

Essais cliniques, responsabilité civile et contrats d'assurance

D. Sprumont, S. Boillat, H. Amstad

- 1 A toutes fins utiles, il faut garder à l'esprit que ces problèmes ne sont pas propres à la Suisse, mais se posent aussi au niveau international. A ce sujet, voir Decoster G, Smith J. Insuring international clinical trials: the killjoy of the harmonization process. *Good Clinical Practice Journal* 1998; 5(3):13-15.
- 2 Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et sur les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques; LPTh), RS 812.21.
- 3 Le GT StaR regroupe des représentants de Swissmedic, de l'Académie suisse des sciences médicales (ASSM), de l'OFSP, des CER ainsi que des pharmaciens cantonaux. Il a été fondé afin de servir de forum de discussion et de réflexion sur des questions liées à la mise en œuvre de la réglementation sur les essais cliniques, en particulier la pratique des CER.
- 4 Ordonnance du 17 octobre 2001 sur les essais cliniques de produits thérapeutiques (OClin), RS 812.214.2.
- 5 Sprumont D, Béguin M.-L. La nouvelle réglementation des essais cliniques de médicaments. *Bull Méd Suisses* 2002; 83(18): 894-906; Sprumont D. La protection des sujets de recherche, notamment dans le domaine biomédical. Berne: Stämpfli; 1993. p. 234 ss (et auteurs cités).

Correspondance:
Prof. Dominique Sprumont
Institut de droit de la santé
Université de Neuchâtel
26, Avenue du 1^{er} Mars
CH-2000 Neuchâtel

Depuis peu, la question de la responsabilité des investigateurs et des promoteurs, ainsi que celle de leur devoir d'assurance, focalisent l'attention aussi bien de l'industrie pharmaceutique que des commissions d'éthique de la recherche (CER) et des autorités. La première se plaint depuis plus d'une année que les secondes manquent de cohérence dans leur manière d'apprécier les certificats d'assurance joints aux projets de recherche alors que les dernières ne peuvent que constater le besoin de clarifier la situation. D'aucuns affirment qu'à défaut de trouver une solution commune sur cette question, la place suisse de la recherche est menacée, l'industrie pharmaceutique préférant conduire ses études dans des pays aux règles plus limpides [1]. L'entrée en vigueur de la nouvelle loi fédérale sur les produits thérapeutiques (LPTh) [2] n'a pas réussi à calmer les esprits.

Partant de ce constat plutôt sévère, le Groupe de travail «Standardisation des directives et formulaires des commissions d'éthique et Registres des études et des sujets de recherche» (GT StaR) [3] a été incité par l'Académie suisse des sciences médicales, ainsi que par des représentants des CER et des autorités sanitaires cantonales et fédérales, à analyser les problèmes concrets qui se posent dans ce domaine et à émettre des suggestions à l'intention des CER et des autorités. Alors que le GT StaR poursuit sa réflexion, il a paru utile aux auteurs du présent article de rendre publiques leurs premières conclusions afin d'éviter que la situation ne s'envenime inutilement et de faciliter une recherche rapide de solutions. Il s'agit surtout d'offrir un tour d'horizon des problèmes pratiques rencontrés par les CER et de leur proposer une liste de points à prendre en considération dans l'évaluation des projets de recherche.

La question de la responsabilité civile et de la couverture d'assurance RC dans le domaine des essais cliniques a été abordée sous trois angles: premièrement, une analyse juridique de la situation avec un aperçu de droit comparé; deuxièmement, une étude rétrospective des certificats d'assurance joints aux projets de recherche évalués par la Commission d'éthique suprarégionale (CES) de l'Académie suisse des sciences médicales

entre 1997 et 2000; et, troisièmement, l'envoi d'un questionnaire à l'ensemble des CER portant sur leurs pratiques en la matière. Nous suivrons le même ordre afin de présenter les résultats ainsi obtenus.

