

# Russie : le mirage des essais cliniques suisses



## La Déclaration de Berne – Ensemble pour un monde plus juste.

La Déclaration de Berne (DB) est une association suisse indépendante qui s'engage depuis plus de 40 ans pour des relations justes et équitables entre la Suisse et les pays en développement. Forte de quelque 23 500 membres et reconnue d'utilité publique, la DB lutte contre les racines de la pauvreté et contre les violations des droits humains dont sont victimes les populations défavorisées de la planète. Elle dénonce les activités irresponsables des entreprises dont le siège est en Suisse et mène des actions pour que les décideurs politiques et économiques assument leur responsabilité sociale et environnementale.

Plus d'informations sur [www.ladb.ch](http://www.ladb.ch)

Déclaration de Berne

Av. Charles-Dickens 4, CH-1006 Lausanne

Tél. : +41 21 620 03 03 – Fax : +41 21 620 03 00

[info@ladb.ch](mailto:info@ladb.ch), [www.ladb.ch](http://www.ladb.ch)

Pour des raisons stratégiques et par souci de rentabilité, les firmes pharmaceutiques délocalisent de plus en plus souvent les essais cliniques de médicaments dans les pays en développement et émergents. Là où vivent suffisamment de gens pauvres, qui sont prêts à participer à des tests de médicaments parce qu'ils représentent leur seule opportunité de traitement. Là où les contrôles sont aussi plus lâches, augmentant considérablement le risque de violations éthiques. Face à ce phénomène, la DB a lancé plusieurs **enquêtes de terrain**, réalisées entre 2012 et 2013. Quatre enquêtes ont été menées en Argentine, en Inde, en Russie et en Ukraine pour connaître le contexte des essais cliniques sur place : le système de contrôle est-il satisfaisant ? Les standards éthiques sont-ils respectés ? Comment se passent les essais cliniques de firmes suisses ? Une enquête a également été réalisée en Suisse pour connaître l'action de l'agence suisse du médicament, Swissmedic, dans le contrôle éthique des essais cliniques menés à l'étranger ainsi que son fonctionnement institutionnel. Les enquêtes, confiées à des journalistes d'investigation et à une ONG spécialisée dans le domaine, ont donné lieu à des rapports disponibles sur [www.ladb.ch](http://www.ladb.ch) ou sur demande à [info@ladb.ch](mailto:info@ladb.ch).

Ce rapport est basé sur l'enquête menée en **Russie** par **Anastasia Kirilenko**, journaliste d'investigation.

## IMPRESSUM

**Éditeur :** Déclaration de Berne (DB)

**Mention légale :** Rapport disponible sur [www.ladb.ch](http://www.ladb.ch) ou sur demande à [info@ladb.ch](mailto:info@ladb.ch).

**Référence :** Déclaration de Berne (Ed.), Russie : le mirage des essais cliniques suisses, Lausanne/Zurich (2013).

**Photo page de titre :** © iStock

---

<b>Essais cliniques en Russie</b>	<b>3</b>
-----------------------------------	----------

---

<b>Le contexte russe des essais cliniques</b>	<b>4</b>
<b>1. Particularités du système russe des essais cliniques</b>	<b>5</b>
1.1 Aperçu	5
1.2. Une supervision éthique défaillante	5
1.3. Les motivations des patients russes à participer aux essais cliniques	5
1.4. Du côté des médecins : motivations financières et conflits d'intérêts	6
1.5. La difficulté de quitter un essai	6
1.6. Ethique et falsification	7
1.7. Un accès limité au traitement après l'étude	7
1.8. Indemnisation en cas de dommage : des statistiques parlantes	7
<b>2. Les inspections de l'agence russe du médicament</b>	<b>8</b>
<b>3. Fonctionnement des comités d'éthique</b>	<b>9</b>
3.1. Répartition du travail entre comité d'éthique officiel et comités d'éthique locaux	9
3.2. Structure et travail du comité d'éthique officiel	9
<b>4. Témoignages : le point de vue de membres de comités d'éthique locaux</b>	<b>11</b>
<b>5. Témoignages : le point de vue d'associations liées aux essais cliniques</b>	<b>13</b>
<b>6. Témoignages : le point de vue des patients</b>	<b>14</b>
<b>7. Témoignages : le point de vue des médecins-investigateurs</b>	<b>16</b>
<b>Conclusion</b>	<b>21</b>
<b>Annexe I – Législation russe concernant les essais cliniques</b>	<b>22</b>
<b>Annexe II – Exemple de recommandations émises par un comité d'éthique local</b>	<b>23</b>
<b>Annexe III – Résultats d'une étude de l'ACTO concernant les indemnisations/assurances en Russie</b>	<b>25</b>
<b>Annexe IV – Liste des personnes interrogées</b>	<b>29</b>
<b>Annexe V – Les essais cliniques dans la presse russe</b>	<b>30</b>
<b>Notes de fin</b>	<b>31</b>

---

## Le contexte russe des essais cliniques

Alors que les premiers essais cliniques de médicaments menés en Russie remontent au début des années 1990, c'est seulement à partir de 1997 que leur nombre a notablement augmenté, triplant quasiment d'une année à l'autre<sup>1</sup>. En 2011, 33% des médicaments autorisés par la FDA états-unienne (*Food and Drug Administration*, l'agence du médicament états-unienne) et 48% de ceux homologués par l'EMA européenne (*European Medicines Agency*, l'agence du médicament européenne) reposaient sur des données générées par des recherches cliniques en Russie et en Ukraine<sup>2</sup>. En 2012, 916 nouveaux essais cliniques ont été approuvés par le Ministère de la Santé russe, tous types confondus, soit une augmentation de 60% par rapport à l'année précédente, d'après une CRO travaillant dans le secteur (CRO : *Contract Research Organisation*, à savoir un organisme privé menant des essais cliniques pour le compte d'entreprises pharmaceutiques)<sup>3</sup>. Avec le lancement de 52 nouveaux essais cliniques en 2012 – dont 23 chacun pour Novartis et Roche – les sponsors suisses arrivaient en troisième position, derrière les sponsors russes (430) et états-uniens (143). Près de la moitié de ces nouveaux tests étaient des essais cliniques de phase III<sup>4</sup>.

### D'importants changements législatifs

En 2005, la Russie a adopté un « National Standard », consistant en une adaptation des lignes directrices de bonnes pratiques cliniques (GCP) édictées par l'International Conference on Harmonization (ICH)<sup>5</sup>.

En 2010, une nouvelle loi « sur la circulation des médicaments » a été promulguée en Russie, remplaçant la loi fédérale sur les médicaments de 1998<sup>6</sup>. Destinée à rationaliser le système d'homologation de nouveaux médicaments en Russie, y compris la manière dont les essais cliniques sont autorisés, la nouvelle loi a semé une certaine confusion parmi les acteurs impliqués dans les essais<sup>7</sup>. Parmi les mesures critiquées par l'industrie pharmaceutique et les CRO figurent notamment :

- L'obligation de mener des essais cliniques en Russie avant que le médicament testé puisse y être homologué et commercialisé, indépendamment du fait qu'il soit déjà approuvé ou non dans un autre pays.
- Le fait que le refus d'autoriser un essai clinique émanant du comité national d'éthique rattaché au Ministère de la Santé soit catégorique et ne laisse pas de place au dialogue scientifique direct avec les compagnies concernées.
- Le fait que des médicaments développés hors de Russie ne puissent pas être testés en premier lieu dans le pays (essais cliniques de phase I)
- Le fait que tous les sites hébergeant des essais cliniques doivent être (ré-)accrédités officiellement par le Ministère de la Santé.

Si, dans un premier temps, le nombre d'essais cliniques menés en Russie a fortement diminué suite à l'entrée en vigueur de cette loi, en particulier parmi les tests sponsorisés par des compagnies russes, la situation s'est ensuite normalisée. Les essais cliniques internationaux comportant une branche active en Russie, qui sont moins exposés et disposent de dérogations, n'ont quant à eux quasiment pas été affectés par cette nouvelle loi, du moins pas d'un point de vue quantitatif. Au contraire, comme le montrent les chiffres évoqués plus haut, le nombre d'essais cliniques menés en Russie est en pleine recrudescence depuis 2012. En moyenne, près de deux-tiers des tests de médicaments menés dans ce pays sont des branches d'essais cliniques multicentriques internationaux sponsorisés par des multinationales pharmaceutiques.

### Russie et Union européenne, mêmes standards ?

Le rapport de la Commission Européenne intitulé « *Analytical report – cooperation (with Russia) in the field of clinical trials* »<sup>8</sup>, daté de juillet 2012 (mais réellement disponible depuis le début de 2013 seulement), établit que la pratique des essais cliniques en Russie ainsi que les mesures de contrôle correspondent, globalement, à ceux de l'Union Européenne. Avec cependant quelques particularités : certaines règles sont moins strictes que dans l'Union Européenne, alors que d'autres sont plus sévères (comme, par exemple, le fait que chaque hôpital menant des études doit avoir obtenu une accréditation spéciale auprès du Ministère de la Santé, une règle qui n'existe pas en Europe). Particularité notoire du système russe : les contacts directs entre les patients et les comités d'éthique ne sont pas autorisés. Or, il est primordial que, en cas de problème durant l'essai clinique, un patient puisse consulter un organisme indépendant. A l'heure actuelle, le médecin-investigateur est la seule instance à laquelle le patient russe peut s'adresser. Ce dernier a pourtant un intérêt, notamment financier, à mener à bien le plus d'études possible. Le contexte russe, où les salaires de base des médecins sont médiocres, exacerbe ce risque de conflits d'intérêts. Ces craintes ont été confirmées par notre enquête, menée à Moscou, Saint-Petersbourg, Novossibirsk ainsi que dans d'autres villes de Russie.

## 1. Particularités du système russe des essais cliniques

### 1.1 Aperçu

En Russie, les patients sont parfois recrutés pour des essais cliniques par leur médecin habituel (dans ce pays, les consultations sont gratuites et les médecins sont « attribués » selon le domicile du patient), qui leur propose de participer à une étude en guise de traitement standard. Deuxième option, le recrutement se fait via des formulaires sur internet (sites internet des hôpitaux, forums etc.). Le patient peut aussi entrer en contact avec l'hôpital ou le médecin-investigateur de son propre chef. Le formulaire de consentement éclairé lui est donné pour quelques jours. Si le patient accepte de participer, il est obligé de se rendre fréquemment à l'hôpital pour des prélèvements de sang et autres examens. Le promoteur de l'essai a l'obligation de payer une assurance médicale pour chaque participant (selon l'Arrêté du gouvernement russe du 13 septembre 2010 « A propos de l'approbation des règles types de l'assurance obligatoire de la vie et de la santé du patient participant à un essai clinique »).

Chaque hôpital ou autre site, comme les universités, abritant des essais cliniques doit obtenir une accréditation spéciale auprès du Ministère de la Santé, selon la Loi fédérale russe sur la circulation des médicaments. Ensuite, les documents pertinents (protocole, formulaire de consentement éclairé, fiche d'information du patient) sont envoyés par la CRO ou la société pharmaceutique au Ministère de la Santé (Décision du Ministère de la Santé de Russie du 31 août 2010 « Sur le comité d'éthique »). Trois à quatre mois plus tard, celui-ci rend une réponse. Si l'essai est approuvé, le recrutement des patients peut alors commencer. Il se fait en général dans plusieurs villes, afin de garantir un nombre suffisant de sujets. Les informations relatives à chaque essai sont généralement publiées dans le registre états-unien des essais cliniques <http://clinicaltrials.gov>, en anglais. D'autres registres existent, mais ils sont moins complets (par exemple <http://clinical-trials.ru>). Le comité d'éthique local, lié au site de l'essai, joue un rôle consultatif – selon le standard national russe GOST 52379-2005, équivalent russe des lignes directrices ICH GCP (Lignes directrices de bonne pratique clinique de la Conférence internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à l'usage de l'homme).

En cas de décès, la CRO prend contact avec les proches de la personne décédée, en premier lieu pour obtenir une copie du certificat, constater le lien (ou l'absence de lien) entre le décès et le médicament, et l'annoncer aux comités d'éthique. Souvent, ce lien n'est pas constaté car il s'agit de patients gravement malades. Dans le cas contraire, un dédommagement est prévu. Le promoteur a alors l'obligation de modifier le formulaire de consentement éclairé en mentionnant ce cas de décès.

Si l'essai clinique se termine avec succès, la compagnie pharmaceutique poursuit la procédure d'homologation du médicament, qui prend plusieurs mois. Les essais cliniques en Russie ne sont possibles que dans le cadre de cette procédure d'enregistrement.

Les contrôles effectués dans les hôpitaux menant des essais cliniques sont divers : audit des compagnies pharmaceutiques, inspections par l'agence russe du médicament et, finalement, par la FDA. Le contrôle de la FDA est le plus strict, mais plus rare.

