

Thérapie expérimentale

L'exposé ci-dessous complète le chapitre 2 (Essais thérapeutiques) des directives de Swissethics « Clarification des compétences ». Il a pour but d'orienter les chercheurs et les commissions d'éthique dans les problèmes de délimitation, sans toutefois pouvoir trancher tous les cas limites.

1. Précision terminologique

Dans la version finale de ses directives, « Distinction entre thérapie standard et thérapie expérimentale dans le cadre individuel »¹, l'ASSM utilise le terme « thérapie expérimentale » à la place d'« essai thérapeutique ». En référence à ce document, la même terminologie est employée ci-après.

2. Qu'entend-on par thérapie expérimentale ?

Une thérapie expérimentale est définie par opposition à une thérapie standard (une thérapie qui s'écarte de la thérapie standard ou qui est appliquée en l'absence de thérapie standard). Dans le domaine non pharmaceutique, le terme se réfère, entre autres, à un écart soit par rapport à une technique opératoire établie soit au regard d'une recommandation ou d'une directive émise par une association professionnelle. Dans le domaine pharmaceutique, il s'agit de la prescription d'un médicament non autorisé (*unlicensed use*) ou de l'utilisation non autorisée (indication, dosage, voie d'administration) d'un médicament autorisé (utilisation hors étiquette ; *off label use*).

Les médecins ont le droit, en vertu de la liberté thérapeutique, d'appliquer une thérapie expérimentale. Cette démarche peut répondre à différents objectifs :

- a) Il peut s'agir d'une thérapie expérimentale dans le cadre individuel dont le but est exclusivement thérapeutique. Dans ce cas, la thérapie est définie individuellement, sans qu'il existe d'alternative ni de question scientifique, le plus souvent lorsque c'est l'ultime traitement médicamenteux possible pour un patient atteint d'une maladie susceptible d'entraîner la mort ou une invalidité ou qu'il n'existe pas de traitement efficace ou suffisamment efficace contre la maladie dont souffre le patient.

Ce type de thérapie expérimentale se distingue de la recherche en cela qu'il repose sur les besoins médicaux d'un patient particulier et qu'il n'est pas appliqué régulièrement ou systématiquement, c'est-à-dire dans le sens d'une série de traitements pour un diagnostic particulier. Autrement dit : la décision de traitement est clairement motivée par les besoins d'un patient donné.

- b) Par ailleurs, une thérapie expérimentale peut s'écarter – jusqu'à un certain point – des standard reconnus, sans qu'il existe de nécessité médicale. Il peut s'agir du développement d'une méthode existante ou la mise au point d'une méthode innovante, par exemple en matière de techniques opératoires. La difficulté réside dans le fait de définir à quoi correspond précisément la thérapie standard et de déterminer dans quelle mesure la thérapie expérimentale s'en écarte, en particulier en l'absence de directive officielle.

Il ne peut être question de recherche lorsque la thérapie expérimentale ne concerne qu'un seul patient. En outre, il n'est pas judicieux de considérer que tout traitement médical qui

¹ ASSM: Distinction entre thérapie standard et thérapie expérimentale dans le cadre individuel (directives médico-éthiques). Version modifiée, mai 2015.

présente un caractère innovant constitue un projet de recherche. Sur la base de preuves disponibles, par exemple en se fondant sur des publications isolées portant sur un nombre réduit de patients, un médecin peut, dans le cadre de sa liberté thérapeutique, agir sans que cette pratique ne soit généralisable ou doive être considérée comme de la recherche. Toutefois, on touche ici à une « zone grise ».

Lorsqu'une démarche innovante est liée à une question scientifique, s'inscrit dans une approche systématique et qu'il existe a priori une intention de publier, la thérapie expérimentale constitue alors un projet de recherche soumis à l'autorisation d'une commission d'éthique. La décision de traitement n'est plus motivée par les besoins d'un patient donné, mais émane en premier lieu du médecin traitant/chercheur.

Une thérapie expérimentale doit être considérée comme une recherche lorsqu'elle présente certaines des caractéristiques non-exhaustives suivantes :

- procédure standardisée et non pas définie en fonction des besoins individuels d'un patient donné;
- récolte de données systématique;
- collecte de données supplémentaires superflues d'un point de vue purement thérapeutique;
- interventions supplémentaires, par exemple examens pharmacocinétiques ou tests diagnostiques non obligatoires.

3. Conditions prospectives

Pour les thérapies expérimentales dans le cadre individuel appartenant à la catégorie a), l'intervention d'une commission d'éthique n'est pas nécessaire.

Si la thérapie expérimentale dans le cadre individuel consiste en l'administration d'un médicament non autorisé en Suisse, il faut se baser sur les règles dérogatoires de la loi sur les produits thérapeutiques². Ces règles ne s'appliquent qu'à un patient particulier et, le plus souvent mais pas obligatoirement, en lien avec une maladie susceptible d'entraîner la mort ou une invalidité et en l'absence d'alternative thérapeutique. Les dispositions relatives à l'octroi d'une autorisation spéciale doivent en outre être respectées³. Les règles valables pour les médicaments sont applicables pour les dispositifs médicaux non conformes⁴.

Dans certains domaines de la médecine clinique, les possibilités thérapeutiques sont limitées, et donc rapidement épuisées (p. ex., en oncologie ou dans le domaine des maladies rares). Lorsqu'une thérapie expérimentale est prometteuse, il est fort probable de dépasser le nombre limite de patient (5), étant donné que le traitement est indiqué pour plusieurs personnes. Dans ce cas, la thérapie ne doit pas forcément être considérée comme un projet de recherche soumis à l'autorisation d'une commission d'éthique. En effet, la présence d'un certain nombre de patients n'équivaut pas forcément à la recherche de conclusions généralisables en utilisant une méthode donnée.