Responsabilité civile et assurance RC dans la législation sur les essais cliniques de médicaments

La loi sur les produits thérapeutiques (LPTh) ainsi que l'ordonnance sur les essais cliniques de produits thérapeutiques (OClin) [4], entrées en vigueur le 1^{er} janvier 2002, ne déterminent pas de manière précise les règles relatives à la responsabilité des promoteurs et des investigateurs. Toutefois, certaines dispositions abordent cette problématique. L'article 54 lit. b LPTh dispose que «pour que des essais cliniques puissent être effectués, il faut qu'une compensation pleine et entière des dommages subis dans le cadre de l'essai soit garantie aux sujets de recherche». L'OClin précise à son article 7 que c'est le promoteur qui répond des dommages subis par un sujet de recherche dans le cadre d'un essai clinique et qu'il doit garantir cette responsabilité. Il peut toutefois exercer un droit de recours contre l'investigateur ou d'autres personnes qui répondent également des dommages subis par le sujet de recherche. Lorsque le promoteur a son siège à l'étranger, celui-ci doit désigner une personne en Suisse qui assume cette responsabilité. Le sujet de recherche doit en outre avoir un droit d'action directe contre cette personne.

A l'inverse de la relation patient-médecin, c'est le sujet qui rend service à l'investigateur et au promoteur dans la relation sujet de recherche-investigateur, respectivement promoteur. Le chercheur et le promoteur sont ainsi soumis à un degré plus strict de responsabilité. Cette aggravation de leur responsabilité concerne premièrement le fait qu'elle est engagée même sans faute de l'auteur du dommage et, deuxièmement, que le fardeau de la preuve du rapport de causalité adéquat entre la recherche et le dommage subi par le sujet est allégé [5]. L'article 54 LPTh parle en effet de la couverture «des dommages subis

Tableau 1

La situation dans les Etats voisins [8].

| Questions | Allemagne | France | Autriche |
|--|--|---|---|
| Assurance obligatoire? | Oui pour les produits définis par la loi sur les médicaments et celle sur les dispositifs médicaux. | Oui | Oui pour les produits définis par la loi sur les médicaments et celle sur les dispositifs médicaux. |
| Pool d'assurance | Les produits définis par la loi sur les médicaments sont assurés par le pool de l'industrie pharmaceutique et réassurés par la «Münchener Rück». | Non | Non |
| Montant couvert (en €) | | | |
| Par sujet | 500 000 | 760 000 | 370 000 |
| – jusqu'à 1000 sujets | 10 000 000 | | |
| – jusqu'à 3000 sujets | 20 000 000 | | |
| – au-delà de 3000 sujets | 30 000 000 | | |
| Par étude | | 4 570 000 | 2 500 000 |
| Durée de validité du contrat d'assurance | Deux ans dès la fin de l'année pendant laquelle l'étude s'est terminée. | Dix ans après la fin de l'essai. | Trois ans après la fin de l'essai. |
| Remarques | | La couverture d'assurance est actuellement difficile à obtenir. | |

dans le cadre de l'essai». Il suffit ainsi pour le sujet de rendre vraisemblable que les dommages qu'il supporte sont en lien avec l'étude. Il incombe alors au promoteur de démontrer éventuellement qu'un tel lien n'existe pas. La solution proposée par la LPTh et l'OClin vise surtout à faciliter et à alléger la situation d'un sujet lésé. Elle lui garantit de pouvoir s'adresser à un seul responsable afin d'obtenir réparation. En ce qui concerne l'étendue de celle-ci, il faut comprendre l'expression «pleine et entière» comme faisant référence à l'ensemble des dommages prévus par le Code des obligations [6]. Un promoteur ne peut ainsi limiter sa responsabilité aux seuls dommages corporels, comme cela semble parfois être le cas.

Tout en désignant le promoteur comme responsable principal, l'OClin ne franchit toutefois pas le pas de lui imposer une obligation d'assurance. Il s'agit uniquement d'une possibilité. Seuls la CER et, le cas échéant, Swissmedic peuvent exiger qu'un promoteur contracte une telle assurance RC si les garanties qu'il apporte paraissent insuffisantes pour protéger les intérêts des sujets de recherche. Dans la règle, rares sont toutefois les promoteurs qui ne sont pas au bénéfice d'une assurance RC. En pratique, la situation en Suisse ne diffère ainsi pas tellement de celle qui prévaut dans les Etats voisins [7] (voir tab. 1). Il serait cependant heureux que la future loi sur la recherche impliquant des êtres humains introduise une obligation d'assurance en fixant

les modalités d'exécution. Cela allègerait la tâche des CER et garantirait une plus grande égalité de traitement entre les différents protagonistes.

