en cas d'essai de catégorie A, cette obligation est soumise à la loi du 15 décembre 2000²⁹ sur la pharmacovigilance (art. 59), le promoteur étant responsable de l'annonce. Pour les essais cliniques de catégorie C portant sur des produits thérapeutiques susceptibles d'émettre des rayonnements ionisants, le promoteur transmet également une annonce de SUSAR à l'institut, qui la transmet ensuite à l'OFSP (cf. art. 36, al. 5, let. b).

L'*al. 5* renvoie à la définition usuelle de l'ICH-GCP (version du 10 juin 1996 ; cf. annexe 1), dans laquelle la définition d'un SUSAR se compose de deux notions. D'une part, un effet indésirable grave d'un médicament est défini comme suit : un événement médical indésirable, qui, indépendamment de la dose, provoque le décès, engage le pronostic vital, nécessite un traitement avec hospitalisation du participant à l'essai ou une prolongation de l'hospitalisation, génère des dommages durables ou significatifs ou des handicaps, une anomalie ou une malformation congénitales. Le deuxième terme est défini comme un effet indésirable non prévisible sous cette forme et avec cette gravité à partir de l'information sur le produit disponible. En complément, on peut, là aussi, se référer à la communication de la commission européenne 2001/C 172/01).

2.2.25 Événements indésirables graves (*Serious Adverse Events, SAE*) survenus au cours d'essais cliniques de dispositifs médicaux (art. 42)

L'*al. 1* stipule que l'investigateur communique dans les sept jours à la commission d'éthique les événements indésirables graves survenant au cours d'essais cliniques de dispositifs médicaux, dès lors que l'on suspecte, soit que l'événement est imputable au produit soumis à l'essai, soit qu'il est dû à une intervention effectuée au cours de l'essai. Dans les essais portant sur des dispositifs médicaux, ceux-ci ne sont pas les seuls à pouvoir déclencher une réaction. La bonne mise en œuvre de la technique opératoire, par exemple, joue un rôle important. Dès lors, toute suspicion de lien entre l'événement et l'intervention doit également faire l'objet d'une annonce.

La commission d'éthique doit uniquement être informée des événements de catégorie C survenus en Suisse tandis que l'institut doit être mise au courant dans tous les cas, qu'ils soient survenus en Suisse ou à l'étranger. Les événements graves indésirables de la catégorie A ne doivent pas être annoncés aux commissions d'éthique ; en revanche, conformément à l'art. 15 de l'ordonnance du 17 octobre 2001 sur les dispositifs médicaux³⁰, ils doivent être annoncés à Swissmedic. En ce qui concerne la définition des événements indésirables, l'*al. 4* renvoie à la définition correspondante des Guidelines on Medical Devices (MEDEV 2.7/3) de décembre 2010³¹. Les obligations d'annoncer selon l'*al. 1* incombent au promoteur à l'égard de l'institut (*al. 3*).

Pour les essais cliniques de catégorie C portant sur des dispositifs médicaux susceptibles d'émettre des rayonnements ionisants, le promoteur transmet également une annonce de SAE à l'institut, qui la transmet ensuite à l'OFSP (cf. art. 36, al. 5, let. b).

²⁹

RS 812.21

³⁰

RS 812.213

³¹

http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/meddev/2_7_3_en.pdf [6.8.2013].

2.2.26 Rapport sur la sécurité des personnes participant au projet de recherche (art. 43)

L'investigateur est tenu de soumettre une fois par an à la commission d'éthique compétente, dans un rapport annuel (*Annual Safety Report*), la liste des événements survenus pendant l'essai clinique de médicaments ou de dispositifs médicaux, ainsi que leur gravité et leur relation causale à l'égard du produit thérapeutique étudié (*al. 1*). Sont à intégrer dans ce rapport les événements soumis non pas à une obligation d'annonce mais à une obligation de documentation (cf. ch. 8 de la communication de la commission européenne 2001/C 172/01).

L'*al. 2* stipule que les événements survenus à l'étranger dans le cadre d'essais suivant le même protocole de recherche sont également à mentionner dans le rapport.

Le promoteur doit communiquer ce rapport annuel à l'institut au même titre qu'à la commission d'éthique compétente (*al. 3*).

2.2.27 Rapport sur les examens à l'aide de sources de radiations (art. 44)

L'investigateur transmet à l'OFSP, dans un délai d'une année à compter de la fin ou de l'arrêt de l'essai clinique qui comporte des examens à l'aide de sources radioactives scellées ou non scellées (en particulier les examens avec des produits radiopharmaceutiques) un rapport contenant toutes les indications pertinentes sur la radioprotection, en particulier, l'estimation a posteriori de la dose à laquelle ont été exposées les personnes ayant participé à l'essai clinique (*al. 1*). Cette obligation s'applique, que l'OFSP ait pris position ou non conformément à l'art. 28. Toutefois, l'OFSP peut prévoir, à la demande de l'investigateur, d'autres exceptions à l'obligation d'établir un rapport, en particulier, si des données suffisantes sur l'évaluation de la dose sont disponibles dans d'autres sources (*al. 3*). Les examens de routine de médecine nucléaire avec des produits radiopharmaceutiques autorisés sont en principe exemptés de l'obligation d'établir un rapport (*al. 2*).

Ne sont pas concernés par la présente disposition les examens avec des appareils de radiographie ou un scanner, puisqu'il ne s'agit pas de sources radioactives scellées ou non scellées.

Le rapport sur les essais cliniques de produits thérapeutiques susceptibles d'émettre des rayonnements ionisants est rédigé sur la base de l'art. 36, al. 5. Pour faire la distinction entre ce type d'essais et ceux visés par la présente disposition, à savoir les essais à l'aide de sources de radiation, on se référera aux explications de l'art. 28.

2.2.28 Obligation de conservation (art. 45)

Pour permettre de classer par type de cause et de traiter à la fin de l'essai clinique d'éventuelles maladies touchant des personnes participant au projet, les responsables d'un essai clinique sont soumis à une obligation de conserver les produits thérapeutiques utilisés pendant l'essai ainsi que les données relatives à l'essai. Ainsi, le promoteur est tenu de conserver toutes les données collectées ou générées au cours de l'essai clinique jusqu'à la date de péremption du dernier lot livré du médicament testé ou du dernier dispositif médical fabriqué, et ce indépendamment de la catégorie, pendant au moins dix ans à compter de la fin ou de l'arrêt de l'essai clinique, quinze ans dans le cas de dispositifs médicaux implantables (*al. 1*). L'investigateur doit archiver conformément à l'*al. 2* les données originales générées sur le lieu de réalisation de l'essai. En ce qui concerne l'archivage des données

d'essais cliniques de sang ou de produits sanguins, l'*al.* 3 renvoie à l'art. 40, al. 1, de la loi sur les produits thérapeutiques (LPT_h).

2.2.29 Inspections effectuées par l'institut (art. 46)

Conformément à la version révisée de la LRH et à l'art. 54, al. 5, LPT_h, est habilité, à tout moment, à procéder ou à faire procéder à des inspections chez les promoteurs et les instituts de recherche, de même que sur les sites de réalisation et les laboratoires pour vérifier que les prescriptions de la LPT_h et la LRH sont bien respectées ; l'*al.* 1 concrétise cette compétence de manière déclaratoire. De plus, l'institut peut en vertu de l'art. 60, al. 4, LPT_h, mandater les inspecteurs de l'autorité cantonale pour mener l'inspection.

L'institut peut à cette occasion consulter l'ensemble des documents et des données relatives à l'essai clinique. Il informe les autorités cantonales, et notamment la commission d'éthique compétente ; elles peuvent prendre part à l'inspection (*al.* 2). L'institut peut effectuer les inspections indépendamment de la catégorie de l'essai clinique. Dans le cas d'une étude de catégorie A, c'est par le biais de l'enregistrement légal dans le registre que l'Institut obtient l'information relative à l'exécution d'un essai clinique. Pour permettre de contrôler le respect de la législation relative aux produits thérapeutiques et à la recherche sur l'être humain (cf. art. 54, al. 4, LRH), les éléments à inspecter pour les essais cliniques peuvent porter sur l'ensemble du protocole de recherche ainsi que sur d'autres aspects de la réalisation de la recherche : ils ne se limitent pas aux aspects relatifs à la sécurité du produit autorisé par l'Institut.

Selon l'*al.* 3, les compétences de l'institut sont réglées par l'art. 43 de l'ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments³². Il peut notamment consulter tous les documents et données concernant l'essai clinique.

Dans le cadre d'un essai clinique, il se peut que certains jeux de données se trouvent, p. ex., au siège du promoteur à l'étranger. Dans ce cas, il peut être nécessaire, dans des cas fondés (c'est-à-dire quand les renseignements requis ne peuvent pas être obtenus dans les sites de réalisation de l'essai en Suisse), qu'une inspection ait également lieu à l'étranger. L'*al.* 4 mentionne les bases correspondantes en s'appuyant sur l'art. 42 de l'ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd). L'inspection peut être effectuée aux frais du promoteur à condition que ce dernier en soit avisé à l'avance.

En vertu de l'*al.* 5 ; la commission d'éthique doit être informée des résultats de l'inspection ; ceci inclut les informations sur les mesures correctives proposées par l'inspecteur. Ces informations sont particulièrement importantes puisque la portée de l'inspection s'étend aussi aux aspects de la conformité avec la LRH et, par conséquent, aux domaines de vérifications qui relèvent de la responsabilité des commissions d'éthique.

2.2.30 Mesures administratives prises par l'institut (art. 47)

Notamment sur la base des résultats de l'inspection, l'institut doit pouvoir prendre les mesures adéquates pour imposer le respect des prescriptions légales. Ainsi, pour des motifs de sécurité, l'institut peut suspendre des essais cliniques déjà autorisés, ou les interrompre en révoquant cette autorisation, ou encore en soumettre la pour-

³²

suite à des mesures indispensables à la santé des personnes participant au projet. Pour cela, il faut notamment que la sécurité ou la santé des personnes participant à l'essai clinique soient mises en danger, par exemple, à cause de défauts relatifs à la sécurité des produits ou à leur fabrication (*let. a*). L'institut doit être informé des circonstances qui rendent indispensable la prise de mesures par le biais de l'obligation d'annoncer certains événements visée aux art. 38–44 ou par des informations révélées lors d'une inspection (art. 46).

Ces mêmes mesures peuvent être ordonnées si la qualité des données collectées est considérée comme insuffisante, par exemple, pendant l'inspection (*let. b*) ou que l'essai ne s'est pas déroulé d'une manière conforme aux éléments du dossier (*let. c*) autorisé par l'institut lui-même ou la commission d'éthique. Sont notamment considérés comme pertinents par rapport au protocole de recherche les écarts relatifs à la sécurité des participants, mais aussi à celle des données, par exemple, l'omission dans le protocole de recherche de certains examens, ou une administration non conforme de médicaments. De même, le non-respect des obligations d'autorisation et d'annonce vis-à-vis des autorités compétentes peut constituer un motif pour ordonner des mesures administratives (*let. d*). De manière générale, les mesures seront prises selon le principe de la proportionnalité.

2.2.31 Coordination et information (art. 48)

Si les commissions cantonales d'éthique, l'institut ou d'autres autorités cantonales compétentes (médecins ou pharmaciens cantonaux), soit par suite des annonces effectuées (art. 37 à 44), soit dans le cadre d'inspections (art. 46), ont connaissance d'informations nécessitant la prise de mesures de protection des personnes participant à l'essai clinique par l'institut (art. 47) ou la commission d'éthique (art. 48 LRH), ces instances en informeront les autorités compétentes et coordonneront ces mesures conjointement, dans la mesure du possible (*al. 1*). Cela concerne en particulier les mesures ayant trait aussi bien aux aspects de vérification de l'institut qu'à ceux de la commission d'éthique. Si pour des raisons de sécurité, une situation donnée nécessite malgré tout des mesures immédiates, par exemple, lorsque certains devoirs de diligence médicale ont été négligés et que la santé des personnes participant à l'essai en est menacée, l'autorité concernée peut prendre ces mesures immédiatement, sans nécessiter d'accord ou de coordination préalable de la part des différentes autorités. Dans ce cas, les autorités doivent immédiatement échanger les informations relatives aux causes et aux mesures prises (*al. 2*).

2.3 Chapitre 3 : Procédures d'autorisation et d'annonce pour les essais cliniques de transplantation d'organe, de tissus et de cellules d'origine humaine

2.3.1 Classification (art. 49)

Pour classer des essais cliniques de transplantation d'organes, de tissus ou de cellules d'origine humaine, l'on se réfère à la standardisation scientifique de la pratique médicale en matière de transplantation. Pour la classification en catégories, on vérifie que la transplantation soumise à l'essai clinique soit conforme à une ligne directrice rédigée selon des critères de qualité internationalement reconnus (*cf. ch. 2.2.2*). Si

la transplantation de l'essai clinique correspond à un traitement standard selon une telle ligne directrice, il convient d'imputer l'essai à la catégorie A en vertu de l'*al. 1*. Toutefois, si l'investigateur n'est pas en mesure d'apporter la preuve, dans le protocole de recherche, que la transplantation à étudier est considérée comme standard dans une ligne directrice rédigée selon des critères de qualité internationalement reconnus, l'essai correspond à la catégorie C selon l'*al. 2*. En outre, les essais cliniques de transplantation de tissus ou de cellules issus d'embryons ou de fœtus sont généralement considérés comme des essais cliniques de catégorie C (*al. 3*).

2.3.2 Information et coordination lors de la procédure d'autorisation (art. 50)

Les essais cliniques de transplantation – à l'exception des essais de catégorie A – doivent être évalués aussi bien par l'OFSP que par la commission d'éthique responsable. De manière analogue à l'article 24, l'*al. 1* stipule que l'investigateur ou le promoteur peuvent déposer la demande correspondante en même temps et que par conséquent les deux procédures d'autorisation peuvent être menées en parallèle. L'obligation d'information et de coordination relative aux aspects qui concernent à la fois le domaine de vérification des commissions d'éthique (art. 25) et celui de l'OFSP (art. 53) s'applique tant à la commission d'éthique compétente qu'à l'OFSP, en vertu de l'*al. 2*.

2.3.3 Procédure auprès de la commission d'éthique compétente (art. 51)

Selon la législation en vigueur, les dispositions régissant la procédure pour les essais cliniques de produits thérapeutiques s'appliquent aussi, mutatis mutandis, à la vérification d'essais cliniques de transplantation (cf. art. 26 de l'ordonnance sur la transplantation³³). La présente disposition maintient cette pratique.

2.3.4 Exception au régime de l'autorisation (art. 52)

Par analogie à l'art. 30, les essais cliniques de catégorie A ne sont pas soumis au régime de l'autorisation de l'OFSP. L'origine de cette disposition figure dans l'art. 36, al. 1, de la loi sur la transplantation³⁴.

2.3.5 Domaines de vérification (art. 53)

L'activité de vérification de l'OFSP, tout comme celle de l'Institut suisse des produits thérapeutiques, concerne la sécurité des produits, et dans une large mesure celle des organes, tissus et cellules utilisés. Les vérifications portent sur leur origine, sur leur traçabilité ainsi que sur le respect des devoirs de diligence (p. ex., l'obligation de pratiquer des tests) (cf. *let. c* et *d*). La vérification porte aussi sur le respect des prescriptions relatives aux transplantations, notamment en matière d'attribution des organes, ainsi que des autorisations exigées par la loi sur la transplantation (*let. d*).

³³

RS 810.211

³⁴

RS 810.21

2.3.6 Procédure d'autorisation (art. 54)

Cf. les commentaires relatifs aux dispositions identiques visées aux art. 31 et 33.

2.3.7 Modifications (art. 55)

Toute modification essentielle apportée à un essai clinique de transplantation autorisé doit être autorisée par l'OFSP, à l'exception des modifications impliquant des événements immédiats du point de vue de la sécurité ainsi que des mesures de protection (*al. 1*). Les modifications soumises à autorisation se caractérisent d'abord par le fait qu'elles nécessitent une nouvelle évaluation de la sécurité du produit (*al. 3*); du fait des prescriptions particulières relatives à la sécurité des personnes participant à des essais cliniques d'organes, de tissus et de cellules génétiquement modifiés ainsi que de tissus ou de cellules issus d'embryons ou de fœtus, toute modification en la matière doit également être dûment autorisée (*al. 4*). Les autres prescriptions contenues dans cette disposition portent sur les règles analogues relatives aux essais cliniques de produits thérapeutiques (art. 34).

2.3.8 Dispositions particulières relatives aux essais cliniques de transplantation de tissus ou de cellules issus d'embryons ou de fœtus (art. 56)

La législation sur la transplantation contient des dispositions spécifiques relatives à l'usage de tissus et de cellules issus d'embryons ou de fœtus (cf. art. 34 ss et 38 de l'ordonnance sur la transplantation). Outre la détermination des délais dans l'*al. 2*, cette disposition mentionne les renvois correspondants (*al. 1* et 3).

2.3.9 Annonces et rapports (art. 57)

Al. 1 : ne requiert pas d'explication.