### 1.2. Une supervision éthique défailante

En Russie, il n'existe qu'un seul comité d'éthique dit « officiel », rattaché au Ministère de la Santé. Depuis 2010, des « comités d'éthique locaux » au sein de chaque hôpital ou des facultés de médecine, qui mènent aussi de nombreux essais cliniques, sont obligatoires et ont été mis en place. Ils sont composés d'experts, mais aussi de journalistes et de prêtres en tant que représentants de la société civile. Si ce dispositif est conforme en théorie, il dysfonctionne dans les faits. Ainsi, le comité officiel a bien le pouvoir d'interdire un essai, mais il est formaliste et constamment débordé. De son côté, le comité « local » travaille plus en profondeur mais, stricto sensu, ne peut rien interdire. Il ne peut qu'émettre des recommandations. Les comités d'éthique « locaux » ne sont pas toujours en place (même si, dans la plupart des cas, ils existent). Enfin, le médecin-investigateur principal d'un essai clinique est parfois aussi le président du comité d'éthique. C'est le cas notamment dans un hôpital de Moscou. Interrogé, le médecin en question dit ne pas juger cette situation problématique.

En théorie, les standards éthiques internationaux relatifs aux recherches cliniques sont formellement respectés en Russie, en particulier en matière de consentement, d'assurance et de comité d'éthique. Mais ces règlements se heurtent à la réalité sur le terrain, comme le montreront les témoignages récoltés.

### 1.3. Les motivations des patients russes à participer aux essais cliniques

Les médecins et les employés des sociétés pharmaceutiques interrogés<sup>9</sup> constatent l'augmentation considérable du nombre d'essais cliniques internationaux, suisses en particulier, en Russie depuis trois ans. D'après eux, ce sont des motivations d'ordre scientifique ou curatif qui poussent les malades russes à y participer. Les membres de comités d'éthique interrogés estiment pour leur part que les patients sont motivés par la perspective de bénéficier d'une plus grande attention de la part du médecin, laquelle « n'est pas garantie en Russie » en dehors des essais cliniques en raison de la déliquescence du système de santé publique.

Pourtant, certains patients expliquent qu'ils ont choisi de participer à un test de médicament suisse à cause de la politique de l'État russe d'imposer des médicaments de basse qualité et même « mortellement nocifs » (dits « génériques » ou « analogues bio »), même si certains sont contrariés par la nécessité de se rendre chez le médecin plus fréquemment que pour un traitement ordinaire. Contrairement aux génériques de production russe, les médicaments suisses jouissent d'une bonne réputation en Russie, quand bien même ils sont encore au stade expérimental. Globalement, un médicament expérimental suisse est perçu par les patients comme moins dangereux qu'un médicament russe déjà enregistré.

#### 1.4. Du côté des médecins : motivations financières et conflits d'intérêts

Les médecins russes ont une motivation financière très forte, car la rémunération pour la conduite de tests de médicaments peut représenter jusqu'à plusieurs fois leur salaire (en Russie, le salaire moyen des médecins est très bas). Les conflits d'intérêt sont omniprésents, et seul le serment d'Hippocrate protège le patient. Selon un témoignage recueilli dans le cadre de cette enquête, il y aurait par ailleurs des cas de corruption parmi les médecins-investigateurs. Toujours selon cette source, il ne s'agirait toutefois que de « quelques escrocs ». Selon les informations données par la Ministre russe de la Santé, Veronika Skvortsova, le salaire moyen d'un médecin représente en moyenne quelque 1000 euros par mois. D'après des sondages réalisés par des agences en ligne spécialisées<sup>10</sup>, le salaire moyen d'un neurologue à Moscou ou à Saint-Pétersbourg oscille entre 600 et 1000 euros par mois, tandis qu'un ophtalmologue dans une petite ville de province ne gagne parfois que 200 euros. Le médecin-chef d'un hôpital peut gagner jusqu'à 2500 euros par mois en province, et jusqu'à 5 000 euros à Moscou, ce qui reste cependant nettement inférieur à son homologue états-unien ou européen.

Lorsqu'ils recrutent des patients sur internet, certains médecins affirment parfois qu'il s'agit d'un « programme d'observation » nécessitant la prise d'un médicament et permettant au patient de bénéficier d'une attention particulière de la part du médecin. Ils n'emploient pas toujours le mot « essai » et incitent les personnes à décider rapidement s'ils souhaitent ou non participer. C'est notamment le cas du neurologue Alexandre Ilves, de Saint-Pétersbourg, pour un essai sur le médicament Gilenya de Novartis (contre la sclérose en plaques). Sur un forum en ligne dédié à cette maladie grave, ce médecin parle depuis 2010 d'un « programme d'observation gratuit » pour le Gilenya. Il y donne son numéro de téléphone portable et conseille aux patients : « dépêchez-vous, le nombre de place est limité ». Ilves précise qu'il s'agit d'une chance unique de recevoir un médicament innovant et bien supporté par l'organisme, qui n'est pas accessible autrement<sup>11</sup>. Contacté par téléphone, Alexandre Ilves nous a donné des réponses très

générales, relevant par exemple que le formulaire de consentement éclairé est toujours signé. Ce neurologue recrute des malades dans deux hôpitaux de Saint-Pétersbourg : à l'Institut du cerveau et à l'Académie militaire médicale. D'après Artyom Golovine, qui travaille pour All-Russian Multiple Sclerosis Society, une ONG s'occupant de malades atteints de sclérose, c'est surtout dans ces deux établissements « qu'ils proposent aux patients victimes d'une crise de participer à un essai, en leur promettant une amélioration. Mais quand leur état de santé se péjore, ils ne les sortent pas de l'essai pour ne pas compromettre les statistiques. Une fois l'essai terminé, ils ne s'intéressent plus aux patients ».

C'est justement à l'Institut du cerveau qu'une patiente serait devenue handicapée durant un essai clinique (lire témoignage d'Evgeni Evdochenko, point 7.2.).

Alexandre Globenko, directeur de « Proxy group », une CRO, évoque aussi le problème du recrutement par le biais d'arguments fallacieux, comme parler d'un « programme d'observation gratuit » garantissant une « attention particulière » de la part du médecin. Selon lui, de tels cas se sont faits plus rares ces dernières années, mais existent toujours en province, en dehors de Moscou et Saint-Pétersbourg.

Comme les essais cliniques sont devenus la principale source de revenu de certains médecins<sup>12</sup>, ceux-ci ont tout intérêt à en mener en permanence. Cette motivation financière peut aussi les pousser à ne pas faire sortir un patient de l'essai en cas de problème. Le cas de Anna N. d'Oufa, atteinte de sclérose en plaques, illustre bien ce phénomène. Cette femme nous a raconté avoir eu du mal à quitter un essai clinique. Malgré un effet secondaire notable (la dépression), le médecin lui a conseillé de ne quitter l'essai qu'en cas d'idées suicidaires. Elle a finalement choisi de quitter le test de médicament de son propre chef, ce qui lui a valu d'être sermonnée par son médecin.

#### 1.5. La difficulté de quitter un essai

Considérant les médicaments russes comme nocifs, la majorité des participants redoute par-dessus tout de ne plus pouvoir prendre part à un essai clinique. Certains patients ont ainsi peur d'abandonner un essai en cas de doutes : « je sais qu'après, on ne me proposera plus une seule étude et je n'aurai plus aucun traitement », confie une patiente.

Il semblerait donc que les participants n'abandonnent qu'en cas d'effets secondaires graves (fièvre très élevée, hospitalisation, etc.). Comme le montre l'exemple d'Anna N., quitter un essai peut également provoquer le mécontentement du médecin-investigateur, ce que les patients cherchent à éviter. La plupart des patients interrogés dans le cadre de cette enquête ont refusé de donner leur nom de famille ou de citer l'hôpital en question, par peur de nuire à leur médecin et d'être évincé de futurs essais cliniques<sup>13</sup>.

« Dans le pire des cas, des patients ont stocké des médicaments chez eux, préférant rester sans traitement et

*ne pas en parler à leur médecin plutôt que de compromettre leur chance d'être retenus pour un prochain essai, qu'ils espéraient meilleur* », nous a confié Artyom Golovine, de l'ONG All-Russian Multiple Sclerosis Society.

Golovine fait référence à des essais cliniques portant sur un médicament russe, le Ronbetal, un générique du Betaferon (interféron  $\beta$ -1b) de Bayer utilisé pour le traitement de la sclérose en plaques.

#### **Ronbetal et Sinnovex – des médicaments homologués sur la base de preuves jugées insuffisantes**

Artyom Golovine dénonce le fait que la Loi russe sur la circulation des médicaments a été modifiée pour permettre de mener les essais sur le Ronbetal selon une procédure accélérée : 40 participants seulement, dont 16 recevaient du Betaferon. Bien que restreinte, cette étude a permis de faire homologuer le médicament en Russie.

« *Pire encore, pour le médicament iranien Sinnovex (un autre générique du Betaferon), l'étude clinique n'a pas du tout été réalisée en Russie, malgré deux décisions de la Cour à ce sujet* », critique Golovine. Son ONG a même saisi le tribunal, qui a confirmé, en mars 2013, l'absence d'essais cliniques sur le Sinnovex. Le parquet a toutefois évalué que « *la procédure accélérée d'enregistrement des génériques des médicaments existants est légale* »<sup>14</sup>.

#### **1.6. Ethique et falsification**

Les cas de « non prise » des médicaments par les patients devraient pourtant être évités, puisque les médecins font généralement un examen de routine (analyse de sang et d'urine) afin de vérifier que le patient a bien ingéré les comprimés. Mais ces contrôles ne sont pas toujours faits de manière très stricte, et des problèmes de falsification, notamment pour cacher des patients « absentéistes », existent bien. Comme le souligne Alexandre Globenko, directeur de la CRO « Proxy Group » :

« *Je ne connais pas les statistiques, mais les falsifications sont assez fréquentes en Russie* ».

Selon lui, il existe deux types de falsification. Dans le premier cas, les patients ne sont pas recrutés du tout et « *l'urine d'un assistant du laboratoire vient remplacer l'urine du patient* ». La motivation est ici financière. Dans le second cas, les données de l'étude sont falsifiées afin de masquer le fait qu'un patient n'a pas pris ses médicaments.

Alexandre Globenko estime toutefois que le problème de la falsification des essais cliniques en Russie est « *le même qu'en Europe* ». Par ailleurs, tous les médecins interrogés, ainsi que les membres de comités d'éthique et les ONG, répètent que « *le contrôle international a bien lieu et que les résultats des inspections faites par la FDA en Russie sont encourageants* ». A noter toutefois que, selon Alexandre Globenko, tous les contrôles effectués sur les essais cliniques (audits par les

sociétés pharmaceutiques, contrôles de l'agence russe du médicament Roszdravnadzor, inspections de la FDA) visent *en premier lieu* à déceler des études falsifiées, l'éthique constituant la deuxième priorité. Les contrôleurs sont méfiants si, par exemple, un nombre trop élevé de patients a été recruté.

#### **1.7. Un accès limité au traitement après l'étude**

Dans la plupart des cas, la continuation du traitement après l'essai n'est pas garantie. Même si le médicament est ensuite homologué en Russie, il doit être sélectionné par l'administration russe pour faire partie des médicaments remboursés par l'État (autrement il est très cher et reste inaccessible). Et, pour l'instant, les traitements pris en charge sont généralement les génériques russes, qui contiennent moins de substance active et sont moins chers (et donc moins efficaces).

#### **1.8. Indemnisation en cas de dommage : des statistiques parlantes**

Si l'assurance maladie est obligatoire pour les participants aux essais cliniques en Russie, les cas de dédommagement sont rarissimes. Il faut dire que les patients russes sont tellement reconnaissants pour les soins reçus via les médicaments testés que, même s'ils ont eu de graves problèmes de santé et ont finalement abandonné l'étude, ils ne demandent pas de compensation financière. Selon les statistiques de l'association des organismes menant des essais cliniques en Russie Acto-Russia<sup>15</sup>, sur 71 089 patients assurés entre 2007 et 2009, il n'y a eu aucun cas de dédommagement (voir annexe III pour les statistiques). Acto-Russia ne dispose pas de statistiques plus récentes, mais d'autres témoignages confirment le même phénomène : presque aucun patient ou médecin interrogé ne se souvient d'un seul cas de dédommagement (voir témoignages plus loin), et ce même si l'essai clinique a causé un handicap grave.

## 2. Les inspections de l'agence russe du médicament

Il est extrêmement difficile d'obtenir un commentaire de la part des autorités sanitaires russes. En revanche, nous avons pu interroger plusieurs personnes sur les inspections menées par Roszdravnadzor, l'agence russe du médicament. Cette dernière dispose d'un département spécial pour les contrôles, qui n'emploie que trois inspecteurs à plein temps. Environ 200 inspecteurs sont engagés à temps partiel et ont un autre travail en parallèle. Yuri Afonchikov est un ancien directeur de Roszdravnadzor. Il y travaille encore comme inspecteur. Si, de manière générale, il défend le système russe des essais cliniques, il a tout de même émis certaines critiques.