Analyse de différents certificats d'assurance: principaux problèmes constatés

Entre 1997 et 2000, cinquante-deux projets de recherche ont été transmis pour évaluation à la Commission d'éthique suprarégionale (CES) de l'Académie suisse des sciences médicales [9]. L'analyse de ces différents projets sous l'angle de la responsabilité civile et de la couverture d'assurance RC a permis de constater plusieurs points critiques qui exigent une clarification. Cette analyse est complétée par une étude menée auprès des CER pour connaître leurs critères d'évaluation dans ce domaine. En effet, au-delà de l'appréciation différenciée que les CER font de chaque projet de recherche, la grande diversité des contrats qui sont joints aux projets ne facilite pas la tâche des CER. Il s'agit ainsi de mieux savoir où résident les principaux problèmes concernant la responsabilité civile et la couverture d'assurance RC dans le cadre de la recherche biomédicale en Suisse.

Si le nombre de dossiers étudiés reste faible, il est possible d'en tirer certaines tendances générales sur l'ensemble des contrats d'assurance RC liés à des projets de recherche en Suisse du-

- 6 Loi fédérale du 30 mars 1911 complétant le code civil suisse (Livre cinquième: Droit des obligations), RS 220.
- 7 Pour un aperçu de droit comparé, consulter Decoster G, Wahl M. Insuring subjects in Clinical Trials. Applied Clin Trials 1998;7:30-6.
- 8 Les auteurs tiennent à remercier M. Ruedi Dösseger de True Partners AG, Insurance Brokers, Rapperswil de leur avoir transmis ce tableau.
- 9 Pour une analyse de l'ensemble des activités de cette commission, consulter Truniger B, Spahr A, Pletscher W, Amstad H. Ethikkommissionen zwischen Anspruch und Wirklichkeit – Rückblick auf neun Jahre «Überregionale Ethikkommission» (UREK) der SAMW. Schweiz Ärztezeitung 2001;82(45): 2398-403.

rant la période considérée. En effet, la plupart des études concernées étaient des recherches multicentriques. De plus, même si les activités de la CES n'étaient pas importantes d'un point de vue quantitatif, elle a toutefois été amenée à évaluer des projets complexes. Le fait que la CES ait rencontré de tels problèmes avec les contrats d'assurance RC incite à penser que les autres CER dans notre pays ne sont pas mieux loties.

Absence de contrat d'assurance

Plus du tiers des projets de recherche analysés ne faisait pas référence à un quelconque contrat d'assurance. Cela se comprend aisément pour certaines formes particulières de recherches, comme les études épidémiologiques. Mais pour les essais cliniques, même si la loi le permet, cela devrait rester l'exception. Il est important que la CER prenne soin d'évaluer si les intérêts des sujets peuvent effectivement être préservés en l'absence d'un tel contrat. En cas de doute, la CER a la compétence d'exiger la garantie que représente un contrat d'assurance. Il ne s'agit cependant pas pour la CER de demander le bilan d'une entreprise ou de se muer en analyste financier. Rappelons que c'est au promoteur d'apporter la preuve de sa capacité d'assumer les risques liés à l'étude et qu'il reste seul responsable vis-à-vis des sujets.

Diversité des contrats, droit applicable, for

Sur l'ensemble des contrats évalués, il ressort que quatre compagnies d'assurance proposent des contrats-types avec les mêmes clauses quel que soit le projet de recherche assuré. A ces quatre compagnies, il convient d'en ajouter quatre autres qui couvrent les risques de plus d'une étude. Il n'existe donc pas un modèle spécifique de contrat commun aux dix-sept compagnies d'assurance ayant signé les différents contrats étudiés. Au contraire, il convient de signaler que certaines des compagnies d'assurance concernées ont des adresses à l'étranger, par exemple en Allemagne, en France, voire aux Bermudes, le droit applicable aux contrats eux-mêmes n'étant pas indiqué.