Dans le cas d'essais cliniques de transplantation, les personnes concernées doivent respecter, à l'égard de l'OFSP, les obligations qui incombent au promoteur et à l'investigateur en vertu des art. 40 à 44, 46 et 47 (*al. 2*).

Al. 3 : ne requiert pas d'explication.

2.3.10 Inspections de l'OFSP (art. 58)

Dans le cadre d'essais cliniques de transplantation, l'OFSP peut, à tout moment, procéder à des inspections ou, en vertu de l'art. 54 de la loi sur la transplantation, les ordonner chez les promoteurs et les instituts de recherche, de même que sur les sites de réalisation des essais et dans les laboratoires (*al. 1*). Les compétences en matière d'inspection sont conformes aux prescriptions générales de la législation sur la transplantation ; les inspecteurs sont notamment habilités à consulter tous les documents et toutes les données en rapport avec l'essai. (*al. 2*)

2.3.11 Mesures administratives (art. 59)

L'OFSP peut interrompre ou interdire des essais cliniques déjà autorisés ou imposer des charges supplémentaires (*al. 1*) lorsque les conditions fixées pour autoriser la

réalisation de l'essai clinique ne sont notamment plus remplies, que des modifications essentielles ont été pratiquées sans obtenir au préalable l'autorisation de l'OFSP (*let. a*), ou que des découvertes scientifiques ou d'autres informations l'exigent (*let. b*). L'OFSP peut obtenir les informations citées ci-dessus par le biais de l'obligation d'annoncer visée aux art. 38 à 43 ou par le biais des inspections effectuées.

Al. 2 : cf. les commentaires de l'art. 48.

2.4 Chapitre 4 : Autres essais cliniques

2.4.1 Objet (art. 60)

Le chapitre 4 du présent projet concerne les essais cliniques - donc les projets de recherche - où les personnes participant au projet, sur la base d'un protocole de recherche, sont soumises de manière prospective à une intervention liée à la santé (cf. art. 3, let I, LRH) qui ne peut être qualifiée de transplant, ou de dispositif thérapeutique selon les définitions de la loi sur les produits thérapeutiques, ou qui ne constitue pas un essai clinique de transplantation. Font dès lors l'objet de cette réglementation les essais de recherche sur des méthodes ou procédures médicales, ou autrement liés à la santé, qui ont trait à la chirurgie, à la physiothérapie, à l'ergothérapie, ou à d'autres domaines comme des interventions d'ordre psychiatrique ou psychothérapeutique. En font partie, d'une part, toutes les opérations ou procédures manuelles, même lorsqu'elles sont exécutées à l'aide d'instruments, lesquels ne sont toutefois pas l'objet de la recherche (p. ex., des mesures de soins, des techniques opératoires ou de massage). En font également partie les interventions orales telles que les instructions ou les explications, l'exposition volontaire d'une personne à des conditions environnementales naturelles ou artificielles déterminées. C'est le contexte d'utilisation de l'essai clinique qui décide du statut de l'intervention médicale. En l'occurrence, même une activité très quotidienne, comme le fait de prendre des bains de soleil, par exemple, peut devenir une intervention clinique par le fait de son application méthodique à l'occasion de la recherche (p. ex., pour traiter la dépression).

2.4.2 Classification (art. 61)

Les essais cliniques sont répartis en deux catégories, selon les risques et contraintes pour la personne participante. Conformément à l'*al. 1, let. a*, la catégorie A contient les essais dont l'intervention ne comporte que des risques et des contraintes minimaux en vertu de l'art. 2, let. b, pour les personnes participantes. En outre, un essai est imputé à la catégorie A, lorsque l'intervention à étudier est considérée comme standard dans une ligne directrice rédigée selon des critères de qualité internationalement reconnus (cf. ch. 2.2.2) (*let. b.*). Dès lors, en vertu de l'*al. 2*, la catégorie B englobe tous les essais cliniques comportant des interventions associées à des risques et des contraintes supérieurs aux risques et contraintes minimaux, qui ne sont pas considérées comme standard en vertu de l'*al. 1, let. b.*

2.4.3 Dispositions applicables (art. 62)

La procédure visant à autoriser et à annoncer les essais cliniques selon le présent chapitre, ainsi qu'à en établir des rapports, est soumise dans une large mesure aux dispositions contenues dans les articles applicables aux essais cliniques de produits thérapeutiques. La présente norme de renvoi considère donc les dispositions concernées comme applicables par analogie. Les commentaires correspondants doivent également être pris en compte.

2.4.4 Documentation et annonce des événements indésirables graves (art. 63)

Un événement indésirable grave est un événement qui, par son degré de gravité, implique une hospitalisation imprévue, une prolongation d'un séjour en hôpital, un handicap permanent et une invalidité, qui engage le pronostic vital, qui entraîne le décès, une anomalie ou une malformation congénitale (*al. 2*). Cette définition s'appuie sur la définition internationale généralement utilisée pour les essais cliniques de médicaments. Toutefois, contrairement à ce qui figure aux art. 39 à 41, les événements indésirables graves pour lesquels il est impossible d'exclure un lien de causalité avec l'intervention effectuée, doivent être documentés et faire l'objet d'une annonce (*al. 1*).

De manière générale, considérant la multitude et l'extrême hétérogénéité des domaines de spécialité et des interventions réglementés, les obligations d'annonce sont concrètement adaptées aux risques et contraintes associés à chaque essai individuel.

La sécurité des personnes participantes prévalant, l'investigateur et le protocole de recherche peuvent prévoir de documenter et d'annoncer à la commission d'éthique encore d'autres événements. De même, la commission d'éthique peut l'exiger si cela est nécessaire pour la protection des personnes participantes (*al. 3*).

2.5 Chapitre 5 : Enregistrement

2.5.1 Registres admis et données enregistrées (art. 64)

L'enregistrement préalable des essais cliniques ne doit pas seulement servir à informer le grand public sur la recherche clinique en Suisse, mais aussi permettre aux chercheurs de s'informer sur les thèmes et projets actuels de recherche. Ce registre vise à éviter la répétition d'études similaires et les doublons dans la recherche clinique et par conséquent à éviter d'impliquer inutilement des personnes. En outre, l'enregistrement préalable prescrit de tous les essais cliniques permet de suivre leur déroulement, de mieux vérifier la qualité et ainsi d'optimiser l'utilisation des ressources dans la recherche clinique.

Il a été décidé de ne pas créer de registre suisse autonome doté de sa propre banque de données, d'une part, faute d'acceptation politique suffisante pour un nouveau registre en plus des registres internationaux établis et, d'autre part, parce qu'un registre suisse n'aurait de sens que s'il respecte les exigences de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et de l'*International Committee of Medical Journal Editors*

(ICMJE)³⁵ en matière d'enregistrement des essais cliniques (registre primaire) dont les exigences reconnues sont définies par un système d'enregistrement international des essais cliniques, coordonné par l'OMS (International Clinical Trials Registry Platform ou Système d'enregistrement international des essais cliniques ICTRP³⁶). Ces registres primaires sont notamment à leur tour reconnus comme registres d'essais par les publications scientifiques médicales les plus importantes, c.-à-d. celles qui respectent les Exigences uniformes pour les manuscrits de l'ICMJE. Compte tenu de ces exigences élevées imposées aux registres bénéficiant d'une reconnaissance internationale (de l'OMS et de l'ICMJE), la création d'un registre autonome s'avérerait très coûteuse. Cette possibilité, pour les enregistrements, de se référer aux registres utilisés à l'échelle internationale, permet en outre d'éviter le surcoût indésirable qu'imposerait aux chercheurs l'obligation d'un enregistrement supplémentaire de leurs demandes dans un registre suisse.

L'al. 1 détermine qui doit enregistrer quelles données sur les essais cliniques, et dans quel registre. L'obligation d'enregistrement au sens de l'art. 56 LRH doit être remplie par le biais de l'enregistrement des données minimales requises par l'OMS et caractérisant un essai clinique dans un registre existant, international et reconnu par les institutions compétentes (comme l'OMS et l'ICMJE). Afin de permettre la réalisation aussi rapide que possible de modifications ou de la mise à jour des données désignées concrètement, elles figurent dans l'*annexe 5*, qui peut être mise à jour par le DFI (cf. art. 68).

Font partie des registres autorisés par l'art. 56 LRH les registres primaires reconnus par l'OMS (*let. a*) et le registre « *clinicaltrials.gov* » de la bibliothèque médicale nationale des Etats-Unis (*let. b*). Sans être un registre primaire de l'OMS, ce dernier est actuellement le registre d'essais cliniques le plus utilisé et le plus exhaustif, également reconnu par l'ICMJE et il fournit ses données à l'ICTRP, comme tous les registres primaires de l'OMS.

Par ailleurs, dans un souci de respecter l'obligation légale de transparence en matière de recherche clinique et notamment d'intelligibilité pour le grand public suisse intéressé, le promoteur selon *l'al.2* doit enregistrer une sélection de données dans une banque de données complémentaire, dans l'une des langues nationales de la Suisse. Les données à entrer dans cette banque de données sont celles qui intéressent particulièrement le public ciblé, à savoir les personnes qui souffrent d'une maladie faisant l'objet de l'essai clinique. Ainsi, un résumé du protocole de recherche expliquera, p. ex., dans un langage accessible au profane, l'objectif, les raisons et les modalités de réalisation de l'essai clinique. En outre, les informations dans la langue nationale, au sujet de la maladie étudiée, des critères d'inclusion et d'exclusion, ainsi que la liste précise des noms des sites de réalisation aideront les personnes intéressées à trouver et identifier un essai clinique qui leur convienne.

La mise en œuvre de cette obligation complémentaire d'enregistrement ne devrait pas occasionner de coûts supplémentaires pour les chercheurs. Cette banque de données complémentaire est conçue de manière à proposer aux chercheurs (promoteur ou investigateur) une plate-forme électronique qui permet de compléter le formulaire de base de dépôt de la demande à la fois auprès de la commission d'éthique compétente et de l'institut. Après confirmation de l'autorisation, ces dossiers - éventuellement adaptés d'après les modifications demandées par la commission d'éthique - sont publiés en même temps que les données du registre international

³⁵ Toute publication d'essais cliniques dans ces revues requiert un enregistrement préalable des essais cliniques dans ces registres.

³⁶ <http://www.who.int/ictcp> [16.4.2012].

dans lequel l'essai clinique a été enregistré.

Les données pour l'enregistrement seront saisies dans le registre international ainsi que dans la banque de données complémentaire de la Confédération dans la version autorisée par la commission d'éthique compétente (*al.* 3). Cela permet de communiquer de manière transparente et accessible au grand public sous quelle forme l'essai clinique a été autorisé par la commission d'éthique.

2.5.2 Moment de l'enregistrement (art. 65)

L'enregistrement des données dans un registre autorisé doit avoir lieu au plus tard avant la réalisation de l'essai clinique ou avant la prise de mesures apparentes pour le grand public ou pour des personnes potentiellement intéressées, faisant référence à la possibilité de participation à l'essai clinique (*al.* 1). Il faut entendre notamment par-là, la publication d'annonces et d'informations dans des institutions et sur leurs sites Internet, ou d'informations à des patients par des médecins.

Exception faite de ce moment de l'enregistrement, sont préservés par analogie aux dispositions légales applicables au sein de l'Union européenne et aux Etats-Unis, et par souci de compatibilité internationale, les essais cliniques de phase I, sur patients adultes, de médicaments ou de principes actifs, administrés pour la première fois à des personnes et par conséquent encore en première phase de développement clinique (*al.* 2). Contrairement aux normes internationales en vigueur, pour ces essais cliniques de phase I réalisés en Suisse, il a été décidé d'introduire une obligation d'enregistrement a posteriori : celui-ci doit être effectué au plus tard une année après la fin de l'essai conformément à l'art. 64, al. 1 et 2. Cette disposition permet, d'une part, de faire valoir et de protéger les droits légitimes sur la propriété intellectuelle et, d'autre part, de tenir compte de l'intérêt de transparence à l'égard des activités de recherche, particulièrement dans cette phase précoce du développement de médicaments.

Sont exceptés de cette disposition relative aux essais cliniques de phase I les essais cliniques de médicaments sur des enfants et des adolescents : les essais cliniques de phase I de médicaments pour ces groupes de personnes doivent être enregistrés avant le début de l'essai pour éviter, de manière très précoce au cours du développement de nouveaux médicaments, tout doublon et toute répétition d'études portant sur des principes actifs inefficaces voire nocifs dans le développement précoce de nouveaux médicaments, surtout avec des enfants et des adolescents, considérés comme particulièrement vulnérables. Contrairement aux Etats-Unis, dans l'Union européenne il est également obligatoire d'enregistrer des essais cliniques en phase I concernant des médicaments testés sur des enfants et des adolescents.

L'*al.* 3 précise que le promoteur est tenu d'enregistrer les modifications apportées à l'essai clinique autorisé conformément aux dispositions du registre en vertu de l'art. 64, al. 1, ou au moins une fois par année dans le registre et la banque de données complémentaire. Toute actualisation d'un enregistrement relatif à un essai donné peut ainsi être retracée et être consultée comme telle dans le registre.

2.5.3 Responsabilité (art. 66)

Cette disposition précise que malgré l'autorisation des enregistrements par les commissions d'éthique, la responsabilité de l'exactitude et de l'intégralité (et de l'actualité au sens de l'art. 65, al. 3) des données enregistrées incombe intégralement au promoteur. Cette responsabilité lui incombe même lorsqu'il délègue l'obligation

d'enregistrement à l'investigateur.

2.5.4 Portail (art. 67)

L'*al. 1* stipule qu'une page Internet sert de plate-forme d'information au grand public sur les essais cliniques en cours ou achevés en Suisse. Cette page doit être facilement accessible au grand public, sans connaissances particulières. Ce portail représente donc l'interface entre, d'une part, le grand public et, d'autre part, le registre, à savoir la banque de données électronique qui comprend les données des essais cliniques.

Le portail relie les données de la banque complémentaire à celles du registre autorisé (*al. 2, let. a*) et permet ainsi de rechercher les essais cliniques réalisés en Suisse, par la saisie de mots clés dans un ou plusieurs champs de recherche (p. ex., lieu de réalisation, maladie ou traitement soumis à l'essai) (*let. b*). Les essais cliniques ainsi trouvés, qui sont enregistrés dans les registres autorisés (art. 64, al. 1, let. a et b) sont alors présentés sur la page Internet, parallèlement aux données saisies dans la banque de données complémentaires de la Confédération à leur propos. Ainsi, l'utilisateur peut se faire une image claire de l'ensemble des informations disponibles relatives à un essai clinique donné.

Al. 3 : ne requiert pas d'explication.

2.6 Chapitre 6 : Dispositions finales

2.6.1 Mise à jour des annexes (art. 68)

Compte tenu de l'évolution rapide de la recherche, et comme pour d'autres législations relatives à la santé, le Département fédéral de l'intérieur (DFI) est chargé d'adapter et de maintenir à jour les annexes de la présente ordonnance en fonction des développements internationaux ou techniques (le cas échéant en accord avec le Département fédéral de l'économie, de la formation et de la recherche).

2.6.2 Abrogation du droit en vigueur (art. 69)

La législation relative à la recherche sur l'être humain transfère les missions de la Commission d'experts du secret professionnel en matière de recherche médicale aux commissions d'éthique (art. 34 LRH). Dès lors, l'ordonnance du 14 juin 1993³⁷ concernant les autorisations de lever le secret professionnel en matière de recherche médicale peut être abrogée (*ch. 1*) ; les dispositions pertinentes relatives aux commissions d'éthique sont reprises dans les art. 37 et ss ORH.

La présente ordonnance règle de manière détaillée la procédure d'autorisation et d'annonce des essais cliniques de produits thérapeutiques. L'ordonnance d'organisation LRH contient en outre des dispositions relatives à l'organisation des commissions d'éthique. L'ordonnance du 17 octobre 2001³⁸ sur les essais cliniques de produits thérapeutiques peut donc être abrogée.

³⁷ RS 235.154
³⁸ RS 812.214.2

En ce qui concerne la législation sur les épidémies, l'ordonnance du 30 juin 1993 sur des études épidémiologiques visant à collecter des données sur le virus de l'immunodéficience humaine³⁹ règle certains points qui tombent désormais sous le coup de la LRH. Cette ordonnance peut donc également être abrogée sans être remplacée.

2.6.3 Modification du droit en vigueur (art. 70)

Les dispositions modifiant le droit en vigueur sont présentées en annexe 6, étant donné qu'elles représentent plus d'une page.

En termes de contenu, les modifications visent l'adaptation des dispositions d'exécution dans les domaines de la transplantation et de la radioprotection à la nouvelle législation, et notamment des références au domaine des essais cliniques.