D'abord, la loi russe ne permettrait pas d'infliger une amende sérieuse aux médecins-investigateurs qui ne respectent pas les dispositions de la loi « *ni de dénoncer les sites utilisés pour les tests* ». Les inspecteurs ne peuvent que demander que les erreurs commises soient corrigées. De plus, il n'y a pas de système de formation unique des médecins-investigateurs et chaque docteur a donc des connaissances différentes : « *un médecin suit un cursus de 42 heures, un autre de 72 heures, un troisième de 144* ». Les cursus sont par ailleurs organisés par les compagnies pharmaceutiques et ne sont pas contrôlés par l'Etat. A Saint-Pétersbourg, une agence de recrutement de « spécialistes en essais cliniques » explique ainsi que les candidats doivent être diplômés en médecine et que les formations en recherche clinique sont proposées par les compagnies pharmaceutiques une fois le candidat embauché<sup>16</sup>. Des ateliers sont parfois aussi proposés par les facultés de médecine<sup>17</sup>.

Contrairement à Alexandre Globenko, directeur de la CRO « Proxy Group », Yuri Afonchikov ne pense pas que la qualité des essais soit systématiquement plus basse dans les régions périphériques qu'à Moscou ou à Saint-Pétersbourg :

*« A Moscou et Saint-Pétersbourg, on parle même de recherches fantômes : certains investigateurs occupent tellement de postes ou de fonctions à la fois – recteurs, professeurs, experts, consultants pour l'approbation des achats de médicaments pour l'Etat – qu'ils n'ont plus le temps de se consacrer à l'étude clinique. Leurs équipes font pareil, à la va-vite. Comme il s'agit de médecins reconnus, les patients cherchent à être recrutés par eux et, au final, ils n'ont pas assez de temps pour tout le monde. Pour les médecins, ce n'est pas vraiment un problème : à Moscou et à Saint-Pétersbourg, même si certains patients souffrent et risquent de finir par se retirer de l'essai, il y en aura toujours d'autres. De manière générale, les gens de toute la Russie essaient de se faire soigner dans la capitale plutôt que dans les petites villes, y compris via les essais cliniques. C'est pourquoi il y a trop de demandes de participation aux essais. »*

Yuri Afonchikov conclut :

*« Il est clair que, dans les petites villes, les médecins ont moins d'expérience, mais leur attitude envers les patients est souvent meilleure ».*

Même s'il défend le système russe des essais cliniques, Yuri Afonchikov finira tout de même par dire que, globalement, « l'éthique doit être améliorée en Russie ».

Pour sa part, Irina Rogova, à la fois membre d'un comité d'éthique local et inspectrice de Roszdravnadzor, estime que « *les contrôles des essais cliniques pourraient même être moins nombreux, car celui qui cherche trouve toujours des défauts* ». Selon elle, si le niveau de qualification des inspecteurs russes était plutôt bas par le passé, il s'est amélioré grâce à des formations organisées par la FDA.

Les informations sur les contrôles des essais cliniques par Roszdravnadzor fournies par les communications officielles de l'agence du médicament elle-même, comme son bulletin publié sur internet<sup>18</sup>, sont très « institutionnelles ». Il est indiqué, par exemple, qu'en 2011, des « observations » relatives au travail des comités d'éthique locaux ont été faites. Formulation plutôt vague, qui n'est jamais explicitée.

Grigory Arutyunov, médecin à Moscou, admet pour sa part que les inspecteurs de Roszdravnadzor préviennent de leur visite deux semaines avant le Jour-J et ne travaillent que sur la base de documents. Les contacts directs entre les inspecteurs et les patients ne sont pas autorisés. Seuls les inspecteurs de la FDA peuvent rencontrer des patients.

Même son de cloche plutôt critique du côté de Svetlana Zavidova d'Acto-Russia et d'Alexandre Globenko, directeur de la CRO « Proxy Group » : selon eux, le nombre de contrôles effectués par Roszdravnadzor est insuffisant et le niveau des inspecteurs laisse à désirer. Mais Alexandre Globenko estime malgré tout que « *le devoir essentiel d'assurer la sécurité des patients est rempli* ».



### 3. Fonctionnement des comités d'éthique

#### 3.1. Répartition du travail entre comité d'éthique officiel et comités d'éthique locaux

Depuis 2010, en plus du comité d'éthique dit « officiel » au sein du Ministère de la Santé, les « comités d'éthique locaux » sont devenus obligatoires et ont commencé à être mis en place.

Alexandre Arutyunov, médecin-investigateur de Moscou, explique ainsi le fonctionnement des comités d'éthique en Russie :

*« Chaque recherche clinique en Russie est organisée via une université ou un hôpital. Dans la plupart des cas, un comité d'éthique local est présent sur le site. Dans certains cas rares, un comité local peut déléguer ses tâches au comité d'éthique central du Ministère de la Santé. Celui-ci approuve au préalable 100 % des recherches et 70-80 % sont approuvées ensuite par le comité d'éthique local. Une interdiction de recherche est prononcée dans 99,9 % des cas par le comité central. Le comité central prime sur les comités locaux ».*

Cette situation rend Yuri Afonchikov, inspecteur de Roszdravnadzor, plutôt sceptique face au fonctionnement des comités d'éthique. Le comité d'éthique officiel, qui prend les décisions, serait en effet formaliste et composé de « médecins vedettes » risquant de faire preuve de moins de zèle, tandis que les comités locaux, plus sérieux, ne seraient pas habilités à prendre des décisions.

Ces craintes quant à la qualité du travail du comité d'éthique officiel semblent confirmées par le fait qu'il a approuvé un essai non éthique portant sur le Saphris (asenapine). Cet essai de la firme états-unienne Merck, mené en large majorité dans des pays en développement ou émergents, a mis gravement en danger les patients qui y participaient, privant la moitié de ces adolescents atteints de schizophrénie de tous leurs traitements pour leur administrer un placebo. En Argentine, l'essai a d'ailleurs fait l'objet d'une dénonciation, avant d'être suspendu<sup>19</sup>.

Plus inquiétant encore, la corruption gangrènerait le fonctionnement du comité officiel, selon Alexandre Globenko, directeur de la CRO « Proxy Group » :

*« Au moment de la réception d'une demande d'autorisation pour un essai soumise par une compagnie pharmaceutique, la corruption fleurit. Deux organismes au Ministère de la Santé s'occupent de la demande : le comité d'éthique officiel, qui statue sur les questions d'éthique, et le Centre d'expertise des médicaments, qui se prononce sur la sécurité et la qualité du médicament testé. Une expertise préalable ou une demande de conseil auprès de ces deux organismes ne sont pas possibles. Le seul moyen est de déposer des documents sur les essais au*

*Ministère de la Santé. L'expertise prend quatre mois. Et ces organismes peuvent rendre un refus plusieurs fois de suite jusqu'à ce que toutes les virgules soient à la bonne place. Entre temps, les règles de ponctuation changent. Ainsi, l'achat direct d'autorisation pour tel ou tel essai est une pratique courante. Mais je ne dirais pas pour autant que les protocoles non éthiques sont acceptés. En cas d'infractions graves, même si un pot-de-vin a été payé, la compagnie pharmaceutique doit corriger le protocole jusqu'à ce qu'il soit acceptable ».*

Difficiles de vérifier de telles accusations, car les enquêtes sur la corruption dans ce secteur sont inexistantes<sup>20</sup>. A noter que la presse russe indique que le délai d'examen du dossier d'un essai clinique au Ministère de la Santé est de l'ordre de 115 jours, ce qui est bien plus long qu'en Europe. De nouveaux amendements proposés en 2013 peuvent prolonger ce délai jusqu'à une année<sup>21</sup>.

#### 3.2. Structure et travail du comité d'éthique officiel

Les nouveaux membres du comité d'éthique officiel, qui compte une vingtaine de personnes, ont été désignés entre décembre 2012 et mars 2013 (le Ministre de la Santé ayant changé en 2012). Même en se basant sur les communiqués officiels du Ministère, impossible de déterminer clairement qui le préside : Alexandre Chuchaline, pneumologue et académicien, ou Igor Tyurin, radiothérapeute. D'ailleurs, la décision de la ministre de la Santé relative au comité prévoit la possibilité de remplacer le président, en cas d'absence, par un autre membre. Tant Alexandre Arutyunov qu'Alexandre Globenko, tous deux impliqués dans la conduite d'essais cliniques, ont été incapables de dire qui préside réellement le comité éthique officiel : *« on leur envoie des documents, mais les contacts directs sont exclus ».*

Selon Gregory Arutyunov, médecin-investigateur, les membres du comité central sont en tout cas très pris. Ils occupent plusieurs postes à la fois et il est *« impossible de les contacter »*. Dans une interview au journal du gouvernement « Rossiyskaya Gazeta », Alexandre Chuchaline admet que :

*« Dans ce domaine, il y a encore beaucoup d'erreurs. Notre but est d'ancrer des standards éthiques et déontologiques élevés au sein de la communauté russe des médecins. Nous organisons des réunions de travail avec des experts afin de discuter la méthode à adopter pour ce faire. Je veux qu'un système de comités d'éthique similaire à celui de l'Allemagne, la France ou les Etats-Unis soit mis en place en Russie et que nous entrions dans le système global du respect des standards éthiques. »<sup>22</sup>*

Dans une autre interview accordée au même journal, Alexandre Chuchaline parle de la « médecine orthodoxe » et du fait que la religion et la mise en place d'espaces de prière dans les hôpitaux devraient favoriser un plus grand respect des standards éthiques en général dans le secteur médical en Russie<sup>23</sup>. Globalement, Alexandre Chuchaline appelle les médecins russes à respecter les valeurs morales, sans pour autant parler des failles au niveau législatif.

Le comité d'éthique officiel est obligé de publier, dans un registre<sup>24</sup> prévu à cet effet, les données principales des essais cliniques approuvés : la compagnie pharmaceutique, le pays d'origine, le nombre d'essais et les caractéristiques essentielles comme l'utilisation du placebo. En revanche, ni les sites où se déroulent les essais ni la substance active testée n'y sont communiqués.

Selon ce registre, au 27 mars 2013, le comité d'éthique officiel avait examiné 75 essais dont six rejetés et 69 approuvés. Le registre indique également que Roche s'est vu approuver deux changements de protocole, ou encore que Novartis et Europharm Russie mènent un essai conjoint visant à comparer des génériques aux médicaments originaux. Seuls les codes des médicaments dont il est question sont indiqués.

La journaliste russe Irina Nevinnaya, qui a fait partie du comité officiel précédent, nous donne quelques informations sur son fonctionnement :

*« On faisait beaucoup de remarques sur les assurances. Sinon, certains termes médicaux étant très techniques, on pouvait poser des questions, bien sûr, mais parfois même les spécialistes ne pouvaient pas y répondre et la présidente du comité devait alors appeler des médecins spécialisés dans tel ou tel domaine pour compléter ces lacunes. Il s'agissait surtout de vérifier qu'il n'y avait pas de conflits d'intérêts. Mais les cas d'essais refusés étaient rares. Et même dans ces cas-là, la compagnie pouvait refaire la demande et on la réexaminait et l'approuvait ».*

## 4. Témoignages : le point de vue de membres de comités d'éthique locaux

### 4.1. Grigory Arutyunov, médecin-investigateur et président d'un comité d'éthique local

#### Le fonctionnement des comités d'éthique

Tout en étant investigateur principal, Grigory Arutyunov est aussi le président du comité d'éthique local de la chaire de thérapie de la faculté de médecine de l'Université d'Etat de Moscou. Il dit qu'il ne participe pas au vote du comité d'éthique. Son rôle de président consiste à présenter un essai aux autres membres et les convaincre de voter. Son comité d'éthique comprend 15 membres, dont un prêtre. Arutyunov déplore la présence de non professionnels (« pour le curé tout vient du diable »). Il ajoute : « Au comité d'éthique officiel, il y a surtout des médecins et des juristes, c'est plus facile ».

### 4.2. Yelena Volskaya et Irina Rogova, membres de comités d'éthique locaux

Yelena Volskaya et Irina Rogova représentent deux comités de l'Université de médecine de Moscou : le « Comité d'éthique inter-universitaire », dont fait partie Yelena Volskaya, et le « Comité indépendant interdisciplinaire », dont font partie les deux femmes. Irina Rogova est aussi inspectrice des essais cliniques pour le Roszdravnadzor. Ces deux comités d'éthique supervisent des essais réalisés dans les facultés de médecine.

« Dans plusieurs facultés de médecine, il existe des centres certifiés qui mènent des essais cliniques ; les compagnies pharmaceutiques y organisent des formations », dit Yelena Volskaya. Interrogées sur les pratiques des compagnies suisses qui mènent des essais cliniques en Russie, les deux femmes ont répondu qu'elles traitaient des essais menés par Roche et Novartis, mais ont refusé de donner des exemples spécifiques. Elles ont seulement affirmé qu'« il y a plus de reproches à faire à l'encontre de Novartis que de Roche », car Roche travaille avec de grands centres médicaux, tandis que Novartis réalise des essais un peu partout, dans de petits hôpitaux moins expérimentés. Interrogé dans le cadre de cette enquête, Evgeni Evdochenko, médecin de Saint-Petersbourg, s'est aussi montré plus critique à l'encontre de Novartis, sans pour autant donner davantage de détails (voir plus loin).