Sachant que le promoteur d'une recherche est parfois une firme étrangère, on comprend mieux encore les problèmes que pose le droit applicable. Le fait que l'article 7 de l'ordonnance sur les essais cliniques de médicaments (OClin) exige aujourd'hui de désigner une personne ayant son domicile en Suisse pour assumer les responsabilités du promoteur s'avère d'autant plus justifié. Outre le besoin de préciser le droit applicable, il est aussi nécessaire d'exiger qu'en cas de litige le for soit celui du sujet lésé et de vérifier que celui-ci dispose d'un droit d'action

directe à l'encontre de l'assurance. Il semble raisonnable de garantir un tel droit d'action en évitant ainsi aux sujets de recherche des démarches fastidieuses pour faire valoir leurs droits en premier chef auprès du promoteur.

Personnes assurées, bénéficiaires

Il y a souvent confusion dans les formulaires d'information sur la question de savoir qui est effectivement assuré. En vertu des règles sur les contrats d'assurance RC, cela ne peut être les sujets de recherche, mais uniquement le promoteur, voire plus rarement l'investigateur. Il ressort de notre étude que cinq contrats, dont un contrat-type, mentionnent que le promoteur (respectivement la firme pharmaceutique) est la personne assurée alors que le «certificate holder» ou «porteur de l'assurance» est l'investigateur. Dans les autres cas, seules les firmes pharmaceutiques sont les personnes assurées.

Il convient de vérifier à ce propos que le cercle des personnes couvertes par le contrat soit le plus large possible et inclue non seulement le promoteur et l'investigateur, mais aussi leurs collaborateurs et toute autre personne qui contribue à l'essai. Il est aussi important de déterminer si d'autres assurances RC pourraient entrer en ligne de compte en cas de dommages, par exemple lorsque l'étude est conduite dans un hôpital qui dispose de sa propre assurance RC couvrant les recherches menées dans l'établissement. Il faut demander dans ce cas que l'investigateur clarifie la situation avant le début de l'étude. A défaut, le sujet lésé pourrait se trouver coincé dans une querelle de «devoirs contractuels» entre les assurances, ce qui pourrait lui être défavorable.

Type d'assurance

Vingt-sept contrats indiquent le type d'assurance RC. La plupart le font de manière large (assurance pour les essais cliniques). Dans un cas, il s'agit toutefois uniquement d'une assurance pour le fait du produit [10], ce qui ne couvre pas les exigences légales. Il convient donc de vérifier la nature du contrat d'assurance en exigeant qu'il s'agisse bien d'une assurance RC.

Nature des dommages couverts

Les dommages couverts ne sont la plupart du temps pas définis. En effet, seuls quatorze contrats sur trente-quatre traitent de la question. La plupart prévoient expressément la prise en charge des dommages corporels ainsi que des dommages à la propriété, mais cinq contrats ne concernent que les dommages corporels ou à la santé. Dans un cas, il est mentionné que «les dommages génétiques» ne sont pas assurés.

10 Il s'agit de la responsabilité du producteur d'un produit défectueux si celui-ci cause la mort d'une personne ou des lésions corporelles ou s'il provoque un dommage à une chose ou la détruit. Ce type de responsabilité s'applique dans le cadre d'un usage habituel ou de consommation privée d'un produit (cf. art. 1 al. 1 de la loi fédérale du 18 juin 1993 sur la responsabilité du fait des produits [LRFP], RS 221.112.944). Elle ne peut donc pas en principe entrer en ligne de compte alors que le produit en question est encore au stade expérimental.

Heureusement, de telles limitations tendent à disparaître aujourd'hui. Le fait que l'assurance RC exclut certains dommages ne doit cependant pas être interprété comme une restriction de la responsabilité du promoteur. Il s'agit de vérifier à ce propos que le formulaire d'information ne contienne aucune clause dans ce sens qui pourrait laisser croire aux sujets qu'ils ne peuvent réclamer une compensation que pour certains types de dommages. Un renvoi à l'article 54 LPT¹¹ dans le formulaire d'information permettrait d'assurer, de manière générale, que tous les dommages subis dans le cadre de l'essai sont effectivement l'objet d'une compensation pleine et entière.