Concrètement :

- Les adaptations de l'*ordonnance sur la transplantation* consistent, pour l'essentiel, à supprimer les définitions se trouvant désormais dans l'OCLin (cf. nouvel art. 2 de l'ordonnance sur la transplantation) et les dispositions concernant les essais cliniques d'une manière générale (cf. suppression des art. 27 à 33). Cette ordonnance contient toutefois toujours quelques prescriptions spécifiques à la transplantation de tissus et cellules issus d'embryons ou de fœtus effectuée dans le cadre d'un essai clinique. Quant aux dispositions concernant les essais cliniques impliquant des organes, tissus ou cellules génétiquement modifiés, elles sont supprimées. En effet, il s'agit dans ces cas-là de transplants réglés par les prescriptions sur les essais cliniques de médicaments, de thérapie génique ainsi qu'avec des organismes pathogènes (cf. art. 22 OCLin).
- Dans la mesure où l'OCLin ne s'applique pas aux essais cliniques de xénotransplantation (cf. art. 1, al. 2, OCLin), les modifications de l'*ordonnance sur la xénotransplantation* concernent avant tout l'actualisation des définitions concernées dans le domaine des essais cliniques (cf. nouvel art. 2 de ladite ordonnance), la suppression des articles traitant des exigences en matière d'information et de consentement, désormais réglés dans la LRH (cf. nouveaux art. 4 et 5 de l'ordonnance) ainsi que les nouveaux renvois vers l'OCLin et l'Org LRH (cf. nouvel art. 10 de l'ordonnance).
- L'*art. 28 de l'ordonnance sur la radioprotection* stipule désormais les valeurs limites à respecter pour les projets de recherche avec des sources de rayonnement. L'*al. 1* renvoie de manière générale à l'obligation d'autorisation pour les projets de recherche relevant de l'art. 45 LRH (commission d'éthique) ou pour les essais avec des médicaments relevant de l'art. 54 LPTs (Swissmedic). L'*al. 2* définit les principes à respecter lors du calcul de la dose (facteur d'incertitude, dose totale en cas de procédures combinées PET-scan). D'après l'*al. 3*, pour les projets de recherche sans bénéfices directs à attendre pour les personnes participantes, il ne faut pas dépasser la valeur limite de 5 mSv par an. Aucune valeur limite n'est prescrite pour les projets de recherche associés à des bénéfices pour les personnes participantes. L'*al. 4* prévoit que la valeur limite stipulée à l'*al. 3* peut être augmentée exceptionnellement jusqu'à 20 mSv par an, à condition toutefois que cela soit justifié par des raisons impératives de méthodologie et que l'âge, le potentiel de procréation, l'espérance de vie ou l'état de santé de la personne concernée soient pris en compte. Il s'agit ici, en respectant les paramètres les plus importants, de rendre possibles certains projets de recherche urgents, qui, à défaut, ne pourraient pas être menés. La commission d'éthique responsable décide du

³⁹

respect des conditions précitées, le cas échéant en concertation avec l'OFSP (cf. art. 28, al. 2). Enfin, l'al. 5 stipule, au sens d'un critère d'exclusion, que les personnes ayant déjà participé à un projet de recherche avec des sources de rayonnement sans bénéfices directs à attendre et ayant été soumises à une dose supérieure à 5 mSv par an, ne doivent pas participer à un autre projet de recherche dans les 12 mois qui suivent. La limite a été située à une valeur moyenne de la gamme considérée comme acceptable (1–10 mSv) par l'ICRP⁴⁰ 103 (pour un essai ayant des bénéfices très importants pour la société). Les « examens physiologiques », jusque-là régis par l'art 28 ORaP relèvent désormais de l'art. 19 ORH ou de l'art. 28 OClin.

- L'art. 29 de l'ordonnance sur la radioprotection, qui régissait jusqu'à présent les essais cliniques avec des produits radiopharmaceutiques, est abrogé. Les dispositions correspondantes se trouvent désormais, dans une forme adaptée, dans l'art. 36 OClin.
- L'adaptation de l'ordonnance sur les émoluments perçus dans le domaine de la radioprotection tient compte en particulier de la suppression du ch. 2 de l'annexe, qui concernait l'autorisation désormais abrogée relative aux essais physiologiques et pharmacologiques visée dans l'art. 28 ORaP (ancien droit).

2.6.4 Dispositions transitoires pour les essais cliniques autorisés selon l'ancien droit (art. 71)

D'après l'art. 67, al. 1, de la loi, les autorisations des commissions d'éthique cantonales restent valables jusqu'à l'expiration de la durée d'autorisation pour l'exécution de projets de recherche mis en place avant l'entrée en vigueur de la LRH. Cette situation juridique s'applique aux autorisations accordées par Swissmedic (essais sur des médicaments) ainsi que par l'OFSP (essais de transplantation). En d'autres termes, les traitements commencés sous l'ancien droit peuvent être continués sous le nouveau sans nécessiter une nouvelle procédure d'autorisation ni une adaptation aux prescriptions légales modifiées entre-temps. Il n'est pas non plus autorisé de revenir sur une autorisation accordée en vertu de l'ancien droit en invoquant une modification de la situation juridique, tant que l'état de fait de l'ancien droit n'ait pas changé.

La loi, en revanche, ne stipule pas expressément comment gérer les événements survenant après l'entrée en vigueur du nouveau droit, dans le cadre d'un projet de recherche autorisé selon l'ancien droit. Mentionnons, par exemple, les modifications essentielles, la clôture, l'interruption provisoire ou définitive du projet de recherche, ainsi que les événements indésirables. En complément de la loi, la présente disposition régit donc le droit applicable à de nouveaux états de fait et les procédures à suivre dans ce contexte. A cet égard, la démarche vise, d'une part, à préserver la confiance du titulaire de l'autorisation dans la continuité de l'ordre juridique (sécurité juridique), notamment lorsque des dispositions notables ont déjà été prises. D'autre part, il s'agit de prendre en compte les intérêts des patients en termes de sécurité ainsi que l'intérêt public de la mise en œuvre du nouveau droit.

La présente disposition part du principe que les obligations d'annonce, ainsi que les obligations de rapport et de documentation en cas d'effets indésirables, sont valables également selon le nouveau droit, car, dans ces domaines, on suppose que des dis-

⁴⁰ Annals of the ICRP PUBLICATION 103, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Editor J. VALENTIN, published for The International Commission on Radiological Protection.

positions notables ont été prises (*al.* 3). En revanche, l'autorisation des modifications essentielles d'un essai clinique est régie par le nouveau droit (*al.* 5). Lorsqu'un nouvel état de fait est imputable au titulaire de l'autorisation, l'intérêt de la mise en œuvre du nouveau droit prévaut sur la sécurité juridique. Ainsi, p. ex., un nouvel investisseur devra satisfaire les conditions matérielles décrites dans l'art. 6.

La procédure d'autorisation des modifications substantielles est également régie par le nouveau droit. Cependant, comme la responsabilité des autorités qui délivrent l'autorisation, selon le nouveau droit, dépend de la classification de l'essai clinique, mais que, selon l'ancien droit, il n'existait aucune classification contraignante des essais cliniques, les *al.* 1 et 2 stipulent que les essais cliniques de médicaments et de transplants standardisés, ainsi que les essais de transplantation, relèvent de la catégorie C, et que tous les autres essais relèvent de la catégorie B. Il en découle, p. ex., que l'autorisation de modifications d'un essai clinique de médicaments autorisé selon l'ancien droit incombe, en vertu des dispositions pertinentes de la présente ordonnance, à la commission d'éthique mais aussi à Swissmedic. On entend aussi par autorisation, au sens de la présente disposition, la décision positive de Swissmedic, selon l'ancien droit, sur les essais cliniques de médicaments, conformément à l'art. 15 Oclin.

L'*al.* 3 stipule que la classification peut être modifiée sur demande (concrètement : à la baisse). Par exemple, si le titulaire d'une autorisation de Swissmedic selon l'ancien droit veut faire usage, pour un essai clinique de médicament, des règles de compétence adaptées au risque, ainsi que des obligations en matière de responsabilité, de garantie, d'annonces, de rapports et de documentation selon le nouveau droit, il doit déposer une demande correspondante d'attribution d'une autre catégorie. L'autorité ayant accordé l'autorisation selon l'ancien droit est responsable du changement de catégorie. Par conséquent, en vertu de l'*al.* 3 et contrairement à ce qui était prévu dans Oclin, la décision quant au changement de catégorie n'incombe plus seulement à la commission d'éthique responsable, mais aussi à l'autorité fédérale ayant accordé l'autorisation selon l'ancien droit (Institut du médicament ainsi qu'OFSP). Il n'est pas prévu ici de concentrer les compétences de reclassification au niveau de la commission d'éthique responsable, puisque, dans ce cas, une autorité cantonale devrait statuer sur la suppression d'une autorisation accordée par une autorité fédérale. Afin d'éviter les décisions contradictoires relatives à une éventuelle reclassification, les autorités impliquées sont aussi tenues d'échanger leurs informations et de se coordonner (cf. art. 23 et 50). L'ampleur de la demande se limite aux documents nécessaires à la décision de changement de catégorie ; autrement dit, p. ex., dans le cas d'un essai clinique sur un médicament de catégorie A il s'agirait de la documentation du statut d'autorisation du médicament à l'essai ainsi que l'utilisation conforme à l'information professionnelle, ou de la déviation mineure de celle-ci (cf. ch. 2.2.2). Dans le cadre de la reclassification, il n'est pas prévu de vérifier intégralement tous les aspects de l'essai commencé selon l'ancien droit ; ceci irait à l'encontre de la notion de protection de l'existant ancrée dans l'art. 67, al. 1, LRH.

L'*al.* 4 stipule que la commission d'éthique rend une décision en procédure simplifiée selon l'art. 6 Org-ORH concernant le changement de catégorie.

2.6.5 Dispositions transitoires pour les essais cliniques non assujettis à autorisation selon l'ancien droit (art. 72)

En vertu de l'art. 67, al. 2, LRH, les essais cliniques qui sont devenus assujettis à autorisation seulement depuis l'entrée en vigueur du nouveau droit, doivent faire l'objet

d'une demande d'autorisation auprès de la commission d'éthique responsable dans un délai de 6 mois. Les essais cliniques visés au chapitre 4 sont concernés en premier lieu. L'expérience permet d'anticiper que la majorité de ces demandes arrivera aux commissions d'éthique uniquement vers la fin du délai réglementé. Afin de limiter la surcharge de travail prévisible, la présente disposition prévoit un délai de traitement supplémentaire de 6 mois pour ces demandes. L'essai clinique pourra être poursuivi jusqu'à la décision finale de la commission d'éthique responsable.

2.6.6 Dispositions transitoires relatives à l'obligation d'enregistrement (art. 73)

Pour respecter la transparence de la recherche clinique en Suisse telle qu'elle est prescrite par la loi, le promoteur doit enregistrer les essais cliniques autorisés avant l'entrée en vigueur de la LRH, qui ne seront pas terminés avant le 31 décembre 2014, dans un registre primaire de l'OMS ou dans clinicaltrials.gov. Le délai d'enregistrement a posteriori s'élève à 6 mois à compter de l'entrée en vigueur de la loi. Compte tenu du volume important d'annonces que les commissions d'éthique devront traiter au lendemain de l'entrée en vigueur de la LRH, il a été décidé de renoncer à l'obligation d'annoncer l'enregistrement a posteriori d'essais cliniques déjà mis en œuvre.

2.6.7 Entrée en vigueur (art. 74)

[ne requiert pas d'explication]

3 Commentaires relatifs à l'ordonnance sur la recherche sur l'être humain à l'exception des essais cliniques (ordonnance sur la recherche sur l'être humain; ORH)

3.1 Chapitre 1 : Dispositions générales

3.1.1 Objet (art. 1, ORH)

En vertu de la *let. a*, l'ordonnance sur la recherche sur l'être humain (ORH) régit les exigences fixées pour la réalisation de tous les projets de recherche relevant du champ d'application de la LRH qui ne font pas l'objet l'ordonnance sur les essais cliniques dans le cadre de la recherche sur l'être humain (OClin). Sont ainsi couverts tous les projets susceptibles de faire progresser les connaissances sur les maladies ainsi que sur la structure et la fonction du corps humain, mais qui n'utilisent pas d'interventions liées à la santé de façon expérimentale (conformément à un protocole de recherche) pour en étudier les effets. Font dès lors l'objet de l'ORH :

- Les études d'observation ou les projets de recherche généraux pour lesquels des personnes ont été soumises à des mesures permettant uniquement de collecter des données liées à la santé ou de prélever du matériel biologique. Des mesures de ce type ne visent pas à influencer une situation de santé ou de maladie, leur impact n'est pas non plus étudié, et ce par opposition aux interventions qui produisent des effets au niveau préventif, diagnostique, thérapeutique, palliatif ou en termes de réadaptation, effets qu'il faut ensuite mesurer. En outre, dans le cas de l'intervention, il ne faut pas perdre de vue sa motivation. Les projets de recherche pour lesquels c'est le protocole de recherche qui occasionne l'intervention étudiée sont à qualifier d'essai clinique ; ils relèvent donc du champ d'application de l'OClin. En revanche, si l'intervention est exclusivement motivée par un intérêt thérapeutique dans le cadre d'un traitement médical, et qu'au cours de l'intervention, on récolte des données (supplémentaires) ou prélève du matériel biologique à des fins de recherche, le projet relève du domaine d'application de l'ORH.
- Des projets de recherche portant sur la réutilisation de données personnelles liées à la santé ou de matériel biologique déjà disponibles.
- Des projets de recherche sur des personnes décédées.
- Des projets de recherche sur des embryons et des fœtus issus d'interruptions de grossesse et d'avortements spontanés, y compris des enfants mort-nés.

Conformément à la let. b, la présente ordonnance régit les processus d'autorisation et d'annonce pour les projets de recherche au sens précédemment décrit. Contrairement à la procédure s'appliquant aux essais cliniques, où d'autres autorités d'autorisation (Swissmedic, OFSP) peuvent être impliquées (cf. OClin), la seule instance compétente ici est la commission d'éthique correspondante.

3.1.2 Dispositions applicables (art. 2, ORH)

Les projets de recherche au sens de la présente ordonnance sont soumis aux mêmes exigences que les essais cliniques régis par l'OClin en termes d'intégrité et de qualité scientifiques (cf. art. 10, LRH). C'est pour cette raison que l'art. 2 fait référence aux dispositions d'exécution des art. 3 et 4, OClin. Les commentaires correspondants du chiffre 2.1.3 s. s'appliquent donc par analogie.

Les projets de recherche qui relèvent du champ d'application de la présente ordonnance sont extrêmement diversifiés (le champ d'application, cf. art. 1, ORH). A l'heure actuelle, il n'existe aucune norme nationale ou internationale reconnue de manière générale concernant les projets de recherche tombant dans le champ d'application de l'ORH, comme c'est le cas avec les règles de bonnes pratiques cliniques pour les essais cliniques (cf. art. 5, al. 1, OClin). C'est pourquoi, pour les projets de recherche visés par la présente ordonnance, il a été décidé, jusqu'à nouvel ordre, de renoncer à la possibilité de renvoyer à certaines normes comme le prévoit l'art. 10, al. 2, LRH.

3.1.3 Responsabilités de la direction du projet et du promoteur (art. 3, ORH)

Au sens de la présente ordonnance, la direction du projet porte l'entière responsabilité du projet de recherche. Il s'agit d'une part de la réalisation pratique du projet de recherche en Suisse et de la protection des personnes participantes (*al. 1*). La direction du projet est en outre responsable du lancement du projet de recherche, notamment du lancement, de la gestion et du financement en Suisse (*al. 2, première moitié de la phrase*).

Cependant, l'*al. 2*, dans sa deuxième moitié de phrase, ouvre la possibilité de transférer cette responsabilité à une personne ou institution ayant un siège ou une représentation en Suisse. La disposition autorise ainsi une répartition des rôles entre la direction du projet et une tierce partie. Celle-ci est appelée promoteur, par analogie avec l'art. 2, let. d, OClin ou conformément à la terminologie usuelle, selon les bonnes pratiques cliniques régissant les essais cliniques. La responsabilité de l'exécution pratique et de la sécurité des personnes participantes reste dans tous les cas, en vertu de l'*al. 1*, entre les mains de la direction du projet.

3.1.4 Qualification professionnelle (art. 4, ORH).

L'*al. 1, let. a*, précise que la direction du projet doit être habilitée à exercer sous sa propre responsabilité la profession qui lui donne les qualifications spécifiquement requises pour réaliser le projet de recherche concerné. Pour les activités réalisées dans le cadre d'un projet sortant du contexte de recherche (p. ex., pour le diagnostic) ou dans le cadre de l'activité professionnelle, et qui ne peuvent être exécutées, sous sa propre responsabilité, que par des personnes habilitées, le personnel qualifié tenu d'annoncer ou d'autres professionnels similairement qualifiés dans le cadre d'une institution (p. ex., un hôpital), soumises à une obligation d'autorisation ou d'annoncer (en particulier des activités médicales), la direction du projet doit pouvoir présenter l'attestation de droit autorisant l'exercice la profession sous sa propre responsabilité requis par la législation cantonale ou fédérale en matière de santé (cf. ch. 2.1.6).