#### Le fonctionnement des comités d'éthique

Yelena Volskaya et Irina Rogova expliquent que lorsque leurs comités d'éthique étudient un formulaire de consentement et qu'il s'avère que le document fait pression sur les participants – « ce qui peut être jugé comme une méthode non éthique pour inciter un patient à participer à l'essai » –, les comités recommandent aux compagnies pharmaceutiques de modifier le texte. Et l'essai n'est validé qu'une fois ces changements effectués. Yelena Volskaya et Irina Rogova nous ont donné un exemple concret du type de critiques émises par un comité d'éthique dans de tels cas (sans préciser de quelle compagnie pharmaceutique il s'agissait)<sup>25</sup> :

« Dans le chapitre 'importance de l'essai' [...], des risques pour les femmes enceintes et les nouveau-nés liés à diverses infections sont décrits de manière très détaillée. Cette description émotive peut angoisser et inquiéter des femmes enceintes, et peut donc être considérée comme une méthode non éthique d'incitation à participer à l'essai, en violation des principes de bonne pratique clinique (GCP – Good Clinical Practice) [...] Nous vous recommandons de corriger ces paragraphes ».

Selon Yelena Volskaya, Roche, Novartis et d'autres compagnies suisses font partie des entreprises auxquelles sont faites des recommandations de ce type. Les entreprises sont contraintes de s'y plier. Selon Yelena Volskaya, les compagnies pharmaceutiques consultent parfois le comité local avant le comité d'éthique officiel, mais ce n'est pas toujours le cas.

Yelena Volskaya et Irina Rogova assurent que l'approbation par le comité d'éthique est obligatoire en Russie : sans cette expertise, l'autorisation de réaliser un essai clinique n'est pas accordée par Roszdravnadzor. Comme évoqué plus haut, avant 2010, il n'y avait qu'un seul comité d'éthique, rattaché au Ministère russe de la santé. Maintenant, la mise en place d'un deuxième comité « local » est obligatoire. Certains comités locaux existent en réalité depuis 2000-2005, mais ils étaient facultatifs. Selon Yelena Volskaya, les comités d'éthique se basent sur les principes de la Déclaration d'Helsinki, la transposition russe des ICH GCP (GOST 52379-2005), ainsi que sur la Loi russe sur la circulation des médicaments (cf. annexe I). A relever pourtant que, d'après Maya Brodskaya, ancienne employée de Roche (voir son témoignage plus loin), « cette loi a eu beaucoup d'amendements et personne ne sait ce qu'il y a dedans ».

D'après Yelena Volskaya, le travail du comité officiel est inefficace : pendant une réunion, cet organisme doit traiter 100 à 200 projets d'études. Elle estime en revanche que le comité local est efficace : il se réunit tous les mois pour traiter dix à 15 études, 18 au maximum. « On pense se réunir toutes les deux semaines pour améliorer encore l'efficacité – pas plus de 12 protocoles par session », promet Yelena Volskaya. Certains comités locaux étudient cependant jusqu'à 45 protocoles par session.

#### Motivations des patients russes à participer aux essais cliniques

D'après Yelena Volskaya, les motivations des Russes à participer aux essais cliniques sont diverses. Elle cite l'accès à des technologies novatrices ou une attention plus particulière des médecins dans les soins prodigués aux personnes participant à des tests de médicaments. Yelena Volskaya évoque encore l'existence des « analogues bio » bon marchés imposés aux patients par la loi fédérale russe n°94. Les patients reçoivent des médicaments remboursés par l'État russe qui sont

« inefficaces » (ne contenant, par exemple, que 40% de substance active), ce qui les incite à chercher plutôt un essai clinique international.

En Russie, de nombreuses personnes sont privées d'un traitement de qualité. Yelena Volskaya rappelle que le programme DLO (« médicaments supplémentaires ») pour le cancer a été mis en place il y a cinq ans. Ce programme limite par exemple les catégories de cancers dont le traitement est financé par l'État. Si, à Moscou, l'accès à un traitement de qualité remboursé par l'État est envisageable, plusieurs patients vivant en régions rurales ont vu leurs indemnités réduites à dix euros par mois, ce qui est largement insuffisant. Du coup, le nombre de patients russes qui s'inscrivent aux essais cliniques internationaux pour le cancer a considérablement augmenté.

L'incitatif financier n'est admis que pour les essais de phase I (à laquelle seuls les médicaments russes sont admis). Ces essais sont règlementés par la loi fédérale russe sur la circulation des médicaments (annexe I).

### **Motivations des médecins russes à mener des essais cliniques**

Pour les médecins, les essais cliniques internationaux représentent une « *possibilité de mieux réaliser leur devoir professionnel* », déclare Yelena Volskaya.

### **Consentement des patients**

Le consentement éclairé contient jusqu'à 45 pages. Lorsqu'on lui demande si tous les patients comprennent ce formulaire, Yelena Volskaya hausse les épaules : « *personne ne vérifie* ». « *Les patients proviennent de milieux socio-économiques différents, mais il n'y a pas de marginaux* ».

« *Certains professeurs de facultés de médecine sont sollicités par leurs connaissances désireuses de s'inscrire à un essai* », admet Yelena Volskaya. Faire jouer son réseau, le fameux « piston », marche ainsi depuis l'époque de l'URSS.

### **Continuation du traitement à la fin de l'essai**

La continuation du traitement une fois l'essai clinique terminé pose problème en Russie. Irina Rogova cite un exemple positif : en 2004, son comité a demandé à la société Bristol de continuer le traitement des sujets d'études contre le VIH/SIDA. L'entreprise a accepté. Novartis donne quant à elle la possibilité d'inclure des patients dans des recherches dites « d'observation » post-marketing qui durent dix ans, pour un médicament contre la sclérose en plaques, ajoute Irina Rogova. Mais au-delà de ces quelques cas, si le médicament testé est homologué en Russie mais qu'il n'est pas sélectionné par le gouvernement, les patients n'y auront plus accès. Si le médicament testé n'a pas été autorisé, l'utiliser au-delà de l'essai est par ailleurs illégal.

### **Indemnisation en cas de dommage**

Assurer les participants à un essai clinique est obligatoire. La compagnie s'engage à indemniser le patient en cas de problème de santé grave, et ses proches en cas de décès. Yelena Volskaya

et Irina Rogova n'ont toutefois pas souvenir d'un cas de dédommagement ni même de demande de dédommagement.

### **Utilisation du placebo**

Selon Yelena Volskaya, le placebo n'est pas utilisé « *aussi souvent qu'avant* », dans 30 % des cas seulement. A noter toutefois que d'autres témoignages citent des chiffres plus élevés (lire ci-dessous). Il s'agit de recherches internationales d'envergure dans lesquelles l'efficacité du médicament ne peut être prouvée par un autre moyen, précise-t-elle.

## 5. Témoignages : le point de vue d'associations liées aux essais cliniques

### 5.1. Svetlana Zavidova, directrice d'Acto-Russia

Acto-Russia, l'association des organismes menant des essais cliniques en Russie, est enregistrée depuis 2007. Elle réunit 26 CROs et compagnies pharmaceutiques, dont Novartis. Acto-Russia a notamment pour but de promouvoir la recherche clinique en Russie et de « *dénoncer les mythes entourant les recherches cliniques menées dans les pays en développement* »<sup>26</sup>. La directrice exécutive de cette association, Svetlana Zavidova, estime qu'au niveau éthique, les recherches cliniques en Russie correspondent à celles menées en Suisse, avec cependant quelques particularités.

#### Particularités du système russe

En Russie, il y a donc deux comités d'éthique. Le comité d'éthique dit « officiel » examine les dossiers des essais cliniques avant de délivrer une autorisation. Cette expertise est cependant « formelle », admet Svetlana Zavidova. C'est pourquoi il existe en Russie un deuxième comité d'éthique, dit « comité d'éthique local », rattaché à l'hôpital concerné. Depuis 2010, son accord est aussi devenu obligatoire pour pouvoir mener un essai clinique. Dans le cas d'une étude menée par Roche à Tuva, par exemple, c'est le comité d'éthique central de Moscou qui a approuvé le protocole de l'essai, tandis que le comité d'éthique local, sur place, a fait signer aux patients le formulaire de consentement éclairé, explique l'ancienne cheffe du développement de Roche en Sibérie et en Extrême Orient, Maya Brodskaya (lire son témoignage plus loin). A relever que, selon Alexandre Globenko, directeur de la CRO « Proxy Group », les comités d'éthique locaux ne sont pas toujours actifs et ne sont pas présents dans 100% des cas. Une information confirmée par le médecin Alexandre Arutyunov.

Une autre particularité du système russe reconnue par Svetlana Zavidova est l'absence de vérification, par les autorités sanitaires du pays, du respect de la Déclaration d'Helsinki. Cette faille serait due au manque d'inspecteurs, qui par ailleurs ne seraient pas suffisamment rétribués. L'inspectrice Irina Rogova (citée ci-dessus) le confirme. Pour Svetlana Zavidova, cela ne pose pas de problème en soi, car la FDA mène des inspections internationales en Russie et que celles-ci ont de bons résultats.

Svetlana Zavidova confirme que les contacts directs entre les participants et le comité d'éthique ne sont pas possibles en Russie. Pour Alexandre Globenko, si le numéro de téléphone du comité d'éthique officiel figure bien sur le formulaire de consentement éclairé, il est impossible de l'atteindre. C'est pour cette raison qu'Acto-Russia a mis en place une ligne téléphonique d'urgence pour les participants aux essais

cliniques. Svetlana Zavidova est fière de cette initiative. Elle explique qu'en Russie, c'est le seul numéro d'urgence pour les participants aux tests de médicaments, car les comités d'éthique, qu'il s'agisse des comités locaux ou du comité d'État, « *travaillent sur des documents* » et ne parlent jamais aux patients. En même temps, Svetlana Zavidova, qui répond elle-même à ce numéro d'urgence, dit qu'il n'y a pas beaucoup d'appels de participants. Il faut dire aussi que ce numéro n'est pas officiel et que le patient doit le chercher sur internet. « *Une fois, quelqu'un a appelé en disant qu'il avait de la fièvre. Je lui ai recommandé d'appeler son médecin* ». Plusieurs personnes l'appellent ou lui envoient des e-mails pour s'inscrire aux essais. « *Il n'y a pas assez de places pour tout le monde* », dit Svetlana Zavidova.

La directrice d'Acto-Russia a refusé de nous donner davantage d'informations, se réfugiant derrière le devoir de confidentialité, argument omniprésent dans le secteur des essais cliniques. Durant tout l'entretien, elle a veillé à ce qu'aucun numéro de personnes ayant appelé la ligne téléphonique d'urgence ne soit relevé<sup>27</sup>.

#### Indemnisation en cas de dommage

Zavidova a partagé ses propres statistiques concernant les dédommagements : depuis 2008, aucun (!) des milliers de participants aux essais cliniques assurés n'aurait été indemnisé (voir Annexe III). D'après elle, c'est parce qu'aucun cas n'a nécessité de dédommagement.

### 5.2. Alexandre Saverski, président de la Ligue russe de protection des patients

#### Fiabilité du système d'essais cliniques en Russie

Selon Alexandre Saverski, président de l'association de défense des patients « Ligue russe de protection des patients », « *la mentalité russe ne favorise pas un degré de rigueur scientifique élevé* » lors des essais cliniques. Ainsi, les médecins ne signaleraient pas assez de résultats négatifs et travailleraient avec des documents plutôt qu'avec des gens.

Il explique aussi que plusieurs tests sont organisés dans les universités, dans le cadre de thèses de fin d'études. Dans ces conditions, les résultats négatifs ne seraient pas souhaitables, une situation nuisible à l'essai d'un point de vue scientifique. Il est vrai que les facultés de médecine réalisent beaucoup d'essais. Le docteur Alexandre Arutyunov estime toutefois que si les cas d'essais cliniques servant à écrire des thèses étaient autrefois répandus, il n'y en a presque plus aujourd'hui.

## 6. Témoignages : le point de vue des patients

### 6.1. Anna, 25 ans, Oufa, Bachkirie, atteinte de sclérose en plaques – essai sur le Gilenya de Novartis

Anna participait à l'étude sur le Gilenya menée par Novartis depuis mai 2012. Elle a dû abandonner le médicament en octobre 2012, suite à des problèmes de santé. L'interview initiale a eu lieu juste avant, en septembre.