Etendue de la couverture

Les sommes assurées varient grandement, entre Fr. 1 000 000.– et DM 100 000 000.–. Certains contrats mentionnent uniquement le montant total, d'autres précisent les montants assurés par projet de recherche, puis par sujet de recherche. Il existe parfois un plafond par sujet, entre DM 500 000.– [11] et Fr. 1 000 000.–. A ce propos, certains contrats distinguent les montants disponibles en cas d'atteinte à la santé, par rapport à ceux prévus en cas de dommage à la propriété. Enfin, il faut signaler que la plupart des contrats prévoient une franchise qui varie entre Fr. 5 000.– et Fr. 50 000.–. Il ne ressort toutefois pas des dossiers quelle est la personne qui devrait assumer ces franchises. Evidemment, il ne peut en aucun cas s'agir des sujets de recherche. Indépendamment des différentes exigences des CER, on constate que les contrats d'assurance RC manquent beaucoup de coordination. Parmi les éléments qui biaisent la situation, il convient encore de signaler que les montants indiqués le sont aussi bien en francs suisses qu'en marks allemands, en US \$ ou en couronnes suédoises. Même si l'euro devrait simplifier les choses en la matière, un standard fait défaut.

Du point de vue des CER, le montant de la couverture est un élément particulièrement important. Il est fréquent qu'elles se posent la question de savoir si le montant assuré est suffisant. Il s'agit toutefois de mettre cette question en perspective. Rappelons ainsi que le montant prévu de Fr. 3 000 000.– en matière d'assurance RC automobile couvre l'ensemble des dégâts provoqués par un sinistre, qui peut inclure plusieurs personnes et plusieurs véhicules [12]. En comparaison, un montant de Fr. 500 000.– paraît à première vue raisonnable pour couvrir les dommages subis par un seul sujet de recherche. Ce montant correspond, par exemple, à la somme minimale que les compagnies aériennes sises en

Suisse doivent garantir par passager, soit par leurs propres fonds, soit par le biais d'une assurance RC auprès d'une compagnie autorisée à exercer son activité en Suisse [13]. Selon l'article 22 de la Convention de Varsovie du 12 octobre 1929, cette somme est d'ailleurs diminuée de moitié (Fr. 250 000.–) en ce qui concerne la responsabilité des autres transporteurs aériens [14].

Il s'agit donc dans ce cas de faire preuve d'une certaine souplesse, des exigences particulières pouvant toutefois se justifier en fonction des circonstances. Ainsi, lorsqu'un essai clinique présente des risques élevés et que les sujets de recherche sont des personnes actives ayant une charge de famille, la valeur du dommage effectif si un sujet devait souffrir d'une incapacité de travail prolongée et grave doit être évaluée. Le cas échéant, la CER est en droit de demander que la couverture d'assurance soit augmentée en conséquence.

Durée de la couverture

Dans seize contrats, la durée d'assurance ne couvre pas toute la durée de l'essai clinique. Il n'y a pas d'indication sur la manière dont sont couverts les dommages provoqués dans le cadre de l'essai avant ou après la période fixée dans le contrat d'assurance. Un autre problème pratique pour les sujets de recherche est celui de savoir jusqu'à quand ils peuvent bénéficier de la couverture d'assurance RC lorsqu'ils réalisent avoir subi un préjudice. Cette question n'est pas abordée dans les dossiers étudiés.

Il est pour le moins essentiel de vérifier que la durée d'assurance correspond effectivement à la durée de l'étude. Il paraît aussi indispensable de demander des précisions pour savoir durant combien de temps un sujet lésé pourra demander une compensation. Le délai légal en matière de RC est de dix ans, mais il est fréquent que la durée de validité des contrats d'assurance ne dépasse pas cinq, voire seulement deux ans. Cette information doit nécessairement être transmise aux sujets de recherche car un simple renvoi au délai de prescription légal ne suffit pas, étant donné que la durée de la couverture d'assurance ne lui correspond pas.

Questionnaire concernant la RC et l'assurance RC transmis aux présidents des CER

Cette dernière remarque nous amène tout naturellement à la troisième phase de notre analyse. Il s'agit de mieux connaître la manière dont les CER elles-mêmes perçoivent la situation.