L'*al. 1, let. b*, précise en outre que les responsables de projets doivent disposer d'une formation, d'une expérience spécifique ainsi que d'une expérience dans le domaine concerné par le projet de recherche. Il faut entendre par là les connaissances médicales, psychologiques ou biologiques indispensables à la réalisation du projet

en toute sécurité. A cela s'ajoutent des compétences méthodologiques indispensables au projet, telles que la statistique ou la méthodologie de la recherche dans le domaine concerné (cf. ch. 2.1.5). Le degré approprié d'expérience ou de formation est à déterminer selon le principe de proportionnalité, notamment au vu de l'hétérogénéité de certains projets. En l'occurrence, il y a lieu de prendre en compte le risque pour les personnes participant au projet, de même que son ampleur en termes de durée ou de nombre de personnes concernées, de coût, etc.

Concernant la *let. c*, se reporter aux commentaires visés au ch. 2.1.6.

L'*al. 2* stipule que toutes les autres personnes impliquées dans la réalisation du projet disposent des connaissances et de l'expérience requises pour l'activité concernée. Les critères à retenir à cet effet sont en revanche ceux qui correspondent à l'exercice d'une profession comparable. Pour des activités auxquelles, dans d'autres circonstances, on aurait affecté des infirmières ou des assistants médicotechniques, il y a lieu de disposer d'un certificat de capacité comparable si elles se déroulent dans le cadre de projets de recherche. Il ne doit pas s'agir d'une qualification professionnelle formelle : les tâches qui, dans un hôpital, peuvent être habituellement accomplies par des personnes en formation, peuvent également être attribuées à des stagiaires ou à des étudiants.

3.1.5 Conservation de données personnelles liées à la santé et de matériel biologique (art. 5 ORH)

L'*al. 1* précise les exigences en matière de conservation, pour la recherche, des données personnelles liées à la santé. Pour répondre aux principes reconnus de protection des données, il y a lieu de prendre les mesures nécessaires en matière d'exploitation et d'organisation.

Ainsi, la *let. a* impose de s'assurer que l'utilisation des données enregistrées dans la banque de données ou dans un système automatisé de traitement n'est autorisé que pour les personnes qui en ont besoin pour accomplir leurs tâches. La personne responsable de la collecte doit mettre en place pour chaque utilisateur, selon sa mission, des droits d'accès différenciés, p. ex., par la mise en place de mots de passe différents.

La *let. b* stipule que les données ne doivent être modifiées ni par des personnes non autorisées ni par inadvertance. Cela nécessite une gestion de copies de sauvegarde, la conservation de données sur des supports d'enregistrement non connectés à des réseaux et dans des locaux fermés, ainsi qu'une protection par des mots de passe « solides ».

La *let. c* impose de documenter les processus de traitement afin d'assurer la traçabilité. Sur des systèmes électroniques de conservation de données, cette fonction est généralement assurée par des programmes qui enregistrent les personnes ayant manipulé les données, et à quel moment, de manière à pouvoir ensuite assurer le suivi de chaque opération.

L'*al. 2* précise les exigences en matière de conservation du matériel biologique pour la recherche. La *let. a* précise d'abord que les dispositions de l'*al. 1* sont applicables par analogie, à savoir que seules les personnes habilitées ou celles qui en ont besoin pour l'exercice de leur mission peuvent avoir accès au matériel biologique, que ce matériel doit être protégé contre toute publication, modification ou suppression sans autorisation ou par inadvertance, et qu'il faut documenter tous les processus de traitement utiles.

En outre, la *let. b* impose que toutes les exigences techniques pour la conservation

appropriée du matériel biologique - selon leur nature - et en particulier le maintien de températures de réfrigération ainsi que la protection contre l'humidité et la lumière naturelle soient garanties.

Enfin, la *let. c* impose de mettre à disposition les ressources nécessaires à la conservation, éventuellement à long terme. Sont notamment visés les contrats de location, mais aussi les installations d'alimentation électrique de secours ou la surveillance ininterrompue par le personnel de sécurité.

Selon le nombre de données personnelles liées à la santé ou la quantité de matériel biologique conservé et leur nature, les mesures peuvent exiger des ressources en conséquence. Ces mesures sont prises dans le respect du principe de proportionnalité, après prise en considération de l'objet du traitement, de la nature et de l'ampleur de ces traitements, du risque pour les personnes concernées et de l'état actuel de la technique.

3.2 Chapitre 2 : Recherche sur des personnes en lien avec des mesures de prélèvement de matériel biologique ou de collecte de données personnelles liées à la santé

3.2.1 Objet (art. 6, ORH)

Le présent chapitre se consacre aux projets de recherche en lien avec le prélèvement de matériel biologique ou la collecte de données personnelles liées à la santé. On distingue deux groupes :

- le premier réunit des projets impliquant le prélèvement de matériel ou la collecte de données, l'analyse de ces éléments en vue d'une réponse à une interrogation scientifique dans un projet de recherche en l'espèce « concret » (*let. a*). Il peut s'agir ici, p. ex., d'études observationnelles ou de projets de recherche sur des médicaments dits de « phase IV ».
- Le second réunit les projets dans lesquels le matériel biologique et les données personnelles sont prélevés et collectés en vue de travaux de recherche ultérieurs dont les détails ne sont pas encore connus. En d'autres termes, le prélèvement ou la collecte ont lieu à des fins de recherche. Le matériel ou les données sont en principe conservés dans une banque biologique ou une banque de données, ou encore un registre, dans l'objectif d'une réutilisation ultérieure au sens des art. 32 et 33, LRH, ou pour un projet de recherche dont le cadre doit être encore précisé (*let. b*).
- Si le prélèvement ou la collecte ont lieu à des fins cliniques (p. ex., pour établir un diagnostic ou en vue d'une intervention thérapeutique), et si le matériel et les données acquises ne sont qu'ensuite conservés dans une banque de données, une banque biologique ou un registre à des fins de recherche, il ne s'agit pas d'un projet de recherche au sens de la présente disposition. Ce type de « deuxième utilisation » est plutôt soumis aux dispositions relatives à la réutilisation visées au chapitre 3 de la présente ordonnance. Par exemple, si une partie de la tumeur retirée est conservée dans une banque biologique, aucune autorisation de la commission d'éthique responsable n'est nécessaire jusqu'à la réutilisation du matériel concerné dans le cadre d'un futur projet de recherche. Par contre, si du matériel supplémentaire est prélevé à des fins de recherche dans le cadre d'une intervention nécessaire pour des raisons clini-

ques (p. ex., si l'on prélève un échantillon sanguin en plus de celui nécessaire au diagnostic,) il s'agit bien d'un projet de recherche au sens de la présente disposition.

3.2.2 Classification (art. 7, ORH)

Pour la classification des projets de recherche nécessitant le prélèvement de matériel biologique ou le recensement de données personnelles liées à la santé, l'étendue du risque correspondant à la méthode de prélèvement ou de recensement a une influence sur la classification du risque. Ces méthodes de prélèvement ou de collecte peuvent s'étendre d'une simple enquête ou observation à la prise d'échantillons de sang ou de clichés aux rayons X, en passant par des prélèvements massifs et invasifs de tissus. En conséquence, l'on a établi les deux catégories de risque A et B sur la base de considérations générales de plausibilité. Ainsi, l'al. 1 décrit qu'un projet de recherche doit être assigné à la catégorie A, lorsque les mesures de collecte de données et de prélèvement de matériel correspondantes sont associées à des risques et contraintes minimaux. Les autres projets de recherche dont les risques et contraintes inhérents aux mesures prévues sont plus que minimaux sont, par conséquent, assignés à la catégorie B (*al. 2*). Les risques et les contraintes sont qualifiés de minimaux lorsque les mesures, dans leur intensité et leur qualité n'ont que des répercussions minimales et temporaires sur la santé de la personne participant au projet, compte tenu de la vulnérabilité de la personne participant au projet et des circonstances concrètes (*al. 3*). Afin d'atteindre un niveau raisonnable de cohérence pour la pratique décisionnelle, une liste d'exemples de mesures est ajoutée à l'al. 3, let. a à f. A cet égard, pour les mesures citées, on ne peut renoncer a priori à traiter la question des risques et contraintes. Par exemple, un simple sondage peut, dans certaines circonstances, représenter une contrainte très importante (p. ex., en cas de recherche sur des traumatisés) ou une petite biopsie cutanée au poinçon, sur une personne particulièrement vulnérable, peut impliquer un risque plus que minimal (p. ex., chez une personne hémophile ou immunosupprimée).

3.2.3 Information (art. 8, ORH)

L'*al. 1* désigne les informations à fournir à la personne concernée en plus des éléments précisés à l'art. 16, al. 2, LRH.

La *let. a* impose d'informer sur les charges et les obligations qui découlent de la participation au projet, et donc sur la possibilité de collecter des données ou de prélever du matériel biologique. Sont visées toutes les contraintes associées à l'activité de recherche, comme le respect des rendez-vous, l'obligation de préparer des notes, le respect de mesures préparatoires ou l'obligation de se présenter à jeun aux examens. Il est indispensable d'accorder une attention très particulière aux contraintes et aux obligations dont le non-respect pourrait entraîner des troubles de la santé ou d'autres conséquences engageant la responsabilité civile, ainsi qu'à l'obligation d'informer les chercheurs sur l'éventuelle apparition d'effets secondaires.

Conformément aux *let. b* et *c*, toute personne participant aux essais a le droit de refuser de donner ou de révoquer son consentement à tout moment, même après le début de l'activité de recherche. Ensuite, il y a lieu d'informer la personne concernée quant au sort réservé au matériel biologique ou aux données collectées, dès lors qu'elle révoque son consentement (cf. art. 9, ch. 2.1.9, OClin). C'est particulièrement vrai dans les cas où le plan de recherche ne permet pas d'anonymiser les données

ou le matériel.

Selon les *let. d et e*, la personne concernée a le droit de poser des questions, au-delà de sa situation concrète d'information, même après avoir donné son consentement. A ce propos, le document d'information doit mentionner très clairement la liste des interlocuteurs disponibles. La personne a également le droit d'être informée de tous les résultats de l'essai qui concernent sa santé, tout comme elle a le droit de renoncer à ces informations. Le fait de ne pas recevoir d'informations relatives à la santé (*the right not to know*) peut revêtir une grande importance pour la planification individuelle de vie. C'est particulièrement vrai dans le cas de souffrances impossibles à traiter ou de prédispositions génétiques susceptibles de prédéterminer de manière irrémédiable l'avenir. La personne concernée peut aussi déléguer cette décision - à savoir si elle tient à être informée de certains résultats et desquels - à une autre personne, que ce soit la direction du projet, son médecin traitant ou quelqu'un d'autre.

La *let. f* stipule que toute personne concernée doit être informée qu'il existe une réglementation en matière d'assurance et de responsabilité pour les dommages causés par le projet. En règle générale, il existe malgré tout une protection générale de responsabilité au sens des règles habituelles de responsabilité civile de droit privé ou - dans le cas d'un projet de recherche réalisé dans une institution cantonale - de droit public. Dans un objectif de transparence, on exposera globalement qu'il incombe toujours au participant lésé d'apporter la preuve que le dommage a bien été provoqué par la recherche. De même, on indiquera le nom de l'interlocuteur ainsi que la procédure à suivre en cas de dommage.

Conformément à la *let. g*, il faut également expliquer qui finance principalement le projet s'il s'agit d'une institution de promotion de la recherche scientifique ou d'une entreprise privée.

Enfin, la *let. h* donne à la commission d'éthique la possibilité d'exiger d'autres éléments d'information, selon la conception spécifique de projet de recherche. Dans ce contexte, il ne pourra s'agir que de contenus pertinents, destinés à aider la personne concernée à prendre une décision, notamment pour l'évaluation des bénéfices et des risques de celle-ci.

Selon l'*al. 2*, il faut envisager la possibilité que le matériel biologique prélevé ou les données personnelles liées à la santé collectées puissent être réutilisés pour d'autres projets de recherche ou à des fins de recherche restant à définir (cf. art. 17 LRH). Si tel est le cas, il convient de considérer déjà ici les éléments d'information supplémentaires nécessaires conformément aux art. 28 à 32, ORH (ch. 3.3.5 à 3.3.9).

Pour les *al. 3 et 4*, voir les commentaires relatifs à l'art. 7, al. 3 et 4, ch. 2.1.7, OClin.

3.2.4 Exceptions à la forme écrite (art. 9, ORH)

Les situations dans lesquelles, en vertu de la présente ordonnance, il est possible de déroger à l'obligation de forme écrite pour l'information et le consentement, ainsi que pour les instructions et la procédure à suivre, sont dans un premier temps les mêmes que pour les essais cliniques (cf. art. 8, ch. 2.1.8, OClin ci-avant). Toutefois, la présente disposition (*al. 1*) concède la possibilité de déroger à la forme écrite, de manière générale lorsqu'il s'agit de projets de recherche de catégorie A réalisés avec des adultes capables de discernement (*let. a*), lorsque, en plus de cela (*let. b*) l'obligation de forme écrite serait disproportionnée (p. ex., en cas de questionnaire téléphonique) et lorsque l'exception à la forme écrite est prévue dans la demande adressée à la commission d'éthique. L'investigateur doit ensuite consigner le consentement donné

verbalement dans le dossier de recherche⁴¹.

En outre, les exceptions des cas particuliers s'appliquent, lorsque dans un projet, pour des raisons corporelles ou cognitives, la personne concernée ne peut pas lire ou écrire (*al.* 2 ; cf. ch. 2.1.8 ci-avant).

Enfin, selon l'*al.* 3, on peut renoncer à utiliser des documents rédigés dans la langue maternelle de la personne participante lorsque, à la place, la teneur des documents existants peut être transmise verbalement avec l'aide d'un interprète. Se référer au ch. 2.1.8 en ce qui concerne la notion de qualification de l'interprète dans ce contexte.

3.2.5 Conséquences de la révocation (Art.10, ORH)

Voir les commentaires relatifs aux dispositions visées à l'art. 9, OClin (cf. ch. 2.1.9).

3.2.6 Projets de recherche en situation d'urgence (art. 11, ORH)

Se référer aux art. 15–17, OClin.

3.2.7 Exceptions à la responsabilité (art. 12, ORH)

La recherche sur des personnes est soumise à une obligation de responsabilité inscrite dans une loi spéciale aux termes de l'art. 19, LRH. Cette responsabilité causale ne se justifie pas pour des dommages que l'on peut qualifier de minimaux et de temporaires, qui sont la conséquence inéluctable d'une mesure de recherche appliquée avec toute la diligence voulue. Il incombe au promoteur ou à la direction du projet, dans la limite où ceux-ci sont à l'initiative du projet de recherche, de prouver qu'il s'agit bien de tels dommages (cf. art. 3, al. 2). C'est le cas, p. ex., pour une diminution des capacités physiques suite à des sentiments de vertige qui, de notoriété publique, peuvent survenir immédiatement après une prise de sang périphérique. Ne sont toutefois pas exclus de la responsabilité les dommages dus à l'infection causée par cette prise de sang et à ses complications ; dans ce cas, le dommage n'est plus à qualifier de minimal.

3.2.8 Garantie (art. 13 et annexe 1, ORH)

Compte tenu du potentiel comparativement faible de menace pour les projets de recherche de catégorie A, ceux-ci sont exemptés de l'obligation de garantie conformément à l'*al.* 1. Ainsi, l'essentiel des projets menés avec des personnes selon une méthodologie propre aux sciences sociales ne sont pas soumis *de facto* à l'obligation d'assurance ou de garantie.

Pour les projets de catégorie B, les montants de couverture visés à l'*al.* 2 sont fixés dans l'*annexe 1*. Ils correspondent aux montants applicables pour les essais cliniques de catégorie A (cf. annexe 2, ch. 2, OClin). Ceci se justifie parce que ces projets ne prévoient aucune intervention et que dès lors aucun des dangers suivants n'existe ; le danger potentiel résulte uniquement (mais toujours) de la manipulation de prélèvement ou de collecte qui, dans la catégorie B, est liée à des risques et

⁴¹ cf. Message sur la loi fédérale du 21 octobre 2009 relative à la recherche sur l'être humain, FF 2009 7321.

contraintes plus que minimaux. Le délai supplémentaire en vertu de l'*al.* 3 est de dix ans, comme pour les essais cliniques. De même, s'appliquent par analogie les dispositions de l'OCLin relatives à la prolongation du délai de prescription dans les domaines spéciaux (art. 11, OCLin), les exigences applicables en matière de garantie (art. 13, al. 1, OCLin) ainsi celles relatives à la protection de la personne lésée (art. 14, OCLin).

3.2.9 Demande (art. 13 et annexe 2, ORH 2)

De manière générale, la direction du projet intervient en qualité de partie à la procédure face à la commission d'éthique et dépose la demande. L'*al.* 1 et l'*annexe 2* énumèrent la liste complète des éléments de dossier à présenter en appui d'une demande. Dès que les éléments et les informations voulus sont disponibles, la demande est en état d'être évaluée par la commission d'éthique (cf. art. 15). Ceci n'exclut en rien la possibilité de demandes ponctuelles de compléments d'information, p. ex., dans le cadre d'une vérification approfondie.