#### Consentement éclairé

« Je ne me rappelle pas combien de pages contenait le formulaire de consentement éclairé. Mais bizarrement, après avoir pris ce médicament pour la première fois, je suis restée pendant six heures à l'hôpital, comme il le fallait. On m'a fait signer le formulaire de consentement une fois ces six heures écoulées, donc post factum, après le début de l'étude. »

#### Motivation à participer

« Je suis obligée de participer à une étude clinique. C'est déjà le quatrième médicament que j'avale en phase de test. Comme vous le savez peut être, le Bétaphéron a été écarté du marché russe. C'était le seul médicament qui m'aidait. Ensuite, on m'a donné du Kopaxon, auquel j'étais allergique. Mon médecin du centre républicain de Bachkirie de la sclérose m'a proposé cet essai de phase IV, car je n'avais plus de traitement et mon état avait empiré en mai. Je n'avais pas le choix. »

#### Continuation du traitement à la fin de l'essai

« Je ne sais pas si j'aurai accès à ce médicament une fois l'étude terminée. Je sais qu'en Russie, il y a des précédents où le budget régional a pu payer un médicament de ce type. Je l'espère. »

#### Effets secondaires et abandon de l'essai

« Les effets secondaires du Gilenya, c'est la dépression. J'en souffrais effectivement, de même que des perturbations du cycle menstruel. La dépression était devenue tellement grave que j'avais du mal à parler à quelqu'un. J'ai appelé mon médecin, mais il m'a dit qu'il allait poser des questions à Novartis et qu'il me rappellerait. Il n'a pas rappelé, je suis sortie de l'étude. J'ai arrêté de prendre le médicament. Quand je l'ai dit au médecin, il n'a pas été content et m'a beaucoup sermonné en disant que j'aurais dû venir le voir avant, venir à l'hôpital etc. C'était très désagréable : non seulement il ne m'a pas aidée, mais il m'a fait me sentir coupable. Je préfère ne pas dire de quel hôpital il s'agit, car j'ai peur. »

### 6.2. Natalia, 50 ans, Saint-Pétersbourg, atteinte de sclérose en plaques – essai sur le Gilenya de Novartis

Natalia a participé aux essais cliniques de phase III sur le Gilenya dès 2006, et ce pendant cinq ans. Elle est sortie de l'essai en 2011, car « les effets secondaires ont rendu l'effet thérapeutique insignifiant ».

#### Motivation à participer

« C'est mon médecin, que je connais depuis seize ans, qui m'a proposé cette étude. Il ne m'a rien caché, il a dit : 'je peux citer cent arguments pour cet essai, et cent arguments contre'. Je vis déjà depuis 30 ans avec mon diagnostic de sclérose en plaques. Je suis devenue l'objet de tests de plusieurs médicaments, russes et étrangers. Je suis consciente d'avoir été 'un rat blanc'. »

#### Effets secondaires et sortie de l'essai

« On était 30 ou 40 personnes, l'essai avait lieu à l'hôpital n°25 de Saint-Pétersbourg, où travaillait mon médecin. On nous a répartis en trois groupes : un tiers recevait le placebo, un tiers 0,25 mg du médicament et un autre tiers 0,5 mg (personne ne savait dans quel groupe il était). Au vu des effets secondaires considérables j'ai compris que je n'avais pas reçu le placebo. »

Natalia a été hospitalisée à deux reprises. Elle avait alors 40 degrés de température à cause d'une pyélonéphrite. Son médecin lui a conseillé de stopper la prise du Gilenya pendant dix jours lors de ces manifestations. Mais chaque fois qu'elle recommençait à les prendre, les effets secondaires revenaient.

« J'ai finalement décidé de sortir de l'étude. Le médecin n'était ni pour ni contre, il a dit 'c'est votre droit'. Le formulaire de consentement éclairé prévoit la possibilité de renoncer à l'essai clinique. »

#### Consentement éclairé

Natalia n'a constaté qu'une seule chose étrange : le formulaire de consentement éclairé était renouvelé tous les six mois : « A la fin je n'avais plus la force de le lire ». Une des dernières versions de ce formulaire (rédigée en juin 2010 et signée en avril 2011), que Natalia nous a montré, fait 25 pages. Le document mentionne une assurance et donne le contact du médecin. Il y est par ailleurs indiqué que le médicament a causé un décès suite à la varicelle. Le texte du formulaire conclut que tous les participants aux essais cliniques sur le Gilenya doivent avoir eu la varicelle dans leur enfance.

#### Difficulté d'accès au traitement « standard »

Depuis qu'elle a quitté l'essai en 2011, Natalia cherche désespérément un traitement sous forme de médicament

standard, en particulier l'immunoglobuline, qui l'aidait bien avant qu'elle n'accepte le Gilenya. Mais son médecin a refusé de lui prescrire l'immunoglobuline sous prétexte que ce traitement est réservé aux femmes enceintes. Le médecin lui a en revanche proposé un nouvel essai clinique, qu'elle a refusé.

Selon Natalia, le Gilenya attaque l'immunité de manière brutale afin de vaincre la sclérose en plaques (maladie provoquée par une immunité trop forte), et l'immunoglobuline agit de manière plus douce.

Le 2 avril 2012, Roche a organisé à Saint-Petersbourg une réunion portant sur deux études cliniques intitulée « *Roche Briefing and Recruitment Update Investigator Meeting. Opera I and Opera II studies* ». Natalia y est allée par curiosité. Elle ironise en disant que « Opera I » et « Opera II » ne doivent pas avoir beaucoup de différences. Quoi qu'il en soit, elle ne veut plus participer à une étude quelle qu'elle soit, même si cela fait déjà une année et demi qu'elle ne parvient pas à obtenir une ordonnance pour un médicament « classique ».

Natalia reste donc sans aucun traitement. Elle dit que, au moins, elle « *rétablit sa santé après le Gilenya* ». Natalia se sent en meilleure forme que pendant l'essai clinique. Elle n'a jamais pensé à demander une assurance ou si elle était en droit d'être dédommée, se considérant comme un cobaye volontaire ayant par ailleurs été prévenue des effets secondaires possibles : « *La responsabilité m'appartient complètement* ».

### 6.3. Natalia, Rostov-sur-Don, atteinte de sclérose en plaques – essai sur le teriflunomide de Sanofi-Aventis

Cette autre Natalia est aussi atteinte de sclérose en plaques. Elle teste un médicament, le teriflunomide de Sanofi-Aventis (essai de phase III), mais pense avoir reçu un placebo.

#### Motivations à participer et consentement éclairé

« *Depuis que je suis privée de Rebif [Bétaphéron, développé par Merck-Serono], je n'ai pas le choix. En Russie, vous comprenez, c'est une situation courante. Pour que mon état ne s'aggrave pas sans traitement, j'ai décidé en février 2012 de m'inscrire à un essai clinique. Ce médicament m'a été proposé par mon médecin, que je connais depuis 19 ans. Je préfère ne pas nommer l'hôpital, car je ne veux pas faire du tort à mon médecin. Elle m'a donné un mois pour réfléchir. J'ai signé un formulaire de consentement éclairé, j'ai tout compris. Ce qui était important pour moi, c'était de pouvoir sortir à tout moment de l'essai. Mais je n'ai pas le formulaire signé sur moi, ce qui me semble bizarre. Une fois signé, les docteurs (il y a deux responsables de l'essai) l'ont récupéré.* »

« *Un des patients voulait l'avoir sur lui, il l'a demandé au docteur, mais celui-ci ne le lui a pas donné. Ce patient a eu des problèmes par la suite. Moi, je ne veux pas avoir de*

*problèmes avec le médecin, c'est pourquoi je ne demande pas ce document.* »

« *C'est mon deuxième essai clinique (la première fois, c'était pour le Rebif) et j'avais le formulaire sur moi. Mon médecin est souvent occupé, elle est cheffe d'un hôpital. Mais bon, si j'insiste, je peux lui parler au téléphone.* »

#### Effets secondaires, indemnisation et continuation du traitement après l'essai

« *J'ai eu des symptômes de neuropathie. Mon médecin m'a envoyé faire un examen et les symptômes n'ont pas été confirmés.* »

« *C'est un essai avec placebo, et j'ai bien peur d'avoir reçu le placebo. Je ne crois pas que je pourrai avoir accès à ce médicament une fois l'essai terminé.* »

« *L'assurance existe peut-être dans tous les papiers que j'ai signé, mais on n'a pas attiré mon attention là-dessus et je ne sais pas, les papiers ont été repris. Heureusement, je n'ai pas besoin de cette assurance. Mais j'ai entendu dire qu'un patient a demandé une assurance et qu'on la lui a refusée.* »

« *C'est une recherche sur deux ans. Je suis un peu embêtée par la nécessité d'aller voir mon docteur plus souvent que pour un traitement normal, mais j'y suis obligée.* »

« *Je n'ai pas constaté d'amélioration. Personne ne m'oblige à rester dans l'essai, mais j'ai compris que si j'en sors, mon hôpital aura des problèmes. Parce que les compagnies pharmaceutiques ne voudront plus s'adresser à cet hôpital par la suite – tout le monde le comprend. Si j'arrête cet essai, on ne me proposera plus de participer à d'autres recherches.* »

### 6.4. Yulia, Moscou, atteinte de sclérose en plaques

#### Motivations à participer

Yulia a la sclérose en plaques et cherche désespérément un essai clinique suisse. Ce printemps, elle a passé un test pour le Gilenya, mais n'a pas été recrutée. Elle explique sa motivation :

« *Je n'ai pas le choix. En Russie, avec la nouvelle loi, seuls des médicaments inefficaces, ou même mortellement nocifs, sont proposés. Mon amie est morte juste après avoir pris du Ronbetal (production russe, « analogue bio »). Pourquoi est-ce qu'elle l'a accepté ? Entre prendre ce médicament et ne rien prendre du tout, mon choix est fait : ne rien prendre.* »

« *Je suis allée en Suisse pour consulter des médecins. C'est là que plusieurs docteurs m'ont conseillé de m'inscrire à un essai sur le Gilenya. Je crois que la qualité des médicaments suisses est meilleure que celle des médicaments russes. Je vais poursuivre mes efforts pour m'inscrire à un essai. Pour l'instant, je n'ai aucun traitement.* »

## 7. Témoignages : le point de vue des médecins-investigateurs

### 7.1. Maya Brodskaya, ancienne employée de Roche

Maya Brodskaya est une ancienne employée de Roche à Novossibirsk. Jusqu'en mai 2011, elle était cheffe du développement de la société en Sibérie et en Extrême Orient. Elle s'occupait de la supervision des essais cliniques de phase IV (post-marketing) en Sibérie et en Russie extrême-orientale. Elle a accepté de témoigner.

#### Fonctionnement des comités d'éthique

*« Il n'y avait qu'un comité d'éthique local qui ne s'occupait pas du protocole de l'essai (qui était approuvé à Moscou par le comité officiel), mais seulement de la signature par les patients des formulaires de consentement éclairé. »*

#### Motivations à participer

*« Les motivations des patients sont diverses. Ils sont souvent gravement malades et l'essai représente une véritable chance pour eux. Ils proviennent de milieux différents. Les malades russes sont idéaux pour les compagnies suisses : ils veulent participer à des essais cliniques, sont nombreux et il s'agit souvent de 'patients naïfs' - c'est-à-dire qu'ils n'ont eu aucun traitement avant si ce n'est de l'aspirine ou de l'ibuprofène. En Sibérie, non loin de l'Altaï, se trouve la petite république montagnarde de Tuva. Là-bas, Roche a recruté en une année un nombre très important de participants pour un essai clinique sur un médicament contre l'arthrite rhumatoïde (Mabtera – Rituximab). S'il avait fallu mener cet essai en Suisse, plusieurs décennies auraient été nécessaires. En apparence, les habitants de Tuva sont prédisposés génétiquement à cette maladie. Les statistiques officielles ne reflètent pourtant pas cette réalité sanitaire. S'il n'y a pas de médecins, il n'y a pas de statistiques. »*

L'essai en question portait sur le Mabtera (Rituximab) et se nommait « Arbitr ». Pour Maya Brodskaya, recruter des patients pour un essai de ce type est motivant. Elle leur permet ainsi d'accéder à un médicament expérimental, ce qui constitue parfois la seule chance pour les Russes vivant en province d'avoir accès à des soins médicaux.

#### Consentement des patients

*« Tous les patients signent un formulaire de consentement éclairé. Ils doivent tous le comprendre. En tout cas, les imbéciles, pardonnez-moi, ne sont pas sélectionnés : le QI est important pour que le patient n'oublie pas de prendre un médicament et soit capable de donner un feed-back au médecin. Je regrette d'avoir recruté un monsieur dans un village éloigné dans l'Altaï : il a eu de la fièvre, mais*

*comme il y avait beaucoup de neige, il n'a pas pu aller voir son médecin. Il est sorti de l'essai. Je pense que c'était une erreur de le recruter dès le début. Mais sinon, les personnes qui sortent d'un essai sont très rares. »*

#### Effets secondaires et indemnisation

*« En cas de problème de santé, c'est le médecin qui doit prouver le lien entre le médicament et les effets indésirables. Dans ma pratique, il n'y a jamais eu de pareil cas. »*

#### Utilisation du placebo

*« Le placebo n'est pas toujours utilisé. Cela dépend du protocole d'étude. Pour les pathologies graves, le placebo est courant. »*

#### Continuation du traitement à la fin de l'essai

*« Les médicaments testés ne sont a priori pas disponibles sur le marché russe. Soit le médicament est pris en charge par un programme d'État (ce qui a bien été le cas avec le médicament Poulmazine pour la mucoviscidose), soit c'est pratiquement impossible. Mais je me souviens d'un cas où l'ex-mari d'une participante à un essai clinique à Vladivostock lui payait le médicament une fois l'essai terminé. D'après la nouvelle loi russe, pour être commercialisé en Russie, chaque médicament doit avoir été testé dans le pays. Les tests à l'étranger ne suffisent pas ; les études ont donc quand même un sens pour les Russes. »*

#### Inspections de Roszdravnadzor

D'après Maya Brodskaya, Roszdravnadzor fait surtout des contrôles à Moscou, mais pas sur place, dans les provinces russes, car *« tous les documents sont à Moscou »* et ce sont les documents qui intéressent les inspecteurs. En revanche, elle n'est pas satisfaite du fait qu'en Russie les hôpitaux doivent obtenir une accréditation spéciale pour pouvoir mener des essais cliniques : *« les documents qu'un hôpital doit présenter au Ministère de la Santé sont les mêmes que pour une licence générale d'activité médicale. Cela fait plus de paperasse. »*

### 7.2. Olga Jéludkova, médecin, oncologie pédiatrique

Olga Jéludkova réalise des tests de médicaments pour plusieurs compagnies pharmaceutiques dans le domaine de l'oncologie pédiatrique. Elle dit qu'elle travaille surtout avec des CROs et qu'elle *« envisage de travailler avec Novartis »*. Elle réalise des essais de phases II et III, qui, selon elle, représentent une chance pour les patients d'avoir accès à un traitement innovant.