11 Ce montant correspond au montant maximal exigé en droit allemand (voir tab. 1).

12 Cf. article 3 de l'ordonnance du 20 novembre 1959 sur l'assurance des véhicules (OAV), RS 741.31.

13 Cf. article 106 de l'ordonnance du 14 novembre 1973 sur l'aviation (OSAv), RS 748.01.

14 RS 0.748.410.

Premier constat, sur les 1598 projets que les CER ont annoncé avoir évalués dans le courant 2001, seuls 193 ont soulevé des difficultés liées au contrat d'assurance. D'un côté, le problème peut donc sembler moins important que d'autres le prétendent, d'autant plus que plusieurs projets concernés sont des études multicentriques. Sachant qu'il s'agit souvent d'essais de médicaments et que ceux-ci avoisinent les 500 par année en Suisse, on comprend toutefois que le problème est plus épineux qu'il n'y paraît de prime abord.

Il est intéressant de reprendre dans le détail les principales raisons qui ont conduit les CER à demander des compléments d'information.

Tableau 2

Principaux problèmes identifiés par les CER.

| | |
|-------------------------------------|----|
| Certificats d'assurance absents | 33 |
| Certificats d'assurance douteux | 61 |
| Couverture d'assurance insuffisante | 35 |
| Durée d'assurance inadéquate | 47 |
| Autres | 17 |

Alors que la question du montant couvert préoccupe tout particulièrement l'industrie, il s'avère en fait que seules sept CER ont des exigences particulières à ce propos qui vont de Fr. 1 000 000.– à 3 000 000.– par sujet lésé et de Fr. 5 000 000.– à 10 000 000.– par étude. Comme nous l'avons déjà dit, il convient de ne pas se montrer trop rigide en la matière, tout en souhaitant que cette question soit réglée dans la loi.

Conclusion

Dans l'ensemble, cette analyse met en évidence un grand nombre de problèmes liés aux contrats d'assurance RC dans le domaine des essais cliniques de médicaments. La liste reste incomplète. Il manque ainsi presque systématiquement les conditions générales d'assurance, élément pourtant indispensable afin d'évaluer le

contrat. La liste des problèmes que nous avons énumérés devrait servir de référence dans l'évaluation des projets de recherche par les CER. Il est important qu'elles analysent chacun de ces points afin de déterminer si la réponse proposée est satisfaisante. Cela signifie en particulier qu'elles ne se contentent pas d'un simple certificat d'assurance, mais qu'elles exigent le contrat lui-même, en particulier ses conditions générales.

On ne peut d'ailleurs que s'étonner de la grande disparité de ces contrats d'assurance et de leur manque de cohérence. Le droit des sujets de recherche à une compensation en cas de dommage souffre ainsi d'un manque d'attention de la part des promoteurs et des investigateurs [15]. Il serait très utile dans ce sens que l'industrie pharmaceutique développe ses propres directives afin d'améliorer la situation et, le cas échéant, propose des modèles de contrat qui respectent *a priori* les exigences légales et éthiques. De tels modèles existent. Il suffirait que les associations faitières de l'industrie (par exemple Interpharma et la Société suisse de l'industrie chimique) incitent leurs membres à appliquer ces modèles pour qu'une grande partie des problèmes actuels soit résolue. En agissant de la sorte, l'industrie démontrerait sa volonté réelle de chercher une solution en assumant ses propres responsabilités vis-à-vis des sujets de recherche et de la société. Une autre alternative serait évidemment d'imposer par voie législative ou réglementaire une obligation d'assurance. Mais cela prendrait davantage de temps, temps dont l'industrie se plaint justement de manquer. En conclusion, il faut saluer l'action des CER qui ne se laissent pas mettre devant le fait accompli en acceptant des projets qui présentent des lacunes en matière de responsabilité du promoteur et d'assurance RC. Nous sommes toutefois conscients que cette question est hautement complexe et nous suggérons que les CER s'en remettent à Swissmedic en cas de doute. A notre connaissance, Swissmedic prépare d'ailleurs des recommandations en matière d'assurance RC qui devraient clarifier la situation.

15 Dans le même sens Decoster G, Wahl M. The right(s) of the subject in clinical trial-related injury. *Good Clinical Practice Journal* 1998;5(6):11-5.