Un projet de recherche peut comporter certains aspects particuliers, dont l'évaluation exige la production d'informations complémentaires, en plus de celles qui sont énumérées dans l'*annexe 2*. La commission d'éthique a donc toute latitude, conformément à l'*al.* 2, d'exiger la présentation de documents ou de renseignements supplémentaires.

A la place de la direction du projet, conformément à l'*al.* 3, le promoteur peut déposer la demande d'autorisation, à condition que la direction du projet la cosigne. La responsabilité de l'exécution pratique et de la sécurité des personnes participantes continuent dans tous les cas d'incomber à la direction du projet (cf. art. 3, al. 2). Le dépôt de la demande par un promoteur peut, p. ex., être indiqué lorsqu'il s'agit de certains projets de recherche dans le domaine des médicaments (études « de phase IV », souvent appelées « études observationnelles »), qui sont réalisés à l'initiative ou à l'instigation d'une entreprise pharmaceutique.

3.2.10 Domaines de vérification (art. 15, ORH)

La disposition développe les art. 45, al. 2, et 51, al. 1 de la loi et englobe, dans une énumération non exhaustive (cf. *let.* k), les aspects d'un projet de recherche à vérifier par la commission d'éthique compétente. Cette disposition s'inspire fortement de l'art. 25, OCLin, et on se référera donc aux commentaires correspondants. Dans la pratique, la vérification des éléments du dossier est généralement confiée au secrétariat scientifique (*let.* a). La classification correcte en catégories ainsi que les raisons qui la justifient (*let.* b ; voir aussi art. 7 ORH) n'a pas seulement des répercussions en termes de procédure (les projets de recherche de la catégorie A donnent généralement lieu à une procédure simplifiée conformément à l'art. 6 Org LRH et aux commentaires du ch. 4.1.6. ci-après), elle entraîne aussi des contraintes différentes en termes de garantie de la responsabilité (cf. art. 13 ORH). La commission doit vérifier le classement en catégories non seulement au début de la procédure d'autorisation, mais également lors de l'évaluation globale finale du projet de recherche. L'un des axes de la vérification par la commission d'éthique porte sur l'évaluation de la procédure planifiée pour le projet de recherche (*let.* c), et en particulier de ses aspects scientifiques (*ch.* 1). Si le matériel à prélever ou les données personnelles à collecter doivent servir à répondre immédiatement à une problématique scientifique (cf. art. 6, *let.* a), la commission d'éthique doit vérifier la qualité scientifique. Si, au contraire, le

matériel biologique ou les données personnelles sont prélevés ou collectés en vue de travaux de recherche ultérieurs, encore inconnus dans les détails, cette vérification est superflue. L'autre mission fondamentale est celle de l'évaluation prospective des risques et contraintes liés au projet de recherche, de leur proportionnalité et de l'utilité escomptée du projet (*ch. 2*) ; cette évaluation nécessite tout particulièrement la disponibilité des différentes compétences professionnelles dans les organes de décision ainsi que des échanges - généralement oraux - au sein de la commission. Enfin, la vérification des différents éléments relatifs à l'intégration des personnes participantes constitue l'une des missions centrales de la commission d'éthique (cf. notamment *let. c, ch. 4 à 7, et let. d et k*).

3.2.11 Procédure et délais (art. 16, ORH)

Après le dépôt des éléments du dossier, la direction du projet doit être informée dans les plus brefs délais que la demande est arrivée et si elle est en état d'être évaluée ou que certains documents ou informations doivent encore être fournis avant que la commission d'éthique puisse entreprendre l'évaluation. Ce premier contrôle formel des éléments du dossier, à la recherche d'éléments manquants (absence formelle de certains documents, erreurs matérielles ou lacunes manifestes) incombe généralement au secrétariat scientifique. L'al. 1 prévoit que la commission d'éthique communique la réception de la demande ainsi que le résultat de cet examen préalable à la direction du projet dans un délai de sept jours. La commission d'éthique prend sa décision dans les 30 jours conformément à l'al. 2. Le délai de décision commence à courir à compter de la réception du dossier répondant aux exigences de forme. Si certains documents manquent au dossier au sens de l'al. 1, le délai est suspendu jusqu'à la réception des documents nécessaires. Si, alors que le délai a commencé à courir, la commission d'éthique conclut que d'autres informations sont nécessaires, le délai est suspendu conformément à l'al. 3 jusqu'à réception de ces documents (*clock-stop*). Le délai de décision de la commission d'éthique ne peut pas être raccourci, car c'est à la direction du projet qu'il incombe de présenter lesdits documents, et que cela peut prendre un certain temps selon les circonstances.

3.2.12 Projets de recherche multicentriques (art. 17, ORH)

Du point de vue procédural, participent généralement à des projets de recherche multicentriques (cf. art. 47, al. 2 et 3, LRH) une direction du projet, ainsi que des chercheurs actifs aux différents lieux de réalisation. Le cas échéant, s'y ajoute un promoteur au sens de l'art. 3 (cf. *ch. 3.1.33*). Du côté des autorités, il y a lieu de distinguer la commission directrice, qui dirige la procédure et rend la décision d'autorisation, et les commissions d'éthique concernées, qui ont en charge les autres lieux de réalisation et qui ne vérifient que les aspects locaux au sens de l'art. 47, al. 3, LRH (conditions techniques et de fonctionnement). On parle donc uniquement de projet de recherche multicentrique lorsque les aspects locaux doivent être évalués par une commission d'éthique supplémentaire. Cela n'est en principe pas le cas pour les sondages téléphoniques ou autres projets similaires, lors desquels des personnes sont interrogées dans toute la Suisse ou dans plusieurs cantons. Il en irait différemment pour la réalisation d'entretiens associée à la des prélèvements complémentaires (p. ex., un prélèvement sanguin pour mesurer les hormones du stress). Conformément à l'al. 1, c'est la direction du projet de recherche multicentrique qui dépose la demande auprès de la commission directrice. Le promoteur peut aussi

s'en charger à sa place (cf. art. 14, al. 3). La commission directrice est définie dans ce cas en fonction du lieu d'activité de la direction du projet ; le siège du promoteur n'entre pas ici en ligne de compte (pas d'« élection de juridiction »).

Conformément à l'al. 2 la commission directrice vérifie que le dossier soumis répond aux exigences de forme et communique le résultat de cette vérification à la direction du projet dans un délai de 7 jours. En cas de lacunes, la direction du projet doit soumettre le dossier rectifié ou complété.

Dès que la commission directrice a soumis les éléments (éventuellement complétés) du dossier à une analyse préliminaire et les a estimés conformes, la direction du projet, à la demande de la commission directrice, les envoie aux commissions d'éthique concernées conformément à l'al. 3. La liste des éléments de dossier s'inspire de l'annexe 2, ch. 8. Les commissions d'éthique concernées doivent alors entreprendre la vérification des spécificités locales dans un délai de 15 jours par le biais d'une procédure présidentielle (cf. art. 7, Org LRH) et adresser leur réponse à la commission directrice.

Conformément à l'al. 3, le délai de décision pour les projets de recherche multicentriques est de 45 jours à compter de la réception de la demande conforme aux exigences de forme. La commission directrice communique sa décision aux commissions d'éthique concernées. Par ailleurs, l'art. 16 s'applique par analogie.

3.2.13 Modifications (art. 18, ORH)

En application de l'art. 45, al. 3, LRH, la présente disposition vise, pour un projet de recherche déjà autorisé, les modifications (*amendments*) nécessitant elles-mêmes une autorisation. Conformément à l'al. 1, toutes les modifications essentielles doivent, avant leur réalisation, être soumises à la commission d'éthique pour autorisation. Sont exemptées de cette obligation les mesures devant être prises immédiatement pour protéger les personnes participantes (art. 15, LRH). Ces mesures doivent être annoncées conformément à l'art. 20 ORH. L'al. 3 définit les critères qui permettent de qualifier une modification d'« essentielle ».

La direction du projet ne doit soumettre à la commission d'éthique, selon l'al. 2, que les éléments du dossier de demande, au sens de l'annexe 2, qui sont concernés par la modification. Pour que la commission d'éthique puisse comprendre les raisons qui motivent la modification, il y a lieu de les lui communiquer également.

La commission d'éthique statue sur les modifications essentielles selon la procédure présidentielle, dans la limite où les modifications ne suscitent pas de questions particulières d'un point de vue éthique, scientifique ou juridique (cf. art. 7, Org LRH). Dans les autres cas, la procédure simplifiée est utilisée (cf. art. 6, Org LRH). Comme visé à l'al. 4, le délai de décision est fixé dans tous les cas à 30 jours.

3.2.14 Procédure applicable aux essais à l'aide de sources de radiations (art. 19, ORH)

L'objet de la présente disposition est l'utilisation de sources de radiations à des fins d'examen dans le cadre d'un projet de recherche (p. ex., radiographie, scanographie, PET). Conformément à l'al. 1, la vérification est en principe effectuée selon les dispositions générales des art. 14 et suivants. Cela vaut en particulier pour les examens tels que les scanographies ou les radiographies. Dans ce cas, l'investigateur doit, en outre, soumettre les documents conformément à l'annexe 2, ch. 2, afin de permettre à la commission d'éthique d'évaluer de manière finale la conformité à la législation sur la radioprotection ainsi que l'estimation de la dose (cf. art. 15, let. f.).

L'OFSP émet des recommandations à cet égard. La limite de dose à respecter est définie par l'art. 28 de la législation sur la radioprotection (ORaP) (cf. 2.6.6), le délai de la procédure par l'art. 16. Dans certaines circonstances, l'évaluation de la conformité à la législation sur la radioprotection ainsi que l'estimation de la dose s'avèrent complexes. Dans ces cas de figure, comme visé à l'al. 2 et 3, il est nécessaire de demander une prise de position de l'OFSP (division Radioprotection) pour le compte de la commission d'éthique. Cette disposition remplace l'ancien article 28, ORaP, qui jusqu'à l'entrée en vigueur de la présente ordonnance prescrivait une autorisation de l'OFSP pour les « examens physiologiques ». Ces examens relèvent désormais de l'ORH. La prise de position de l'OFSP remplace son ancienne obligation d'autorisation. La prise de position de l'OFSP est obligatoire lorsque l'essai utilise un produit radiopharmaceutique non autorisé en Suisse ou une autre source radioactive scellée ou non scellée, la dose effective faisant l'objet de l'étude étant supérieure à 5 mSv par personne et par an compte tenu du facteur d'incertitude. Il en va de même pour un produit radiopharmaceutique, certes autorisé en Suisse mais utilisé d'une autre manière que dans un examen de routine de médecine nucléaire. Dans tous les autres cas, une prise de position complémentaire de l'OFSP n'est pas nécessaire. Cela vaut en particulier pour les examens radiographiques et les scanographies. Lorsque les conditions préalables à une prise de position complémentaire de l'OFSP sont remplies, la direction du projet lui fournit les documents selon l'annexe 2, ch. 3 (al. 2). Elle les fournit également à la commission d'éthique responsable afin de garantir la coordination de la décision globale sur le projet de recherche. L'OFSP communique à la commission d'éthique son avis sur le respect de la législation en matière de radioprotection ainsi que sur l'évaluation de la dose. La commission d'éthique accorde l'autorisation si les exigences générales de l'art. 14 sont respectées et si l'OFSP n'oppose pas d'objections à la réalisation du projet de recherche (al. 4). Étant donné le temps nécessaire requis pour une prise de position de l'OFSP, l'al. 5 prévoit un délai de 45 jours au total pour rendre la décision. En cas de modification essentielle du projet de recherche l'art. 18 s'applique par analogie. La rédaction du rapport est régie par l'art. 23.

3.2.15 Annonce des mesures de sécurité et de protection (art. 20, ORH)

L'art. 15, al. 2, LRH stipule que si des événements nouveaux et susceptibles de compromettre la sécurité ou la santé des personnes participant au projet de recherche, ou d'entraîner un déséquilibre entre les risques et les contraintes, d'une part, et l'utilité du projet, d'autre part, se produisent durant celui-ci, toutes les mesures nécessaires à la protection des participants doivent être prises sans délai. Dans ce cas, la commission d'éthique doit être informée des mesures de sécurité qui ont été prises. Des circonstances nouvelles, nécessitant la prise de mesures immédiates, peuvent, par exemple, être en rapport avec un prélèvement invasif de matériel biologique.

3.2.16 Événements graves (art. 21, ORH)

La définition d'un événement grave en relation avec le prélèvement de matériel ou la collecte de données doit toujours être considérée en relation avec une mesure liée à la recherche. Ainsi, le prélèvement de matériel biologique peut avoir pour conséquence une hospitalisation non prévue en raison d'effets indésirables, ou un handicap durable, ou engager le pronostic vital de la personne participante. Dans les cas

les plus défavorables, un effet indésirable d'un prélèvement peut même entraîner le décès (*al. 2*). Si, lors d'un prélèvement de matériel biologique ou de la collecte de données, un événement pouvant être classé comme grave survient, le projet de recherche doit être interrompu et la commission d'éthique doit en être informée (*al. 1*). Il faut interrompre le projet, car le prélèvement de matériel biologique ou la collecte de données sont des interventions qui ne sont pas associées à des bénéfices directs pour la personne participante, et qui peuvent donc être abandonnées sans perte. En cas d'événements graves, afin de protéger les participants, il faut déterminer pourquoi ils surviennent et si des mesures sont nécessaires dans l'intérêt des autres participants.

Si cela est nécessaire pour garantir la sécurité des personnes participant au projet de recherche, la commission d'éthique peut désigner d'autres événements comme nécessitant une annonce (*al. 3*). A cet égard, il faut tenir compte de l'hétérogénéité particulièrement importante des domaines de recherche couverts par la loi. Ainsi, l'administration (répétée) de questionnaires traumatisants, ayant pour conséquence une limitation importante et durable de l'aptitude à travailler, doivent faire l'objet d'une annonce, même s'il ne s'agit pas d'un événement indésirable selon la définition.

Si l'événement grave concerne un examen à l'aide d'une source de radiation, pour lequel l'OFSP a rendu un avis en vertu de l'art. 19, la direction du projet doit en outre déclarer cet événement à l'OFSP dans un délai de 7 jours (*al. 5*). L'art. 6 stipule que la commission d'éthique rend sa décision sur la poursuite du projet de recherche dans les 30 jours suivant la réception du rapport.

3.2.17 Annonce à la fin ou en cas d'arrêt du projet de recherche (art. 22, ORH)

L'arrêt ou la fin d'un projet de recherche doit être déclaré à la commission d'éthique dans les 90 jours (*al. 1*). En conséquence, on peut aborder brièvement les raisons pour lesquelles un projet de recherche n'a pas pu être pas mené à son terme comme prévu.

3.2.18 Rapport sur les examens avec des sources de radiation (art. 23, ORH)

La direction du projet transmet à l'OFSP dans l'année suivant la fin ou l'arrêt du projet de recherche qui comportait des examens avec des sources radioactives scellées ou non scellées (notamment des examens avec des radiopharmaceutiques). Ce rapport contient toutes les indications pertinentes sur la radioprotection, en particulier une estimation a posteriori de la dose (*al. 1*). L'obligation de remettre un rapport s'applique, que l'OFSP ait rendu un avis ou non en vertu de l'art. 19. Cependant, l'OFSP, à la demande de la direction du projet peut prévoir dans des cas individuels des exceptions à cette obligation, en particulier lorsqu'il existe des données suffisantes, issues d'autres sources, sur l'évaluation de la dose (*al. 3*). Les examens de routine de médecine nucléaire avec des produits radiopharmaceutiques autorisés, sont exemptés de l'obligation d'établir un rapport (*al. 2*).

Les examens avec des appareils de radiographie ou les scanographies ne sont pas concernés par cette disposition, puisqu'il ne s'agit pas de sources radioactives scellées ou non scellées.

3.3 Chapitre 3: Réutilisation pour la recherche de matériel biologique et de données personnelles liées à la santé

3.3.1 Objet / Définition de la réutilisation (art. 24, ORH)

La présente disposition concrétise la notion de la réutilisation pour la recherche de matériel biologique et de données personnelles liées à la santé, conformément au chapitre 4 de la loi. L'énumération d'exemples aux let. *a* à *d* illustre quelles opérations relèvent du concept de réutilisation. Dans ce contexte, il est d'une part déterminant que le matériel ou les données personnelles existent déjà. D'autre part, la réutilisation doit avoir une visée de recherche. On ne parle donc pas de réutilisation si le matériel ou les données sont uniquement utilisés à des fins cliniques (p. ex., documentation des antécédents du patient) ou dans le cadre de l'assurance qualité.

Le matériel ou les données personnelles peuvent provenir de différentes sources. Il peut s'agir, p. ex., d'informations issues des antécédents médicaux, qui sont enregistrées dans un registre à des fins de recherche. On peut également citer le matériel biologique prélevé à des fins cliniques (p. ex., du tissu tumoral), qui, afin d'être « réexploité » pour la recherche, est conservé dans une banque biologique. Il faut enfin envisager le cas du matériel biologique et des données personnelles issus de projets de recherche antérieurs. A cet égard, il peut s'agir en particulier d'un projet de recherche au sens de l'art. 6, let. b, dans lequel le prélèvement ou la collecte ont justement été effectués dans l'objectif d'une réutilisation future à des fins de recherche. Mais ce matériel ou ces données peuvent aussi être issus d'un essai clinique au sens de l'OCLin, que l'on souhaite désormais conserver dans la perspective d'un projet de recherche futur.