### Utilisation du placebo

Olga Jéludkova explique qu'en oncologie, l'utilisation du placebo est contraire à l'éthique et que par conséquent, elle ne l'utilise pas. Elle convient que le placebo est admis pour d'autres maladies.

### Indemnisation en cas de dommages

*« Chaque participant à l'étude a une assurance qui prévoit un dédommagement pour les dégâts causés par la compagnie pharmaceutique. Pour chaque effet secondaire, nous remplissons un formulaire spécial et l'envoyons au centre de recherche ainsi qu'à la compagnie pharmaceutique. Nous n'avons jamais eu d'effets secondaires nécessitant un dédommagement. Prouver le lien avec le médicament testé incombe au médecin en charge de l'essai clinique ».*

### Inspections de Roszdravnadzor

Olga Jéludkova dit qu'il n'y a pas eu de contrôle de Roszdravnadzor dans son hôpital. Elle dit aussi qu'elle participe uniquement à des études éthiques, sans pour autant nous révéler à quels protocoles non éthiques elle a renoncé.

### 7.3. Evgeni Evdochenko, neurologue, chef du Centre de la sclérose à Saint-Petersbourg

Evgeni Evdochenko mène lui-même des essais et aide des « victimes de tests cliniques qui ont échoué ».

#### Motivations des participants et consentement éclairé

*« On donne le formulaire de consentement éclairé au patient pendant un ou deux jours afin qu'il l'étudie à la maison. Après, la personne revient vers moi et je lui explique pendant une heure tous les détails de la recherche, de quelle molécule il s'agit, etc. La plupart des patients acceptent de participer, mais il y en a quand même qui refusent après m'avoir parlé. »*

*« Les phases II, III et IV de la recherche représentent une chance pour les patients de recevoir un médicament nouveau si, dans leur cas, un médicament classique ne marche pas. Ce sont les médecins qui proposent ces essais. Certains patients refusent en disant qu'ils ne veulent pas participer à une expérimentation. »*

#### Continuation du traitement à la fin de l'essai

*« La continuation du traitement à la fin de l'essai clinique est possible, à condition que le médicament soit enregistré en Russie. Sinon, un participant reçoit des médicaments standards. »* Evgeni Evdochenko fait par ailleurs remarquer que même si les essais sont couronnés de succès, le processus de commercialisation prend plus de temps qu'en Europe : *« il y a beaucoup de bureaucratie, ce qui ne favorise pas l'accessibilité du médicament. »*

### Indemnisation en cas de dommages

*« Pour l'assurance, les médecins prennent le parti du patient. Personne ne peut nous influencer ; si la mort est liée au médicament testé, on le relève et c'est la compagnie d'assurance qui doit payer. ».*

Il ne se souvient d'aucun cas d'indemnisation.

Evgeni Evdochenko est connu auprès des patients comme un docteur qui s'occupe des « victimes des essais cliniques ». L'enquête a ainsi révélé qu'il s'occupe actuellement d'une patiente âgée de 19 ans devenue handicapée après un essai clinique mené par d'autres médecins, à l'Institut du cerveau de Saint-Petersbourg<sup>28</sup>. Nous lui demandons si cette patiente sera indemnisée. Il répond qu'il n'en sait rien, que la patiente doit mettre elle-même en marche le processus. *« Peut-être qu'elle aura alors quelque chose ».*

### Protocoles éthiques et placebo

Evdochenko insiste sur le fait que lui-même n'accepte que des tests éthiques internationaux impliquant des compagnies états-uniennes ou européennes :

*« Moi, je n'accepte que des protocoles éthiques. Je travaille avec Roche, Novartis, Actelion et tout ce que je dis concerne ces compagnies. Tout dépend de l'investigateur principal. Quand je travaille avec Novartis surtout, j'accepte uniquement des protocoles éthiques sans placebo. Je fais attention aux doses de médicaments prescrites et au monitoring évoqué dans les protocoles. Par exemple, je n'ai pas accepté un essai sur le Gilenya. »*

*« Le placebo est toutefois nécessaire pour des maladies qui n'ont pas de traitement connu (comme la forme primaire résistante de la sclérose en plaque) »,* admet le docteur Evdochenko.

### 7.4. Grigory et Alexandre Arutyunov (père et fils), médecins, Université russe de médecine, Moscou.

#### 7.4.1. Alexandre Arutyunov, investigateur assistant et président d'une ONG

Alexandre Arutyunov, investigateur assistant, est aussi le président de l'ONG « Société scientifico-médicale des thérapeutes de Russie », qui vise à consolider les efforts des médecins (cardiologues, gastro-entérologues etc.), y compris dans le domaine des essais cliniques. Interrogé sur les buts de cette ONG, Alexandre Arutyunov donne la réponse suivante :

*« Depuis 1994, l'ère des essais cliniques a commencé en Russie. Le but de notre ONG est d'aider les jeunes spécialistes à participer aux essais cliniques dans leur domaine, aider par exemple les compagnies russes à élaborer le protocole, et mener nos propres recherches etc. »*

Dans les faits, le but de l'association semble être plus simplement un échange d'expérience avec d'autres médecins.

« On essaie aussi d'expliquer aux médecins la nécessité de respecter les lignes directrices de bonne pratique clinique (GCP, Good Clinical Practice). Par exemple en ce qui concerne l'archivage. »

#### Indemnisation en cas de dommages

« Je m'occupe de recherches cliniques depuis 2004, dont la plupart ont été sponsorisées par les compagnies pharmaceutiques étrangères. En ce qui concerne la Suisse, j'ai eu une expérience avec un CRO suisse qui se nomme Averion (Hesperion) et avec Novartis », dit Alexandre Arutyunov.

« Nous nous sommes heurtés à des difficultés avec la CRO suisse Averion (Hesperion). Pour l'un de leurs essais, nous avons constaté l'existence d'effets indésirables provoqués par le médicament [un médicament états-unien, mais il n'a pas précisé lequel pour des raisons de confidentialité] – y compris la mort d'un patient. Il y a eu une très longue enquête après les faits. Le promoteur a demandé une dizaine de fois 'êtes-vous sûrs qu'il y a un rapport entre le médicament et l'effet indésirable ?'. Suite à cela, le recrutement de patients dans notre hôpital a été complètement arrêté. Mais la FDA a bien enregistré nos résultats. C'était il y a cinq ans. »

#### Consentement des patients

« Dans notre hôpital, le formulaire de consentement éclairé est donné au patient en avance pour qu'il ait assez de temps pour en prendre connaissance. C'est noté sur sa fiche médicale, parce que ce serait une infraction grave aux principes éthiques que le patient signe quelque chose sans le savoir ou bien qu'il ne l'ait pas lu. »

Quant à la possibilité que des formulaires de consentement soient signés par des médecins à la place des patients, Alexandre Arutyunov admet seulement l'existence de « rumeurs » :

« Bien sûr, il y a des rumeurs à ce sujet, mais moi, personnellement, je ne connais pas de médecins qui signent des formulaires de consentement éclairé à la place des patients. »

« Le patient garde obligatoirement un exemplaire du document. Le temps de la lecture préalable varie d'une heure (en cas d'urgence) à une semaine. On a même eu un patient qui a discuté son formulaire de consentement éclairé pendant un mois avec ses proches avant d'accepter de participer à un essai. Et, bien sûr, beaucoup de patients refusent après avoir lu ce document, qui mentionne tous les risques et les effets indésirables. Je pense que 40-45 % des candidats refusent après la lecture du document. »

#### Motivations des patients à participer

« Pour la Russie et les pays en développement, la motivation des patients est d'avoir une méthode alternative de traitement. Donc c'est une chance d'améliorer sa santé. Même s'il y a des patients qui disent 'on va aider la science avec plaisir'. Les gens âgés participent aux essais plus que les autres (si l'étude ne vise pas les jeunes évidemment). Ils proviennent de classes sociales différentes, des vendeurs des petits commerces jusqu'au présentateur radio, cela varie. »

« On constate parfois que la perspective d'accéder à un médicament étranger est aussi une motivation, car il est perçu a priori comme meilleur que son pendant russe. »

#### Continuation du traitement après l'essai

« Dans les cas de traitements d'urgence, par exemple pour un infarctus, la question du prolongement du traitement ne se pose pas (le patient reçoit le médicament une seule fois). S'il s'agit d'une maladie chronique, l'essai peut durer longtemps, jusqu'à cinq-six ans. Bien sûr, le patient s'habitue au traitement. Le patient peut décider de continuer à prendre le médicament à ses frais. Parfois, un certain délai de prolongation du traitement est prévu même après la fin de l'essai, mais ces cas sont très rares. Si le médicament, une fois enregistré, est très cher, le médecin ne peut pas aider le patient. Parfois il s'agit de médicament pris en charge, et le patient peut y avoir accès. Mais bien sûr, le remboursement du médicament par l'Etat n'est pas garanti. »

#### Indemnisation en cas de dommages

« Tous les participants aux essais cliniques sont assurés. Contre le handicap, l'atteinte à la santé ou la mort (dans ce cas-là, l'argent est versé aux proches). L'évaluation du lien entre le médicament testé et l'effet indésirable est faite exclusivement par le médecin-investigateur. Il coche la case : '(lien) possible, fort probable, avéré'. Contester sa décision est pratiquement impossible, même si des commissions ou des tables rondes d'experts sont convoquées. Dans notre cas [cf. ci-dessus, difficultés avec la CRO Averion/ Hesperion], nous avons coché la case 'avéré', ce qui a provoqué des discussions, des évaluations d'experts, etc. Mais c'était impossible de changer notre décision. »

« Le serment d'Hippocrate garantit que les médecins ne mentent pas là-dessus. »

« J'ai connaissance d'un procès suite au décès d'une patiente (pas dans notre hôpital). C'était en 2005. Le procès a abouti à la conclusion que la mort n'avait pas été causée par le médicament. »

### Protocoles éthiques et placebo

« Les comités d'éthique refusent les protocoles non éthiques ou les renvoient pour modification. L'utilisation du placebo est nécessaire. Il est nécessaire qu'un médicament soit jugé plus efficace que l'absence de traitement. Je pense que le placebo est utilisé dans plus de 50% des études. Il y a des domaines dans lesquels le placebo n'est pas admis : en cardiologie d'urgence, en oncologie. Quand il s'agit d'aide médicale d'urgence, on n'utilise pratiquement pas le placebo. »

### Inspections de Roszdravnadzor

« Les contrôles de Roszdravnadzor, on les a eus deux fois. L'ensemble des documents a été vérifié. On a réalisé presque 200 études depuis 1995. Et on a eu quelque 30 audits par une CRO. Et à aucun moment une 'irrégularité majeure' n'a été constatée (formulaire de consentement éclairé non signé ou autres). »

« Contrairement à la liste des essais menés en Russie (qu'on peut par exemple trouver dans le registre états-unien d'essais cliniques<sup>29</sup>), la liste des investigateurs n'est pas publique. C'est une information confidentielle détenue soit par les CRO soit par les compagnies pharmaceutiques. »

### Essais dans les provinces

« On ne peut pas mener tous les essais à Moscou. Dans les différentes régions, les méthodes de traitement ne sont pas partout les mêmes, des médicaments différents sont prescrits, l'épidémiologie est différente. Il est donc raisonnable de mener des essais régulièrement dans toutes les régions. Moscou, Saint-Pétersbourg, Novossibirsk, Vladivostok, Chélyabinsk sont des destinations-phares. »

#### 7.4.2. Grigory Arutyunov, investigateur en chef

Grigory Arutyunov a notamment participé à des études de Merck-Serono (CIBIS, 1996), Novartis (pneumologie) et Roche.