La situation est en revanche foncièrement différente lorsque l'utilisation *unlicensed ou off label use* d'un médicament ou d'un dispositif médical, ou encore l'adoption répétée d'un procédé non standard, prend la forme d'une procédure standardisée. Dans ce cas, on est d'abord face à un problème de droit des médicaments, étant donné qu'une thérapie expérimentale est alors menée de manière systématique, en contournant l'obligation de disposer d'une autorisation officielle. En

² art. 20, al. 2, LPTd

³ art. 36 OAMéd

⁴ art. 9, al. 4, ODim

la matière, Swissmedic est la seule autorité compétente. Le second problème est que, compte tenu de son recours systématique, la thérapie expérimentale doit être considérée comme une recherche et, de ce fait, obtenir une autorisation d'une commission d'éthique et, s'il s'agit de médicament, de Swissmedic également. La page Internet de Swissmedic précise : « Les séries d'essais thérapeutiques dans le cadre desquelles plusieurs patients sont traités selon la même méthode sont considérées comme des essais cliniques, car ici, c'est l'acquisition de nouvelles connaissances scientifiques qui est le principal moteur de la série d'essais. Celles-ci doivent donc être autorisées (plus d'informations à ce sujet à la rubrique "Annonce d'essais cliniques"). »⁵ Les directives de l'ASSM indiquent pour leur part : « Si des traitements expérimentaux sont systématiquement appliqués à plusieurs patients, les dispositions relatives à la recherche sur l'être humain sont appliquées. »⁶

En conclusion, force est de constater qu'un nombre prédéfini de patients ne suffit pas pour distinguer la thérapie expérimentale de la recherche. Indépendamment du nombre de patients, une thérapie expérimentale doit être considérée comme une recherche, et donc être soumise à l'autorisation d'une commission d'éthique, lorsqu'elle va au-delà d'un but purement thérapeutique et est liée à une question scientifique, qu'elle suit une procédure ou un schéma fixes et qu'elle est appliquée de manière standardisée pour un diagnostic donné. Il en va de même lorsque des données portant sur les différents cas sont récoltées de manière systématique, comparées et analysées dans le but de parvenir à des conclusions généralisables concernant les effets ou la sécurité thérapeutique. Aussi, il appartient aux médecins traitants de contrôler d'emblée si la thérapie doit être entreprise dans le cadre d'une étude. Le droit des médecins d'administrer une thérapie expérimentale ne doit pas être utilisé pour contourner les règles juridiques s'appliquant à la recherche ou pour rendre possible, « par la bande », des recherches qui n'ont pas été soumises à un examen.

4. Conditions rétrospectives

Des questions de délimitation entre les différentes catégories peuvent se poser de manière rétrospective lorsqu'une thérapie expérimentale n'a pas été autorisée par une commission d'éthique et qu'une revue médicale exige l'avis de cette commission pour une publication.

- Si l'on est clairement dans le cas d'une thérapie expérimentale comme recherche, la commission ne peut pas délivrer d'avis favorable ou se déclarer non compétente a posteriori, et ce indépendamment du nombre de patients concernés. Les conditions légales doivent d'abord être remplies.
- La limite de 5 patients, définie par les directives de Swissethics, est une approche pragmatique utile pour les cas ambigus, qui permet d'éviter de mener une vérification en profondeur du contenu. Ce critère s'applique aux situations où il est difficile de trancher si l'on est en présence d'une thérapie expérimentale ou d'une recherche.
- Comme cela a déjà été mentionné, il est possible qu'une thérapie expérimentale concerne plus de 5 patients sans qu'il soit pour autant nécessaire de la requalifier en recherche. De ce fait, d'autres critères doivent être pris en compte dans le cadre de l'évaluation. Pour qu'un avis favorable puisse être délivré, les conditions suivantes doivent être remplies :

⁵ www.swissmedic.ch/bewilligungen/00349/index.html?lang=fr

⁶ Cf. supra, note 1

1. S'il s'agit d'un médicament ou d'un dispositif médical :

il existe une autorisation spéciale écrite de Swissmedic pour chaque patient
(*unlicensed use*)

ou

les règles relatives aux autorisations spéciales ont été respectées, mais il n'était pas nécessaire de disposer d'une autorisation écrite de Swissmedics (1. *unlicensed use* à condition que le médicament soit autorisé par un Etat dont les standards sont considérés comme équivalents ; 2. utilisation hors étiquette). Dans ce cas, le médecin traitant doit attester, documents à l'appui :

- a. l'absence d'alternative;
- b. la pose de l'indication au cas par cas et l'adaptation de la thérapie aux différents patients, sans procédure standardisée;
- c. l'application de la thérapie seulement à une partie des patients présentant le même diagnostic (pas de recours systématique).

ou

S'il ne s'agit pas de médicament ou de dispositif médical : la thérapie expérimentale ne s'écarte que légèrement de la thérapie standard et, de la même manière qu'au point précédent, les éléments suivants peuvent être prouvés :

- a. la pose de l'indication au cas par cas et l'adaptation de la thérapie aux différents patients, sans procédure standardisée;
- b. l'application de la thérapie seulement à une partie des patients présentant le même diagnostic (pas de recours systématique).

et

2. La publication est présentée sous la forme d'une série de cas ou d'une synthèse descriptive et qualitative des observations, en particulier du point de vue de la sécurité du traitement. Les exigences légitimes en matière de transparence doivent être satisfaites et l'information ne peut pas être présentée comme une étude.

La présente prise de position repose sur les travaux préparatoires du Dr Peter Kleist.