Lors de la réutilisation du matériel biologique ou des données personnelles liées à la santé relevant des explications ci-dessus, il convient de respecter les dispositions relatives à l'anonymisation, au codage, ainsi qu'à l'information et au consentement, conformément aux al. 1 et 2 du présent chapitre. En revanche, la réutilisation n'est soumise à une obligation d'autorisation que si elle intervient dans le cadre d'un projet de recherche concret au sens de l'art. 33.

3.3.2 Anonymisation (art. 25, ORH)

Conformément à l'art. 2, al. 2, let. b et c, LRH, les projets de recherche sur du matériel biologique anonymisé ou sur des données liées à la santé collectées anonymement ou anonymisées sont exclus du champ d'application de la loi. De même, l'art. 32, al. 3, LRH autorise l'anonymisation de matériel et de données génétiques lorsque la personne concernée n'a pas fait usage de son droit d'opposition. Ces projets de recherche sur du matériel et des données anonymisés ne sont pas réglés par la LRH ; il y a toutefois lieu de définir les mesures à prendre pour obtenir une anonymisation correcte (cf. art. 35, LRH).

Pour qu'il y ait anonymisation, toutes les données qui permettent sans effort démesuré d'identifier directement la personne ou de le faire par comparaison avec d'autres collections de données et de matériel existantes et accessibles doivent avoir été définitivement détruites ou rendues non identifiables (*al. 1*). Dans ce contexte, on gardera à l'esprit qu'un investissement de temps et de moyens est disproportionné, considérant que les techniques informatiques modernes rendent irréalistes une anonymisation parfaitement irréversible. En outre, cette absence d'efforts démesurés est définie concrètement en fonction de la situation spécifique du projet de recherche ;

en principe, l'objectif est atteint quand le rétablissement du lien personnel nécessite une énergie criminelle considérable ou des moyens et des compétences techniques très importants. Cependant, ces efforts disproportionnés ne peuvent pas être simplement concentrés sur la clé des données codées, même si la clé en question est conservée d'une manière telle qu'elle nécessite des efforts considérables pour être découverte. Les données sécurisées de cette manière ne sont pas considérées comme anonymisées. Dès lors qu'une clé existe quelque part, le matériel et les données sont considérés comme codés et non comme anonymisés.

Parmi ces données, on trouve selon l'*al. 2*, dans une énumération non exhaustive, le nom, la date de naissance, des parties d'adresse ou des numéros d'attribution personnelle comme le numéro AVS, etc. L'on veille à ce que les données restantes ne permettent pas de rétablir le lien personnel sans effort disproportionné.

3.3.3 Codage (art. 26, ORH)

Al. 1 : ne requiert pas d'explication - voir cependant 3.3.2

Al. 2 : ne requiert pas d'explication.

3.3.4 Conditions de décodage (art. 27, ORH)

Aux termes de la *let. a*, le matériel biologique ou les données personnelles codés ne peuvent être décodés que pour écarter une menace immédiate pour la santé d'une personne participant au projet, en particulier en cas de menace grave et aiguë pour sa santé. En effet, l'avantage de l'accès aux informations relatives à la santé prime le danger personnel dû à la communication des données.

Conformément à la *let. b*, le décodage est autorisé si une base légale existe dans ce sens, comme dans le cas d'enquêtes policières dans le cadre d'une procédure pénale.

Enfin, le décodage conformément à la *let. c* est autorisé, si celui-ci est nécessaire pour garantir les droits de la personne concernée. La disposition cite comme exemple la révocation du consentement.

3.3.5 Information et consentement éclairé pour la réutilisation de données personnelles génétiques et de matériel biologique pour un projet de recherche sous une forme non codée (art. 28 ORH)

Cette disposition s'applique, en vertu de l'art. 32, al. 1, LRH, aux cas où du matériel biologique ou des données personnelles génétiques, disponibles par suite d'un contexte thérapeutique ou autre, p. ex., comme résultats d'exams médicaux, sont réutilisés dans un projet de recherche sous forme *non codée*. Si la personne concernée, avant le prélèvement ou la collecte, n'a pas été invitée à donner son consentement éclairé pour un projet de recherche précis (cf. art. 17, LRH), elle doit l'être avant toute réutilisation des données ou du matériel. En l'occurrence, l'information et le consentement devront être donnés dans le cadre d'un projet de recherche concret ; l'art. 32, al. 1, LRH ne prévoit pas de consentement dit « général » à des fins de recherche quelconques. En l'espèce, l'*al. 1* détermine la forme (écrite et orale) et le contenu de l'information. Pour les commentaires ainsi que pour l'*al. 2*, voir ch. 3.2.3.

Selon l'*al. 3*, le consentement doit généralement être donné par écrit, de manière à

pouvoir en fournir la preuve si nécessaire. Selon l'*al. 4*, les exceptions à la forme écrite de l'information et du consentement sont définies à l'art. 9, al. 4 (cf. ch. 3.2.4).

3.3.6 Information et consentement éclairé pour la réutilisation de données personnelles génétiques et de matériel biologique à des fins de recherches sous une forme codée (art. 29, ORH)

Contrairement à l'art. 28, l'art. 29 concerne le cas (en complément de l'art. 32, al. 2, LRH) où le matériel biologique disponible ou les données personnelles génétiques sont réutilisés *sous une forme codée*. Dans ce cas aussi, le consentement éclairé de la personne concernée doit être obtenu ; elle peut toutefois être sollicitée pour donner un consentement général pour la réutilisation du matériel ou des données à des fins de recherche. Il n'est pas indispensable qu'un projet de recherche concret existe déjà (cf. art. 32, al. 2, LRH). En l'espèce, l'*al. 1* détermine la forme (écrite et orale) et le contenu de l'information. Ensuite, conformément à la *let. a*, il y a lieu de vérifier si les données personnelles ou le matériel biologique génétiques seront réutilisés sous forme codée ou préparés à des fins de recherche future. Conformément à la *let. b*, la personne concernée doit être informée de son droit de refuser de donner ou de révoquer son consentement. La *let. c* impose d'expliquer les mesures prises pour protéger les données et le matériel, en particulier la nature et la méthode du codage ainsi que les mesures relatives à la conservation et à la protection du code. Enfin, aux termes de la *let. d*, on informera, si le matériel biologique ou les données génétiques personnelles peuvent être transmises à des tiers à des fins de recherche. En vertu de l'*al. 2*, le consentement doit généralement être donné par écrit, de manière à pouvoir en fournir la preuve si nécessaire. Pour les exceptions, cf. ch. 3.2.4.

3.3.7 Information sur l'anonymisation envisagée de matériel biologique et de données personnelles génétiques (art. 30, ORH)

Si du matériel biologique disponible ou des données personnelles génétiques doivent être anonymisés à des fins de recherche, il y a lieu d'en informer la personne concernée au préalable. Elle a le droit de s'opposer tant à l'anonymisation qu'à la réutilisation. Sont présentées les informations qui doivent être communiquées dans des hôpitaux, par exemple, que ce soit dans le cadre de l'information du patient ou sous la forme d'un courrier. Les informations à fournir portent notamment sur l'intention d'anonymiser le matériel biologique ou les données génétiques (*let. a*), sur le droit de la personne concernée de s'opposer à l'anonymisation (*let. b*). On fournira également des informations sur les conséquences de l'anonymisation (*let. c*), à savoir que la personne concernée ne bénéficie pas directement des recherches faites avec ses données personnelles ou son matériel. Enfin, on informera, si le matériel biologique ou les données génétiques personnelles peuvent être transmises à des tiers à des fins de recherche (*let. d*).

3.3.8 Information et consentement éclairé pour la réutilisation de données personnelles non génétiques liées à la santé à des fins de recherche sous une forme non codée (art. 31 ORH)

Dans les cas de réutilisation *non codée* des données personnelles non génétiques liées à la santé, il y a lieu de solliciter le consentement éclairé de la personne

concernée pour leur utilisation à des fins de recherche (cf. art. 33, al. 1, LRH). Dans ce cas, elle peut également donner un consentement dit « général ».

L'*al. 1* régit la forme (écrite et orale) et le contenu de l'information. Ensuite, conformément à la *let. a*, il y a lieu d'informer la personne que les données non génétiques personnelles vont être réutilisées sous forme non codée ou préparées à des fins de recherche future. En vertu de la *let. b*, toute personne participant aux essais a le droit de refuser de donner son accord ou de révoquer son consentement à tout moment, même après le début de l'activité de recherche. En vertu de la *let. c*, elle a le droit d'être informée de tous les résultats de l'essai qui concernent sa santé, tout comme elle a le droit de renoncer à ces informations. La personne concernée peut aussi déléguer cette décision - à savoir si elle tient à être informée de certains résultats et desquels - à une autre personne, que ce soit la direction du projet, son médecin traitant ou quelqu'un d'autre. Selon la *let. d*, la personne concernée doit être assurée que les données personnelles non génétiques prélevées sur elle sont protégées contre tout accès non autorisé. Pour cela, il ne suffit pas de l'affirmer, il faut lui présenter un bref aperçu des principales mesures prises à cet effet. Enfin, en vertu de la *let. e*, il y a lieu d'identifier la personne ou l'institution qui conserve les données.

Selon l'*al. 2*, le consentement doit généralement être donné par écrit, de manière à pouvoir en fournir la preuve si nécessaire. Pour les exceptions, cf. ch. 3.2.4.

3.3.9 Information sur la réutilisation envisagée de données personnelles non génétiques liées à la santé à des fins de recherche sous une forme codée (art. 32 ORH)

Toute réutilisation à des fins de recherche de données personnelles non génétiques liées à la santé existant sous forme codée requiert, conformément à l'art. 33, al. 2, LRH, d'en informer au préalable la personne concernée qui a le droit de s'opposer à cette réutilisation. Quant à l'information à fournir, p. ex., dans des hôpitaux, dans le cadre de l'information du patient ou sous la forme d'un courrier, la *let. a* impose de signaler que ces données seront réutilisées sous forme codée ou préparées à des fins de recherche ultérieure ; la *let. b* stipule le droit de la personne concernée à s'opposer à leur réutilisation ; la *let. c* précise les mesures prises pour protéger les données, particulièrement la nature et la méthode de codage ainsi que les mesures de conservation et de protection du code ; la *let. d* informe pour finir de la possibilité de transmettre les données personnelles à des tiers à des fins de recherche.

3.3.10 Projet de recherche (art. 33, ORH)

Est considéré comme un projet de recherche, au sens du chapitre 3 de la présente ordonnance (à l'exception des cas décrits aux art. 34 et 35, al. 1, let. b, LRH ; cf. art. 37 à 40), tout projet dans lequel du matériel biologique prélevé antérieurement ou des données personnelles liées à la santé collectées antérieurement sont réutilisés pour répondre à une problématique scientifique. En d'autres termes, il s'agit de recherche rétrospective sur du matériel ou des données existants. Tandis que la gestion du matériel biologique ou des données personnelles à des fins de recherche uniquement ne nécessite pas encore d'autorisation, la situation change dès lors que la réutilisation vise à répondre à une problématique scientifique. La définition du moment où cette finalité change relève de la responsabilité de la direction du projet. Ceci est également valable concernant le degré de concrétisation de la problématique scientifique. Ce qui permet, le cas échéant, de pouvoir réagir avec souplesse aux résultats intermédiaires.

Dans le cadre de la procédure d'autorisation pour un projet de recherche selon l'art. 6 ou pour un essai clinique selon l'OClin, l'autorisation peut être obtenue simultanément pour un projet de recherche ultérieur au sens de cette disposition.

Si la direction du projet se procure le matériel nécessaire par le biais d'un tiers (p. ex., une banque biologique ou un registre), on peut partir du principe que la mise à disposition et la transmission par le prestataire ne font pas partie du projet de recherche.

De manière générale, on gardera à l'esprit que les projets de recherche utilisant du matériel biologique ou des données personnelles liées à la santé anonymisés ne sont pas régis par la LRH.

3.3.11 Domaines de vérification (art. 34, ORH)

Au vu des différents risques liés à la réutilisation de données personnelles existantes ou de matériel biologique déjà prélevés, l'énumération des aspects à vérifier régulièrement a été réduite par rapport à celle de l'art. 15. La commission d'éthique s'attarde surtout à vérifier si les dispositions légales en matière de consentement visées aux art. 32 ou 33 LRH (*let. b*) étaient respectées. Sont déterminantes, dans ce contexte, les dispositions concrètes visées à l'al. 2 du présent chapitre. Dans la mesure où les données personnelles ou le matériel biologique doivent être réutilisés sous forme codée, la commission d'éthique vérifie si les prescriptions de codage visées à l'art. 25 sont respectées (*let. d*). Une autre tâche consiste à contrôler les objectifs encadrant la conservation du matériel biologique ou des données personnelles selon l'art. 5, al. (*let. e*).

Lorsque le matériel biologique ou les données personnelles destinés à être réutilisés ont été prélevés ou collectés dans le cadre d'un autre projet de recherche, il est possible que la procédure d'autorisation de l'époque ait déjà vérifié le respect des dispositions légales en matière d'information et de consentement visées aux art. 32 ou 33, LRH ou encore à l'al. 1. Afin d'éviter les doublons, l'al. 2 prévoit de tenir compte des autorisations déjà délivrées par des commissions d'éthique nationales et étrangères.

3.3.12 Disposition applicable (art. 35, ORH)

Les documents de la demande déposés sont régis selon la *let. a* de l'art. 14. Sont déterminants les documents énumérés à l'annexe 2, chiffre 4. Une description de la problématique scientifique doit en particulier être déposée (cf. Annexe 2, chiffre 4.2) et pas un plan de recherche détaillé, comme pour les projets de recherche selon le chapitre 2. La procédure et les délais sont régis par analogie conformément aux dispositions correspondantes du chapitre 2 (*let. a à b*).

Pour les projets de recherche au sens du présent article, utilisant un protocole de recherche uniforme mais mis en œuvre dans différents cantons, et en ce sens, présentant un caractère multicentrique, la *let. c* stipule une utilisation par analogie de la procédure visée dans l'art. 17.

3.3.13 Obligations d'annoncer (art. 36, ORH)

Tout changement de la personne responsable d'un projet de recherche (direction du projet), qui est également l'interlocuteur de la commission d'éthique, doit être déclaré

au préalable à celle-ci afin de garantir la continuité de la communication (*al. 1*). Pour toute explication concernant l'*al. 2*, voir les commentaires relatifs aux dispositions identiques de l'art. 22, al. 1, ORH (ch. 3.2.17).

3.3.14 Domaines de vérification (art. 37, ORH)

En l'absence de consentement, ou lorsque les informations nécessaires sur le droit d'opposition n'ont pas été communiquées (cf. art. 34, LRH), la procédure applicable en cas de réutilisation de données personnelles liées à la santé et de matériel biologique pour un projet de recherche concret ou à des fins de recherches restant encore à préciser présente quelques particularités, notamment dans le cadre de la levée du secret professionnel au sens de l'art. 321^{bis}, CP, raison pour laquelle un règlement spécifique est requis.

La commission d'éthique doit vérifier, tout d'abord, si les intérêts de la direction du projet pour la réutilisation des données personnelles ou du matériel biologique priment les intérêts de la personne concernée à pouvoir décider elle-même de la réutilisation à des fins de recherche (*let. c*; pour les critères d'évaluation, voir le message p. 7339). Si l'autorisation de la commission d'éthique a valeur de justification pour la levée du secret professionnel, les personnes habilitées à transmettre les données doivent être déterminées ou au moins déterminables, et désignées à l'égard de la commission d'éthique (*let. d*). Pour des raisons de sécurité juridique, le nom des médecins dégagés du secret professionnel doit être cité dans la mesure du possible. Par analogie avec la pratique actuelle de la commission pour le secret professionnel dans la recherche médicale, le cercle de personnes peut, dans des cas individuels, être considéré comme défini s'il se réfère à une fonction précise (p. ex. « tous les gynécologues » d'un lieu donné (p. ex. du canton de Berne). Le nom des médecins impliqués dans le traitement ultérieur ne doit pas être non plus impérativement cité.

Une autre tâche principale de la commission est vérifier le respect des prescriptions en matière de conservation du matériel biologique ou des données personnelles visées à l'art. 5 (*let. e*).

Enfin, la commission d'éthique vérifie les qualifications professionnelles des personnes autorisées à recevoir éventuellement les données ou le matériel biologique (*let. f*).

3.3.15 Dispositions applicables (art. 38, ORH)

(pour *let. a et b*, cf. ch. 3.3.12 ci-dessus)

En vertu de la *let. c*, on applique par analogie la procédure des projets de recherche multicentriques à la réutilisation ou la collecte de matériel biologique ou de données personnelles liées à la santé selon un protocole de recherche uniforme, mais dans des domaines de responsabilité relevant de différentes commissions d'éthique.