### Indemnisation en cas de dommage

« Quand nous avons travaillé avec la CRO Hesperion et que nous avons eu des problèmes (en 2007 ou 2008), le comité d'éthique a débattu pendant presque 24 heures. C'était très sérieux. Ensuite, un conseil d'experts extérieur, prévu par l'étude, a étudié le problème. Mais la décision du médecin investigateur est immuable dans 99% des cas. A la suite de l'essai, le médicament n'a pas été interdit, mais il a été recommandé de réaliser une tomographie du cerveau à chaque patient (ce qui constitue un résultat indésirable pour la société pharmaceutique). »

« Il est clair que les compagnies pharmaceutiques n'ont pas intérêt à voir les patients mourir. C'est pourquoi il est important de prouver qu'il n'y a pas de rapport entre le décès et le médicament testé. »

### Inspections de Roszdravnadzor

« Nous avons eu des contrôles de Roszdravnadzor. Les inspecteurs préviennent deux semaines avant leur arrivée. Ils étudient uniquement des documents, les archives (qu'on garde quinze ans après la fin de l'essai). Ils consultent les documents avec la personne responsable des archives, en ma présence, mais je n'interviens pas. »

### Consentement des patients

« Il nous arrive de changer le texte des formulaires de consentement éclairé, mais chaque nouvelle version doit être approuvée par le comité d'éthique. »

D'après Grigory Arutyunov, cette procédure est ennuyeuse, car elle prend trois à quatre mois, pendant lesquels le recrutement est suspendu.

« Bien sûr, le patient est libre de quitter l'essai. J'ai eu un patient chauffeur qui avait une salivation abondante comme effet secondaire et n'a pas voulu continuer. Quand je soumetts le formulaire de consentement éclairé, je propose aux patients que nous le lisions ensemble, pour le leur expliquer. Les patients sont issus de classes sociales différentes, peut-être pas les plus riches, mais jusqu'à la classe moyenne. »

#### 7.5. Irina Bondar, diabétologue principale de la région de Novossibirsk

Irina Bondar travaille à l'hôpital central de la ville et enseigne à l'Université locale de médecine. Elle collabore avec Roche depuis au moins quinze ans. Elle a des contrôles du Ministère tous les cinq ans. Elle dit que « tous les patients sont assurés, sinon l'étude n'est pas autorisée par les autorités sanitaires ». Le placebo est utilisé « presque toujours, cela dépend du protocole ». Elle admet que les médicaments testés restent inaccessibles aux patients en raison de leur prix élevé. « Mais il y a des génériques ». Globalement, elle se dit indignée par l'augmentation du nombre de contrôles – audits des compagnies pharmaceutiques, inspections de la FDA, etc. : « je ne comprends pas ce qu'ils cherchent ».

#### 7.6. Alexandre Globenko, directeur de la CRO « Proxy Group research »

De 2008 à 2011, Alexandre Globenko a travaillé comme médecin-investigateur à l'hôpital n°64 de Moscou au sein de la chaire de la thérapie de l'Université de l'amitié des peuples. Il a participé à des études de Novartis sur des médicaments contre

les maladies cardio-vasculaires, études qu'il juge « *comme les autres* »<sup>30</sup>.

#### **Indemnisation en cas de dommages**

« *L'assurance minimum acceptée par le Ministère de la Santé prévoit 10 000 dollars pour une infirmité et jusqu'à 50 000 euros en cas de décès. Une infirmité doit être irréversible, comme je l'ai déjà vécu : le patient est tombé et s'est cassé les dents. Je lui ai dit de faire marcher l'assurance, ce qu'il a fait. Mais globalement, la mentalité russe est telle que les malades ne demandent pas de dédommagement même quand je le leur dis.* »

« *Un état réversible (diarrhée, nausée etc.) qui mène néanmoins à une dégradation de la santé ne sera pas reconnu comme un cas susceptible de dédommagement.* »

« *Le lien entre le médicament testé et l'effet indésirable est constaté par le médecin. Dans un délai de 24 heures, le médecin prévient le comité d'éthique et le Ministère de la Santé. Ensuite, le dédommagement est prévu.* »

« *J'ai mené des essais pour le générique russe du Gilenya. On a eu beaucoup de cas où l'immunité des patients a été atteinte. Cependant, mes patients se sont rétablis trois semaines après la fin des études et il n'a pas été nécessaire de faire marcher l'assurance. Mes collègues à Saint-Pétersbourg ont eu le cas d'une hypoleucocytose grave [diminution dangereuse du nombre de leucocytes ou globules blancs] et un patient a eu une infection généralisée grave. Il a dû faire un long séjour à l'hôpital. Un tel cas devrait normalement être indemnisé.* »

#### **Consentement des participants**

« *Il y a des cas où les médecins ne laissent pas les patients garder les formulaires de consentement éclairé. A Moscou ces cas sont rares, mais dans les provinces, évidemment, ils sont plus fréquents. Ce qui constitue une violation.* »

#### **Motivation des médecins et conflits d'intérêts**

Selon Alexandre Globenko, les médecins ont un intérêt financier important à mener des essais cliniques. Pour certains, c'est même devenu la source principale de leurs revenus : « *ils oublient tout – leur pratique clinique normale dans les hôpitaux, les conférences dans les universités, et ils se consacrent exclusivement aux études* ». Les montants versés varient.

#### **Continuation du traitement après l'essai**

« *Après la fin des essais, les médicaments sont homologués dans la plupart des cas. Sauf que certains médicaments sont bloqués en Russie à cause de problèmes politiques [par exemple, en raison de tensions avec d'autres pays], cela peut arriver.* »

#### **Respect des standards éthiques**

« *Je pense que seuls quatre centres à Moscou et un à Saint-Pétersbourg correspondent aux standards européens et états-uniens (en tout cas les grandes CRO internationales ne travaillent qu'avec eux). En province, le nombre de falsifications, d'infractions majeures etc. est plus élevé.* »

## Conclusion

Malgré les difficultés rencontrées pour lever le voile sur les essais cliniques menés en Russie, force est de constater que les informations et les témoignages recueillis amènent à la conclusion que le système russe de conduite et de contrôle des essais cliniques est loin d'être irréprochable. Les médecins russes utilisent parfois des incitatifs trop forts et non éthiques pour recruter des patients. Occupés à promettre une « attention particulière » aux malades, les médecins ne s'attardent pas sur les aspects négatifs de l'essai, comme par exemple l'utilisation du placebo. Ils présentent généralement l'essai comme une chance à ne pas rater, soulignant qu'il n'y a pas assez de place pour tous les volontaires et que seules quelques personnes auront la chance d'y participer. Une incitation qui flirte avec la violation éthique grave. En outre, certains médecins n'approuvent pas que leurs patients quittent l'essai et ne signalent pas toujours ces sorties, par peur de péjorer les statistiques. La « possibilité de sortir de l'essai à n'importe quel moment », garantie dans les formulaires de consentement éclairé et exigée par les standards éthiques, n'est pas aussi claire que cela. Les médecins sont largement motivés par des questions financières. Certains ont même abandonné leur pratique pour se consacrer exclusivement aux essais cliniques. La situation est bien différente en Europe ou aux Etats-Unis, où la rémunération des médecins pour la conduite d'essais cliniques est comparable à leur salaire, voire inférieure. La presse russe, qui s'intéresse au sujet malgré les difficultés liées au devoir de confidentialité, met d'ailleurs en avant cette problématique du bénéfice financier parmi les problèmes caractérisant le secteur opaque des essais cliniques. Dans ce contexte, les conflits d'intérêts sont nombreux.

Contrairement à ce qu'avancent les acteurs des essais cliniques dans ce pays, soucieux de protéger leur réputation, les incitations non éthiques, les intimidations et les manipulations sont fréquentes en Russie. Mais toute observation indépendante se heurte à la « confidentialité ». Le patient n'a aucune instance indépendante vers qui se tourner lorsqu'il participe à un essai clinique. Il ne peut que chercher à joindre le médecin-investigateur, alors que c'est ce même médecin qui décidera seul si les effets indésirables constatés sont liés au médicament ou non. Le plus souvent, les communiqués officiels des compagnies suisses constatent l'absence de lien entre les décès et le médicament testé. Certes, il s'agit là d'une constante partout dans le monde, mais le médecin en Russie prend seul la décision, même si les conflits d'intérêts sont nombreux et qu'il a financièrement tout intérêt à voir les essais se poursuivre, bien davantage que son collègue européen. Les médicaments suisses étant inabordable pour les patients russes, l'accès à de tels traitements en dehors d'un essai est quasiment impossible. Les Russes préfèrent donc naviguer d'une étude à une autre, afin d'avoir accès à un traitement de manière continue. Les

médicaments testés sont pourtant expérimentaux. Des ONG de défense des patients sont en train de se constituer pour faire valoir les droits des personnes qui participent à des essais, mais ces organisations ne sont pas encore très puissantes.

En ce qui concerne l'Etat russe, sa volonté de tout contrôler est évidente, mais les contrôles sont largement insuffisants. Même si des comités d'éthique « locaux » ont été mis en place depuis 2010 afin de garantir la supervision des essais cliniques par des instances locales et plus diversifiées dans leur composition, le comité d'éthique officiel reste incontournable. C'est lui qui a le plus grand pouvoir de décision. Et pourtant, il est complètement débordé. Quant à Roszdravnadzor, l'agence russe du médicament, ses inspecteurs effectuent bien des contrôles réguliers, qui sont obligatoires, mais les médecins sont prévenus à l'avance. Les investigations portent par ailleurs sur les documents, au détriment d'une approche « plus humaine » et plus proche du terrain. Les inspecteurs se contentent ainsi de formulaires rédigés en bonne et due forme, ce qui les dispense de la nécessité de parler aux patients.

**Annexe I – Législation russe concernant les essais cliniques**

- Loi sur la circulation des médicaments N° 61-FZ, adoptée le 12 avril 2010 et entrée en vigueur en septembre 2010  
<http://www.rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html>  
Traduction anglaise (non-officielle) : [http://acto-russia.org/files/en\\_circulation\\_medicines\\_02072013.doc](http://acto-russia.org/files/en_circulation_medicines_02072013.doc)
- Résolution du Gouvernement de Russie du 13 Septembre 2010 « Sur l'approbation des règles types d'assurance obligatoire de la vie et de la santé du patient participant à un essai clinique d'un médicament »  
<http://www.rg.ru/2011/02/01/pravila-site-dok.html>  
Traduction anglaise (non-officielle) : [http://acto-russia.org/files/Government\\_Decree\\_714.doc](http://acto-russia.org/files/Government_Decree_714.doc)
- Normes nationale de Russie « Bonne pratique clinique », GOST R 52379-2005  
<http://www.pravo-med.ru/legislation/fz/8881/>  
<http://www.gosthelp.ru/gost/gost2925.html>
- Essais cliniques de bioéquivalence, ligne directrice du Ministère de la Santé, du 10 aout 2004  
<http://www.webapteka.ru/phdocs/doc8032.html>
- Oukaze du Ministère de la Santé de Russie du 31 aout 2010 « Sur le comité d'éthique »

**Annexe II – Exemple de recommandations émises par un comité d'éthique local**

Комментарии к Информационному листку пациента и форме информированного согласия:

- На стр.1 документа указана версия 1.0 от 12.09.2011г., на стр. 2-12 – версия 1.0 от 06.12.2011. Следует устранить это несоответствие.
- В разделе «Актуальность исследования (стр.1-2) подробно описаны риски для беременных женщин и для новорожденных, связанные с инфекционными заболеваниями. Это эмоциональное описание способно встревожить и напугать беременных женщин, что можно расценивать как некорректный метод воздействия с целью склонить участию в исследовании, и это противоречило бы требованиям GCP (см. п.4.8.3). Например, «...у таких детей с большой степенью вероятности в периоде новорожденности могут развиваться любые инфекционные заболевания, тяжесть которых... заранее прогнозировать нельзя» (стр. 1, предпоследний абзац). Рекомендуем Вам отредактировать эти фрагменты.
- В разделе «Характеристика исследуемого препарата» (стр. 2-3) рекомендуем указать, что препарат разрешен к применению в России, в том числе у беременных (за исключением I триместра) при урогенитальных инфекциях.
- В тексте документа неоднократно упоминается врач-исследователь, но при этом применяются разные термины – исследователь, врач, проводящий исследование, врач. В то же время есть и упоминания лечащего врача. Желательно, чтобы не путать пациента, выбрать и применять для один и тот же термин, например, врач-исследователь.
- Обращаем Ваше внимание на то, что в разделе «Затраты/компенсации» (стр.7), говорится о «застрахованной деятельности - исследовании» (конец 5-го абзаца). В досье копии договора страхования ответственности производителя или врачей-исследователей нет.
- Раздел «Конфиденциальность» (стр. 9) рекомендуем дополнить информацией о том, что медицинские данные пациентки, которые будут передаваться спонсору, будут обезличены (закодированы) (в соответствии с протоколом, стр. 70-71).
- Рекомендуем также вычитать текст и исправить опечатки, в частности: стр. 4, последний абзац – уточните управление «...пастилок от боли...», стр.5, абз.5 – «...форму..., в которой...».