3.3.16 Autorisation (art. 39, ORH)

Les contenus de l'autorisation doivent être réglementés car ils servent de justification pour lever le secret professionnel lorsqu'il s'agit de transmettre des informations, conformément à l'art. 321 CP. Les indications à fournir dans l'autorisation doivent donc être définies le plus précisément possible. Elles sont énoncées aux *let. a à d* et

découlent directement des documents que le requérant doit fournir et peuvent être fixées de manière simple sur un formulaire conçu à cet effet.

3.3.17 Annonces (art. 40, ORH)

Puisque les projets de réutilisation en l'absence de consentement et d'information au sens de l'art. 34 LRH restent l'exception, toute modification aux indications prescrites à l'art. 35 doit être déclarées à la commission d'éthique avant mise en œuvre (*al. 1*). La fin ou l'arrêt de la collecte de données doivent être déclarées à la commission d'éthique dans les 90 jours (*al. 2*). Il est inutile d'envoyer un rapport détaillé : une brève note écrite suffit pour que la commission d'éthique puisse considérer le projet comme terminé.

3.4 Chapitre 4 : Recherche sur des personnes décédées

3.4.1 Domaines de vérification (art. 41, ORH)

La vérification, par la commission d'éthique, d'un projet de recherche sur des personnes décédées se concentre tout particulièrement au respect des exigences spécifiques de la loi (*let. c et d*) : d'une part, le dossier du projet doit faire apparaître clairement que les recherches ne portent que sur les personnes décédées pour lesquelles un consentement a été exprimé (c.-à-d. un consentement communiqué de son vivant par la personne décédée ou un consentement émis par une personne de confiance au sens de l'art. 36, LRH). D'autre part, l'intégration dans un projet de recherche sur des personnes décédées placées sous respiration artificielle nécessite des motivations spécifiques. Enfin, l'indépendance entre les chercheurs et les médecins chargés de constater le décès doit être assurée (art. 37, LRH). Dans le cas de personnes décédées, une attention particulière est portée en outre au respect de l'interdiction de commercialiser (*let. f*) ; à ce propos, la commission d'éthique doit s'assurer que la mise à disposition de la personne décédée ne donne lieu à aucune rémunération, mais tout au plus à un défraiement. Les autres critères non exhaustifs de vérification recouvrent ceux des art. 15 et 34 ; on se référera aux commentaires correspondants.

3.4.2 Dispositions applicables (art. 42, ORH)

(Voir ch. 3.3.12)

3.4.3 Annonces (art. 43 ORH)

Selon l'*al. 1*, un changement de la direction du projet doit être annoncé (*let. a*) étant donné la responsabilité de celle-ci. Il en va de même pour toute modification essentielle du plan de recherche (*let. b*) pour des projets impliquant des personnes décédées placées sous respiration artificielle, car de telles modifications peuvent se répercuter notamment sur l'évaluation des exigences de subsidiarité (cf. art. 41, let. d). Pour l'*al. 2*, on se référera aux commentaires relatifs aux dispositions identiques visées à l'art. 40 ORH (ch. 3.3.17).

3.5 Chapitre 5 : Recherche sur des embryons et des fœtus issus d'interruptions de grossesse et d'avortements spontanés, y compris des enfants mort-nés

3.5.1 Information et consentement éclairé (art. 44, ORH)

Dans les cas d'utilisation, pour la recherche, d'embryons ou de fœtus issus d'interruptions de grossesse et d'avortements spontanés, y compris d'enfants mort-nés pour la recherche, il y a lieu d'obtenir le consentement de la femme concernée, dans le cas d'interruptions de grossesse au sens de l'art. 39, LRH, et des parents dans le cas d'avortements spontanés, y compris d'enfants mort-nés, au sens de l'art. 40, LRH. En l'occurrence, l'information doit comprendre au moins les éléments cités dans l'*al. 1* et doit adopter la forme orale et écrite.

Ensuite, la *let. a* impose d'informer la femme ou le couple concernés qu'il est envisagé d'utiliser l'embryon ou le fœtus à des fins de recherche. Il ne doit pas nécessairement exister de projet de recherche existant ou planifié ; il peut s'agir de préparer des objectifs de recherche ultérieurs, encore inconnus. Ensuite, la *let. b* impose d'informer la femme ou le couple qu'ils ont le droit de refuser ou de révoquer en tout temps leur consentement sans avoir à justifier leur décision. La *let. c* stipule de fournir des informations sur les mesures prises pour protéger les données personnelles collectées et le matériel biologique prélevé. La *let. d* impose de clarifier le sort réservé à l'embryon ou au fœtus une fois la recherche achevée.

Pour l'*al. 2*, cf. ch. 2.1.7.

Selon l'*al. 3*, le consentement doit généralement être donné par écrit, de manière à pouvoir en fournir la preuve si nécessaire. Pour les exceptions à la forme écrite de l'information et du consentement selon l'*al. 4*, cf. ch. 3.2.4.

3.5.2 Domaines de vérification (art. 45, ORH)

L'évaluation par les commissions d'éthique vise en tout premier lieu à vérifier l'intelligibilité et l'exhaustivité des formulaires d'information et de consentement, mais s'attache aussi, compte tenu de la situation difficile pour la femme ou le couple concernés, à vérifier le processus de demande et d'information prévu pour les personnes dont le consentement est sollicité (*let. c*). Dans le cas de projets de recherche sur des embryons et des fœtus issus d'interruptions de grossesse, la demande ne peut être formulée tant que la décision d'interruption n'a pas été prise ; pour ces projets de recherche, d'autres exigences sont encore à vérifier (*let. d*). Les autres critères non exhaustifs de vérification (*let. h*) recouvrent ceux des art. 15, et 37 ; on se référera aux commentaires correspondants.

3.5.3 Dispositions applicables (art. 46 ORH)

(Voir ch. 3.3.12)

3.6 Chapitre 6 : Dispositions finales

3.6.1 Mise à jour des annexes (art. 47, ORH) et entrée en vigueur (art. 49, ORH)

On se référera aux commentaires relatifs aux art. 68 et 74, OClin.

3.6.2 Dispositions transitoires (art. 48 ORH)

Concernant les *al. 1 à 3* ainsi que l'*al. 4, let. a*, on se reportera aux explications sur l'art. 69, OClin.

L'*al. 4, let. b*, stipule que les annonces relatives aux projets de recherche selon les chapitres 3 à 5 sont soumises au nouveau droit. Il s'agit notamment du changement de direction du projet (art. 36, al. 1 et art. 43, al. 1, let. a), l'arrêt ou l'interruption du projet de recherche (art. 36, al. 2 et art. 43, al. 2), la modification des données mentionnées dans l'autorisation en vertu de l'art. 34, LRH (art. 40), ainsi que, pour les projets de recherche sur des personnes décédées placées sous respiration artificielle, les modifications essentielles du protocole de recherche (art. 43, al. 1, let. b). En principe, les événements devant être déclarés étaient déjà soumis à cette obligation selon l'ancien droit. Le changement de direction du projet, et par conséquent du détenteur de l'autorisation, est nécessaire d'un point de vue procédural. Cela vaut également pour les annonces d'arrêt, qui permettent à la commission d'éthique de clôturer le dossier correspondant d'un point de vue administratif. Pour les projets de recherche sur des personnes décédées devant être placées sous respiration artificielle, l'annonce des modifications essentielles du protocole de recherche se justifie par le renforcement des exigences d'un point de vue juridique et éthique.

4 Commentaires relatifs à l' d'organisation concernant la loi relative à la recherche sur l'être humain (ordonnance d'organisation concernant la LRH), Org LRH

4.1 Chapitre 1 : Organisation des commissions d'éthique

4.1.1 Composition (art. 1)

Selon l'art. 53, al. 1, LRH, les commissions d'éthique doivent être constituées de manière à disposer des compétences et de l'expérience nécessaires à l'accomplissement de leurs tâches. La loi mentionne, dans une énumération non exhaustive, trois disciplines (médecine, éthique et droit) qui doivent être représentées dans la commission. S'appuyant sur l'art. 53, al. 3, LRH, l'art. 1 différencie et élargit désormais les disciplines dans lesquelles les membres doivent attester des connaissances spécifiques ; à cet égard, il est possible qu'une même personne dispose de différentes compétences pour les travaux de la commission. Le choix des membres sera en particulier fonction des disciplines dont relèvera vraisemblablement la grande majorité des projets de recherche.

Les *let. a* et *b* imposent que soient représentés des experts ayant des connaissances avérées en médecine et psychologie. La médecine englobe diverses disciplines qui comptent parmi les activités médicales préventives, diagnostiques, thérapeutiques, palliatives ou de réadaptation, telles que la médecine interne, l'oncologie, l'orthopédie, la médecine générale, la radiologie et la psychiatrie. Cela étant, il est inutile que chacune de ces disciplines soit représentée. La psychologie est citée en complément car elle ne relève pas de la pratique médicale, mais que certains projets de recherche en psychologie clinique entrent dans le champ d'application de la loi et qu'ils doivent, dès lors, être soumis à l'évaluation de la commission. En outre, la représentation de cette discipline est importante parce que les recherches utilisent une méthodologie socio-économique.

Selon la *let. c*, un représentant justifiant de connaissances dans le domaine des soins est indispensable afin de disposer au sein de la commission de compétences relatives aux projets et aux méthodes de recherche dans cet important domaine de la recherche clinique.

Selon la *let. d*, un représentant possédant des compétences professionnelles en pharmacie ou médecine pharmaceutique doit siéger dans la commission afin que cette dernière dispose des connaissances nécessaires sur les médicaments et leur utilisation dans des essais cliniques.

Selon la *let. e*, un membre doit disposer de connaissances spécifiques en biologie, dans l'optique de projets de recherche utilisant du matériel biologique et afin de garantir une perspective en sciences naturelles.

En vertu de la *let. f*, la commission doit compter des experts ayant des connaissances spécifiques en biostatistique, notamment pour pouvoir évaluer les aspects statistiques dans les projets de recherche. Souvent, des professionnels de la statistique,

des mathématiques ou de l'épidémiologie disposent de ces compétences.

La *let. g* impose d'intégrer aux commissions des professionnels de l'éthique pour faire valoir les principes éthiques reconnus et inscrits dans la loi dans la recherche sur l'être humain lors de l'évaluation de projets concrets. Ces professionnels, qui ne font pas partie du domaine de la santé au sens strict, sont tout particulièrement en mesure d'apporter un regard extérieur par rapport aux professionnels de la santé. Il n'est pas rare que les personnes de différents groupes professionnels - au bénéfice de la formation correspondante - (p. ex., la philosophie ou la théologie) disposent des compétences voulues en matière d'éthique.

Selon la *let. g*, il est nécessaire, sous l'angle du fondement juridique de la réalisation de projets de recherche, qu'une personne dotée des compétences correspondantes soit représentée dans la commission. Relèvent aussi des compétences juridiques des compétences techniques sur les aspects juridiques de la protection des données. Ainsi, l'ordonnance se contente de fixer les contraintes minimales de composition de la commission. Les cantons ont toute latitude pour intégrer aux commissions des représentants des patients (cf. art. 53, al. 1, dernière phrase, LRH) et des professionnels d'autres disciplines ou groupes professionnels (p. ex., physiothérapie ou ergothérapie, sociologie, sciences de la nutrition, biomécanique, aspect technique de la protection des données).

L'*al. 2* prône un indispensable équilibre, tant en termes de représentation par sexe que par groupe professionnel, afin de garantir le dialogue interdisciplinaire et ouvert aux différents points de vue exigé par la loi dans les travaux de la commission. Cette disposition laisse une certaine marge de manœuvre à cet égard, sachant qu'en matière de domaines de spécialisation, il y a lieu de respecter au moins les règles en matière de procédure ordinaire et simplifiée (art. 4, al. 3, et art. 5, al. 3).

La connaissance des institutions et des lieux de recherche ainsi qu'une proximité avec ces structures constituent une condition importante pour évaluer la faisabilité de la recherche. L'*al. 3* prescrit donc explicitement que la commission doit connaître les spécificités locales. Il y a lieu de veiller à cet aspect, tout particulièrement dans le cas de coopérations intercantionales. Lorsque des projets de recherche sont régulièrement réalisés dans un canton où la commission d'éthique n'a pas son siège, mais pour lesquels elle assume les évaluations, une solution possible serait qu'au moins un membre de la commission soit actif dans ce canton.

L'*al. 4* impose de faire appel à des experts externes lorsque les connaissances techniques requises pour l'appréciation d'un projet de recherche font défaut. Cette disposition n'implique toutefois pas de manière impérieuse la présence d'un membre ou d'un expert externe pour chaque domaine de spécialité dans lequel doit être réalisé le projet de recherche. Ce qui est requis, c'est que la commission dispose des connaissances lui permettant de comprendre l'objet et la réalisation du projet ainsi que des compétences de base dans le domaine concerné, de sorte qu'elle soit en mesure d'apprécier et d'évaluer le rapport risques/bénéfices. Souvent, la collaboration des membres issus des domaines de spécialité visés à l'*al. 1* suffit déjà. Une autre solution consiste également à interroger les chercheurs afin de pouvoir se faire une idée de certains détails pertinents. La loi permet déjà de faire appel à des experts externes, p. ex., pour disposer d'un deuxième avis (art. 53, al. 2, LRH). Cette démarche peut s'avérer opportune, en particulier dans le cadre de projets de recherche impliquant des personnes handicapées, qui requièrent le recours à des experts du domaine.

L'ordonnance ne plafonne pas le nombre de membres d'une commission d'éthique (cf. toutefois l'exigence d'un quorum à l'art. 4). Ce nombre dépend avant tout de la

charge de travail et de la structure retenue pour la commission. Il n'est pas exclu que les séances de la commission se déroulent plusieurs fois par mois dans une composition variable ; dans d'autres configurations, les commissions se composent de plusieurs chambres ou départements. En raison de l'autonomie organisationnelle des cantons et des différentes pratiques internationales, il n'existe aucune limitation légale au niveau fédéral. Il est toutefois fondamental que la forme d'organisation choisie puisse garantir, comme l'exige le législateur fédéral, la qualité de la pratique d'évaluation, sa cohérence - au sein d'une commission - ainsi que le traitement ponctuel des demandes soumises.

4.1.2 Exigences à l'égard des membres (art. 2)

Conformément à l'*al. 1*, dès le début de leur activité, les membres doivent suivre une formation pour connaître la fonction de la commission d'éthique et les principes nécessaires en matière éthique, juridique et scientifique. Ils doivent également suivre régulièrement des formations continues afin d'approfondir leurs connaissances et d'acquérir une connaissance des dernières évolutions. Quant à savoir quel membre doit suivre quelle formation, cette décision incombe à chaque canton ou à la présidence de la commission, notamment pour fixer le niveau de connaissances prérequis. Dans l'ensemble, l'acceptation de l'activité de la commission dépend des compétences et de l'expérience de chaque membre, ce qui justifie l'obligation de formation déjà fixée, par ailleurs souple en termes de contenu et de durée. Il incombe aux cantons de s'assurer, voire de vérifier, que les membres présentent chacun les qualités requises et que la commission dans son ensemble est en mesure de fournir des évaluations d'une qualité et d'une efficacité conformes à la législation fédérale.

Pour assurer une évaluation des demandes conforme à la réalité de l'exécution de projets de recherche, l'*al. 2* prévoit que les spécialistes en médecine, en psychologie ainsi que dans le domaine des soins disposent d'une expérience de recherche. Afin de garantir que les pratiques actuelles de la recherche sont prises en compte au niveau de la commission, il est demandé aux personnes nommées de disposer d'une expérience récente en matière de recherche, ne remontant pas à plusieurs années.

4.1.3 Secrétariat scientifique (art. 3)

Les compétences et les ressources du secrétariat scientifique sont très importantes, étant donné l'objectif de la LRH en matière d'autorisation. Par conséquent, la législation fédérale définit quelques exigences minimales, sans prescrire la composition du secrétariat dans les détails et, par conséquent, sans empiéter de manière inappropriée sur l'autonomie d'organisation des cantons.

En vertu de l'*al. 1*, les personnes qui travaillent au secrétariat scientifique doivent remplir des exigences en matière de cursus professionnels général mais aussi de compétences dans le domaine de la recherche. Ainsi, ces personnes doivent, d'une part, avoir accompli des études universitaires complètes en médecine, pharmacie, sciences naturelles, psychologie ou droit (*let. a*) et, d'autre part, disposer de compétences spécifiques, nécessaires au contrôle préliminaire des dossiers de demande ainsi qu'à la gestion des procédures d'autorisation et d'annonce, dans les domaines des bonnes pratiques cliniques, des méthodes scientifiques et des fondements juridiques (*let. b à d*). Concernant ces dernières compétences, il est tout à fait admissible que chacun des collaborateurs individuels ne disposent pas de connaissances spécifiques approfondies dans tous les domaines ; cependant, chaque membre du

secrétariat scientifique doit témoigner de connaissances de base suffisantes dans tous les domaines cités.

L'*al.* 2 clarifie que l'aspect quantitatif des ressources humaines du secrétariat scientifique revêt également une grande importance. Seul le respect des conditions énoncées aux *let. a et b* (disponibilité suffisante pour la commission et la communauté des chercheurs, respect des délais de procédure) garantit que les activités de la commission peuvent être menées dans le cadre prescrit par le législateur.

4.1.4 Récusation (art. 4)

Cette disposition concrétise les critères de partialité susceptibles de mener à la récusation d'un membre (cf. art. 52, al. 3, LRH). Sont cités à titre d'exemple la participation ou l'intérêt personnel au projet concret (*al. 1, let. a*) ou un lien organisationnel ou personnel avec les requérants (*al. 1, let. b*). En outre, chaque membre a dans un premier temps l'obligation, avant de traiter une demande, de déclarer tout motif de partialité et de se récuser, à savoir de quitter la séance avant le début des délibérations et la prise de décision, dès qu'apparaît un conflit d'intérêts (*al. 2*). Une attention correspondante est donc requise également de la part du président de la commission. Lorsque les avis divergent sur l'existence ou non d'un motif de récusation, il incombe aux commissions de régler la procédure (p. ex., par le biais d'une décision présidentielle).

Cette disposition régit donc les motifs de récusation relatifs à un projet précis devant être évalué. Par contre, la présente ordonnance ne prévoit pas de motifs d'incompatibilité susceptibles de constituer une source de partialité et, partant, une raison de ne pas être sélectionné. Il pourrait s'avérer problématique qu'une personne responsable de la recherche au sein d'un hôpital universitaire siège simultanément dans une commission d'éthique, puisque ses deux fonctions (promotion des activités institutionnelles de recherche, d'une part, protection des personnes concernées, d'autre part) pourraient en principe être source de conflits d'intérêts. Il en va de même pour des responsables d'institutions de promotion de la recherche qui, du fait même de leur fonction, pourraient donner l'impression de partialité ou de manque d'indépendance en tant que membres d'une commission d'éthique. Il importe donc pour les cantons d'en tenir compte lors du choix des membres, et tout particulièrement du président des commissions.

4.1.5 Procédure ordinaire (art. 5)

Lors de l'évaluation des demandes d'autorisation, la procédure ordinaire constitue la règle selon l'*al. 1*. Sept membres au moins doivent être présents. Le président fait en sorte que la composition de l'organe de décision garantisse une évaluation compétente et interdisciplinaire des demandes à l'ordre du jour.

Compte tenu de l'importance d'une discussion interdisciplinaire, les délibérations orales constituent également la règle, conformément à l'*al. 2*. La procédure écrite doit rester l'exception et être réservée aux cas particulièrement urgents, p. ex. Tout membre peut en outre exiger des délibérations orales à tout moment.

L'*al. 3* stipule que les décisions se prennent à la majorité simple des votes, dans l'hypothèse où un vote est nécessaire ; en cas d'égalité, la voix du président ou de son représentant est prépondérante.

L'*al. 4* explique en complément de l'*al. 1* que seuls les cas cités aux art. 6 et 7 peuvent faire l'objet d'une décision dans une composition à trois membres ou d'une

décision présidentielle.

4.1.6 Procédure simplifiée (art. 6)

Pour certaines catégories de projets de recherche, on peut considérer que l'appréciation du respect des contraintes légales ne donne lieu à aucune particularité nécessitant une discussion approfondie dans le cadre d'une commission plénière. Dans ces cas, conformément à l'*al. 1*, et dans le prolongement d'une pratique déjà bien établie, il est possible de recourir à une procédure simplifiée par voie de décision d'un comité ou dans une composition à trois membres. Selon les catégories de projet :

Let. a : Lors d'essais cliniques de catégorie A, il s'agit notamment d'essais avec des médicaments autorisés ou des dispositifs médicaux portant la marque de conformité CE, d'essais basés sur des interventions assorties de risques et de contraintes minimaux. La procédure simplifiée est applicable à ces essais, pour autant qu'ils ne soulèvent aucune question particulière requérant une discussion en commission plénière. Une discussion plénière s'impose, p. ex., lorsque le projet intègre des personnes particulièrement vulnérables et qu'il y a lieu d'évaluer la nécessité de les intégrer, ou lorsque le protocole de recherche présente des particularités ou une grande complexité. La procédure ordinaire est également indiquée lorsque des mesures de prélèvement ou de collecte associées à un risque non négligeable sont prévues, ce qui nécessite une attention particulière notamment en matière d'évaluation du profil bénéfices-risques. Enfin, l'expérience montre que les questions restantes donnent régulièrement lieu à d'intenses discussions au sein de la commission ; le président ainsi que la commission dans sa composition à trois membres disposent ici d'un pouvoir discrétionnaire non négligeable en la matière. Des motivations telles que la perspective d'une hausse des émoluments, etc. ne constituent pas un motif de recours à la procédure ordinaire.

Let. b : En outre, des projets de recherche impliquant des mesures de collecte de données personnelles liées à la santé ou de prélèvement de matériel biologique associés à des risques et à des contraintes minimaux peuvent être traités et évalués en composition à trois membres. De manière générale, pour cette catégorie, la complexité du protocole de recherche et les effets sur la santé des personnes participantes sont tels qu'ils ne justifient pas l'intervention de la commission plénière.

Let. c : les projets de recherche réutilisant du matériel biologique et des données personnelles liées à la santé malgré un défaut de consentement ou d'information selon l'art. 34, LRH présentent un large spectre de complexité et d'aspects à évaluer. Dans certains cas particuliers, ils peuvent soulever des questions difficiles, notamment en raison de l'origine et des circonstances d'acquisition des données (p. ex., dans le contexte de la recherche sur le suicide), mais peuvent aussi, dans d'autres cas, ne pas soulever de questions spécifiques d'ordre éthique, scientifique ou juridique. Dans ce dernier cas, les projets peuvent par conséquent faire l'objet d'une décision en procédure simplifiée.

Let. d : Sur la base des exigences légales et de la menace plutôt limitée pesant sur les positions juridiques concernées, les projets de recherche menés sur des personnes décédées peuvent également être évalués selon la procédure simplifiée. Par contre, lorsque des questions sensibles se posent, p. ex., dans le cas de recherches effectuées sur des personnes décédées placées sous respiration artificielle (notamment sur l'indépendance de la constatation du décès), une discussion et une décision en plénière sont indiquées.

Let. e : Les modifications soumises à autorisation doivent faire l'objet d'une décision en procédure simplifiée lorsque les modifications apportées aux projets ne sont pas seulement formelles ou de portée mineure mais soulèvent des questions spécifiques non négligeables d'ordre éthique, scientifique ou juridique. Si un projet comprenant un large volet remanié est déposé par le biais d'un *amendment*, une procédure ordinaire est même possible ; ceci relève toutefois de l'évaluation du président ainsi que des autres membres de la composition à trois membres (cf. al. 5).

Sont exceptées, en vertu de l'*al. 2*, les décisions relatives aux essais cliniques qui ont été prises par la commission d'éthique dans son rôle de commission directrice. Une procédure ordinaire se justifie dans ce cas, ne fût-ce que du fait de la responsabilité pour les divers lieux de réalisation en Suisse et de l'intégration des commissions d'éthique concernées. Le choix de la procédure concernant l'autorisation des modifications en cas d'essais multicentriques est régi, au contraire, par les règles usuelles (cf. *let. e* ainsi que art. 7, al. 1, *let. b*).

Conformément à l'*al. 3*, la composition à trois de l'organe de décision doit être également multidisciplinaire. De même, les exigences générales de la loi s'appliquent, garantissant une évaluation compétente des demandes présentées. Il est possible de recourir à la composition à trois de manière ponctuelle ou pour une période précise.

L'*al. 4* prévoit qu'une procédure écrite est possible si aucun membre de la composition à trois ne souhaite une délibération orale.

L'*al. 5* prévoit dans quels cas la procédure ordinaire doit être appliquée, ou quand une évaluation en commission plénière s'impose : L'absence d'unanimité (*let. a*) montre que la situation d'une demande formulée selon l'*al. 1*, en fait et en droit, n'est pas aussi claire qu'on ne l'attendait ; de même, un membre doit être en mesure de demander l'application de la procédure ordinaire en cas d'incertitudes ou d'imprécisions et lorsque l'avis des autres membres de la commission semble important (*let. b*).

4.1.7 Décision présidentielle (art. 7)

La possibilité qu'un membre de la présidence de la commission décide seul de la suite à donner à une demande ou à toute autre affaire, généralement dans le prolongement de l'évaluation préalable réalisée par le secrétariat scientifique, sert avant tout à faciliter le traitement des demandes ; elle est donc limitée, en vertu de l'*al. 1*, aux cas dont l'évaluation est évidente et qu'il est possible d'effectuer de manière relativement schématique (*let. a à g*).

Dans tous les cas, en vertu de l'*al. 2*, le président ou son représentant peuvent recourir à la procédure simplifiée ou à la procédure ordinaire si, à leur estime, certaines questions nécessitent une discussion avec d'autres membres, voire avec la commission plénière.

4.1.8 Obligation d'archiver et droit de consultation (art. 8)

Pour garantir la traçabilité selon des critères applicables à l'ensemble de la Suisse, l'*al. 1* prévoit une obligation uniforme d'archivage de dix ans. Selon l'*al. 2*, l'autorité cantonale de surveillance compétente peut utiliser cette documentation dans le cadre de ses fonctions ; elle dispose d'un droit de consultation.

4.1.9 Obligation d'annoncer (art. 9)

Pour que le grand public puisse disposer d'un aperçu des commissions d'éthique compétentes, chaque canton doit communiquer les commissions d'éthique compétentes sur son territoire à l'organe de coordination de la Confédération, à savoir l'OFSP.

4.2 Chapitre 2 : Organe de coordination

4.2.1 Organe de coordination (art. 10)

La direction de l'organe de coordination au sens de l'art. 55 LRH ne doit pas être confiée à des tiers, de manière à ce que l'OFSP, en tant qu'organe responsable au niveau fédéral, puisse dès l'entrée en vigueur de la nouvelle législation collecter des expériences en termes d'exécution et suivre l'évolution en la matière (*al. 1*).

L'*al. 2* présente, à titre d'exemple, certaines tâches essentielles de l'organe de coordination. Toutes ces tâches ont pour but de clarifier les questions de mise en application, d'harmoniser les aspects techniques et de garantir un échange régulier entre les autorités de contrôle impliquées de même qu'avec les représentants et les institutions du monde de la recherche, mais aussi, si nécessaire, de préparer des modèles de formulaires et des directives de mise en œuvre élaborés en concertation. L'organe de coordination est en outre chargé d'informer régulièrement le public sur les activités des commissions d'éthique. Sont d'un intérêt tout particulier les statistiques relatives à la nature et au nombre de projets de recherche réalisés.

Le portail permettant l'enregistrement des essais ainsi que la banque de données complémentaire de la Confédération sont exploités, conformément à l'art. 67, OClin par l'organe de coordination de l'OFSP. Dans le cadre de l'exploitation de cet outil informatique, il est possible sans dépense supplémentaire de générer simultanément le formulaire de base de dépôt de demande avec les données de toute façon entrées par le promoteur. De même, les banques de données peuvent servir de « boîte aux lettres » pour les dossiers de demande. L'*al. 3* contient les dispositions pratiques permettant à l'organe de coordination de mettre à disposition ces documents d'aide dans l'intérêt de l'harmonisation et de la simplification de la procédure d'autorisation et d'annonce. L'utilisation de cette possibilité reste optionnelle pour les chercheurs ainsi que pour les autorités de contrôle responsables ; en cas d'utilisation, ces derniers confirment qu'ils sont responsables de l'exactitude et de l'exhaustivité des données et documents saisis. Indépendamment de cela, le dépôt des dossiers de demande ainsi que les actions souveraines des autorités interviendront dans le cadre des prescriptions procédurales habituelles.

L'organe de coopération émet enfin des directives sur le contenu des rapports des commissions d'éthique, afin que soient mises à disposition des données exhaustives et homogènes, dans la perspective de l'information du public et de la vérification de l'efficacité de la loi.

4.3 Chapitre 3 : Protection des données

4.3.1 Communication des données personnelles (art. 11)

En application de l'art. 59, LRH, le présent article règle les modalités de la communication des données personnelles par les autorités d'exécution (notamment Swissmedic, la commission d'éthique compétente ou l'OFSP) et l'information des personnes concernées. La publication des données touche en premier lieu les requérants et plus rarement les personnes impliquées dans le projet de recherche. Au cas où une autorité d'exécution envisage de publier des données sur la base de l'art. 59, al. 1 ou 2, LRH, elle vérifie au préalable qu'aucun intérêt privé prépondérant (secrets d'affaires ou de fabrication) ne s'y oppose. Avant de procéder à la pesée des intérêts, l'autorité d'exécution informe la personne concernée sur le but de la communication des données, sur l'étendue des données publiées et sur le destinataire, et lui offre la possibilité de prendre position (*al. 1*).

Aux termes de l'*al. 2*, il n'est pas nécessaire d'entreprendre les démarches précitées dans certaines conditions, notamment lorsque la personne concernée a été suffisamment informée au préalable sur l'éventualité de voir ses données publiées (*let. a*). Par suffisamment, on entend au moins les informations au sens de l'al. 1, let. a à c. Souvent, la divulgation des données résulte de circonstances concrètes, et est donc prévisible par la personne concernée (*let. b*). C'est régulièrement le cas, p. ex., lorsqu'une commission d'éthique communique des informations relatives à une demande sur un essai multicentrique à une autre commission d'éthique concernée ou, dans le cas d'essais sur des produits thérapeutiques, à Swissmedic. Dans ces cas, l'intérêt de la personne concernée à ce que des informations contenues dans la demande soient divulguées aux autres autorités impliquées découle du dépôt même de la demande. Aucun entretien préalable ne s'impose, en outre, lorsque les droits ou les intérêts essentiels de tiers sont mis en danger et que le temps presse (*let. c*). L'on pense, p. ex., à de nouvelles informations dont la divulgation rapide est indispensable pour éviter des dangers immédiats pour la santé d'autres personnes participant à l'essai. Il est également possible de renoncer à cet entretien préalable lorsqu'il constitue une entrave à l'accomplissement d'obligations légales, comme cela pourrait se produire dans le cas de l'assistance administrative au sens de l'art. 59, al. 2, LRH. Enfin, des données personnelles peuvent être communiquées si la personne concernée a été informée au sens de l'al. 1 mais qu'elle est introuvable (*let. d*).

L'*al. 3* règle les conditions dans lesquelles les personnes concernées par la publication des données ne sont « pas identifiables » au sens de l'art. 59, al. 3, LRH. La présente disposition s'inspire des prescriptions applicables en matière d'anonymisation selon l'art. 25 ORH.

4.3.2 Echange de données confidentielles avec des autorités et des institutions étrangères (art. 12)

Parfois, l'application de la loi relative à la recherche sur l'être humain impose de communiquer des données à des services étrangers, d'autant plus que la recherche se déroule dans un contexte international de plus en plus interconnecté. On pense notamment à des informations sur les effets indésirables de médicaments dans le cadre de la pharmacovigilance ou à des défauts sur des dispositifs médicaux constatés au cours d'un projet de recherche. En application de l'art. 60, al. 1, LRH, l'*al. 1*

let. a à d, dispose que seules les autorités de surveillance cantonale, Swissmedic, la commission d'éthique compétente et l'OFSP peuvent transmettre des données confidentielles aux services mentionnés dans la loi. Les autorités étrangères d'autorisation et de surveillance ainsi que les commissions d'éthique étrangères sont notamment considérées comme destinataires potentiels de ces données.

Les secrets d'affaires et de fabrication en particulier sont confidentiels. Par contre, la présente disposition ne couvre pas les données personnelles sensibles au sens de l'art. 3, let. c, de la loi fédérale du 19 juin 1992 sur la protection des données (LPD)⁴². La base légale sous-tendant l'échange de données sensibles se trouve à l'art. 58, dernière phrase, LRH. Au demeurant, l'art. 6 LPD est applicable à la communication transfrontière de données personnelles par des autorités fédérales.

Ne relève pas non plus de cette disposition la publication de données par le biais de services d'information et de communication automatisés dans le but d'informer le public, dans la mesure où ces données sont généralement disponibles (cf. art 5 OLPD). Cet élément est particulièrement important pour la publication des données du registre sur le portail Internet au sens de l'art. 67 OClin.

Lorsque les données confidentielles contiennent aussi des données personnelles au sens de l'art. 3, let. a, LPD, elles ne peuvent être transmises à des institutions étrangères que si la personnalité de la personne concernée n'est pas gravement menacée. Le risque d'une menace grave existe en particulier en l'absence de législation assurant un niveau de protection adéquat dans l'Etat à qui sont destinées les données (*al. 2*). Selon *l'al. 3, let. a et b*, il est possible de déroger à cette règle en cas de danger imminent pour la vie ou la santé des personnes concernées. Par ailleurs, la disposition justifie une exception lorsque des garanties contractuelles suffisantes permettent d'assurer un niveau de protection adéquat et lorsque, en l'espèce, la personne concernée a donné son consentement (*let. c et d*).

⁴² RS 235.1