Unofficial translation:

**Comments to a patient's information and to an informed consent sheet:**

- Page 1 of the document specifies the version 1.0 dated 12.09.2011, the pages 2-12 specify the version 1.0 dated 06.12.2011. This discrepancy should be eliminated.
- In the chapter "Relevance of Study" (pp.1-2), the risks for pregnant women and newborns linked to infectious diseases are described in detail. This emotional description can cause troubling and worries among pregnant women, which can be considered as an undue method of influence in order to induce participation in the study. This could contravene with the GCP requirements (see par. 4.8.3). E.g., "...any infectious diseases can occur and affect these children with higher degree

of probability in the neonate period, the severity of those... is impossible to forecast in advance” (p.1, second last paragraph). We recommend you to edit these abstracts.

- In the chapter “Characteristics of a Study Drug” (pp.2-3) we recommend you to specify that the drug is approved for use in Russia, also during pregnancy (with the exception of the 1<sup>st</sup> trimester) in cases of urogenital infections.
- The text of the document repeatedly refers to a physician-researcher; however, different terms are used like a researcher, a physician, one conducting research and a doctor. At the same time an attending physician is also mentioned. To avoid confusion it is advisable to choose and apply only one term, e.g. a physician-researcher.
- We would like to pay your attention to the fact that the chapter “Costs/ Compensations” (p.7), mentions about “insured activity-study” (the end of 5<sup>th</sup> paragraph). The dossier does however not contain a copy of liability insurance contract of manufacturer or of physicians-researchers.
- We recommend to complete the chapter “Confidentiality” (p.9) with information, that medical data of a patient, which will be transferred to a sponsor, will be anonymised (encoded) (according to the protocol, pp.70-71).
- We also suggest to do proof reading and correct typos, in particular: p.4, last paragraph – specify handling “... pastilles against pain...”, p.5, par. 5 – “... form..., in which ...”.



## Annexe III – Résultats d'une étude de l'ACTO concernant les indemnisations/assurances en Russie



**ACTO**  
ASSOCIATION OF CLINICAL  
TRIALS ORGANIZATIONS

### Результаты опроса членов АОКИ по страхованию в клинических исследованиях

Цель опроса: оценка риска наступления страховых случаев исходя из имеющейся практики страхования в России

Дата опроса: апрель 2010

Параметры оценки:

Оценивались данные по количеству застрахованных пациентов, стоимости страховой премии и количеству признанных страховых случаев. Учитывались данные за три года (с 2007 по 2009 г.г.)

Результаты опроса:

В опросе приняли участие 17 компаний  
Суммарные результаты отражены в Таблице 1.  
Подробные результаты (по годам, по фазам исследований, а также в процентном соотношении к данным Росздравнадзора по выданным разрешениям) представлены на Листе 2

Таблица 1

	суммарно за 2007-2009 годы
	всего
количество застрахованных пациентов	71 089
сумма страховых премий (\$)	3 141 978
количество страховых случаев	0
средняя стоимость страховки на 1 пациента (\$)	44

	2007 год							2008 год						
	I фаза	II фаза	III фаза	III/IV фаза	IV фаза	всего	I фаза	II фаза	III фаза	III/IV фаза	IV фаза	всего		
количество исследований (по результатам опроса членов АОКИ)	4	2	54	2	87	153	7	1	113	1	10	189		
количество разрешенных КИ (по данным Росздравнадзора)	21	8	146	11	228	478	28	11	278	3	63	535		
кол-во КИ: доля данных АОКИ по отношению к данным Росздравнадзора	19,0%	25,0%	37,0%	18,2%	38,2%	32,0%	25,0%	9,1%	40,6%	33,3%	15,9%	35,3%		
количество застрахованных пациентов (по результатам опроса членов АОКИ)	68	27	5 424	120	19 559	27 098	395	130	16 260	120	1 276	23 720		
количество пациентов (по данным Росздравнадзора)	458	314	13 324	547	39 251	61 784	1 042	728	40 162	605	5 256	60 643		
кол-во пациентов: доля данных АОКИ по отношению к данным Росздравнадзора	14,8%	8,6%	40,7%	21,9%	49,8%	43,9%	37,9%	17,9%	40,5%	19,8%	24,3%	39,1%		
сумма страховых премий (\$)	1 456	2 630	245 180	5 040	734 504	1 033 486	21 962	2 327	808 553	4 200	34 768	1 155 409		
средняя стоимость страховки на 1 пациента (\$)	21	97	45	42	38	38	56	18	193	35	27	49		
количество страховых случаев	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

	2009 год										суммарно за 2007-2009 годы						
	I фаза	II фаза	III фаза	III/III фаза	III/IV фаза	IV фаза	всего	I фаза	II фаза	III фаза	III/III фаза	III/IV фаза	IV фаза	всего			
количество исследований (по результатам опроса членов АОКИ)	4	3	0	102	0	20	185	15	6	302	4	1	34	527			
количество разрешенных КИ (по данным Росздраванадзора)	27	16	17	251	1	47	491	76	35	757	44	10	168	1 504			
кол-во КИ: доля данных АОКИ по отношению к данным Росздраванадзора	14,8%	18,8%	0,0%	40,6%	0,0%	42,6%	37,7%	19,7%	17,1%	39,9%	9,1%	10,0%	20,2%	35,0%			
количество застрахованных пациентов (по результатам опроса членов АОКИ)	181	100	0	14 737	0	1 425	20 271	644	257	50 556	296	120	4 601	71 089			
количество пациентов (по данным Росздраванадзора)	664	1 372	1 225	30 289	440	4 285	48 362	2 164	2 414	109 702	3 486	2 135	16 341	170 789			
кол-во пациентов: доля данных АОКИ по отношению к данным Росздраванадзора	27,3%	7,3%	0,0%	48,7%	0,0%	33,3%	41,9%	29,8%	10,6%	46,1%	8,5%	5,6%	28,2%	41,6%			
сумма страховых премий (\$)	23 813	8 223	0	623 607	0	64 429	953 083	47 231	13 180	2 166 664	38 965	4 200	143 873	3 141 978			
средняя стоимость страховки на 1 пациента (\$)	132	82	42	42	45	47	47	73	51	43	132	35	31	44			
количество страховых случаев	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			

Unofficial translation of the ACTO survey:

**Results of the survey of members of ACTO regarding insurance in clinical trials**

Aim of the survey: assessment of risk of occurrence of insurance claims based on existing experience in Russia

Date of the survey: April 2010

Evaluation parameters: The data was evaluated according to the number of insured patients, costs of insurance and number of accepted insurance claims. The data for a period of three years was evaluated (from 2007 to 2009).

Results of the survey:

17 companies have taken part in the survey. Summary of the results is presented in the Table 1.

The detailed results (by years, by phases of study, as well as a percentage regarding the data of permits issued by the Russian Federal Service on Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor) are presented on Sheet 2.

**Table 1**

	<b>Total for 2007-2009</b>
	Altogether
Number of insured patients	71 089
Sum of insurances (\$)	3 141 978
Number of insurance cases	0
Average cost of insurance per 1 patient (\$)	44

**Tables 2 and 3**

*[Note: items of the tables on pages 2 and 3 are identical, the only difference being the time period (fiscal years). Reproduced below are only the total columns for each time period (in yellow in the original table). The other columns of the original table represent the figures broken down into the different trial phases: phase I, phase I/II, phase II, phase II/III, phase III, phase III/IV, phase IV].*

	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>For the whole period 2007-2009</b>
	Total	Total	Total	Total
Number of studies (according to the survey results of ACTO)	153	189	185	527
Number of authorised CT (according to the data of Roszdravnadzor)	478	535	491	1 504
Number of CT: proportion of the ACTO data in relation to the Roszdravnadzor data	32,0 %	35,3 %	37,7 %	35,0 %
Number of insured patients (according to the survey results of ACTO)	27 098	23 720	20 271	71 089
Number of patients (according to the data of Roszdravnadzor)	61 784	60 643	48 362	170 789
Number of patients: proportion of the ACTO data in relation to the Roszdravnadzor data	43,9 %	39,1 %	41,9 %	41,6 %
Sum of insurances (\$)	1 033 486	1 155 409	953 083	3 141 978
Average cost of insurance pro 1 patient (\$)	38	49	47	44
Number of insurance cases	0	0	0	0

## Annexe IV – Liste des personnes interrogées

### Associations

- Svetlana Zavidova, directrice, Association of Clinical Trials Organizations (ACTO)
- Artyom Golovine, directeur, All-Russian Multiple Sclerosis Society
- Alexandre Saverski, président, Ligue russe de protection des patients

### Médecins

- Evgeny Evdoshenko, neurologue, Chef du Centre de la sclérose à St Pétersbourg
- Irina Bondar, diabétologue, Hôpital central de Novossibirsk et enseignante à l'Université locale de médecine, travaille avec Roche depuis au moins 15 ans
- Alexandre Ilves, neurologue, St Pétersbourg, impliqué sur un essai clinique de Novartis (Gilenya)
- Alexandre Arutyunov, médecin-investigateur assistant et président de l'ONG « Société scientifico-médicale des thérapeutes de Russie »
- Grigori Arutyunov, médecin-investigateur en chef, Université russe de médecine, Faculté de Moscou
- Olga Jéludkova, oncologue pédiatrique, réalise des essais cliniques pour plusieurs compagnies pharmaceutiques/CRO

### CRO

- Alexandre Globenko, directeur, CRO « Proxy Research Group »

### Supervision d'essais cliniques

- Maya Brodskaya, ancienne cheffe du développement de Roche à Novossibirsk

### Inspecteurs du Roszdravnadzor (agence du médicament russe)

- Yuri Afonchikov, inspecteur et ex-Directeur de Roszdravnadzor
- Irina Rogova, inspectrice des essais cliniques pour Roszdravnadzor

### Comités d'éthique

- Yelena Volskaya, membre du « Comité d'éthique interuniversitaire » ainsi que du « Comité indépendant interdisciplinaire » de l'Université de médecine de Moscou
- Irina Rogova, membre du « Comité indépendant interdisciplinaire » de l'Université de médecine de Moscou et inspectrice pour Roszdravnadzor

### Patientes

- Anna, Oufa
- Natalia, St Pétersbourg
- Yulia, Moscou
- Natalia, Rostov-sur-Don

## Annexe V – Les essais cliniques dans la presse russe

Une des premières **enquêtes sur les essais cliniques** en Russie a été publiée en 2009 par la journaliste de renom Svetlana Reiter. Dans l'article, elle donne des exemples de recrutement aux essais cliniques par un hôpital non accrédité par le Ministère de la Santé, qui en plus demandait de l'argent aux patients pour le traitement. Un autre exemple concerne une mineure qui a reçu un vaccin expérimental sans savoir qu'il s'agissait d'un essai (les parents ne le savaient pas non plus). En même temps, les médecins affirmaient que « le consentement éclairé signé existe ». Mais de manière générale, selon l'auteure, les essais cliniques des compagnies occidentales en Russie peuvent donner une dernière chance aux malades désespérés, c'est donc le choix de chacun.

[http://bg.ru/society/delo\\_vrachey-8218/](http://bg.ru/society/delo_vrachey-8218/)

Dans l'article intitulé « **Des pilules très dorées** » paru le 11 février 2013 dans un des plus grands journaux russes *MK*, est abordé le contrôle financier récemment effectué dans plusieurs hôpitaux de Saint-Petersbourg où des essais cliniques ont lieu. L'inspection financière du gouvernement a demandé aux médecins de montrer leurs contrats avec les sociétés pharmaceutiques. Certains ont refusé en se référant à la confidentialité. Mais en général, dit l'auteur, chaque patient permet au médecin de gagner de 1,5 à 17 euros. L'auteur dit que pour les essais, ce sont surtout des malades qui sont au troisième ou quatrième stade du cancer qui sont recrutés, parce qu'ils ne pourront pas porter plainte. Les médecins ne paient pas d'impôts tout en utilisant l'équipement des hôpitaux etc. L'auteur dit que l'incitatif financier empêche les médecins de respecter le serment d'Hippocrate : « l'intérêt commercial est évident ». Pourtant, ce contrôle financier n'a abouti à aucun dossier pénal à ce jour malgré le fait que « le gouverneur de Saint-Petersbourg a été averti », conclut l'auteur.

<http://www.mk.ru/social/health/article/2013/02/10/810304-ochen-sladkie-pilyuli.html>

## Notes de fin

<sup>1</sup> <http://acto-russia.org>

<sup>2</sup> <http://www.prweb.com/releases/2013/3/prweb10499405.htm>

<sup>3</sup> <http://www.synrg-pharm.com/modules/news/article.php?storyid=135>

<sup>4</sup> Ibid

<sup>5</sup> <http://www.pravo-med.ru/legislation/fz/8881/>

<sup>6</sup> <http://www.rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html>

<sup>7</sup> Lire notamment : Schofield I, *Confusion reigns in Russia*, 2012 Scrip 100, 21 December 2011; Schofield I, *The red, white, blue and grey of Russian trials*, Scrip Clinical Research, 24 November 2011; Sheftelevich Y & Tripathi SC, *Drug registration in Russia and the new law*, Regulatory Affairs Professionals Society (RAPS), September 2010; Katsnelson A, *Russian drug law hinders clinical trials*, Nature 2012 Jan 18;481(7381): 250.

<sup>8</sup> [http://ec.europa.eu/health/international-activities/bilateral-relations/index\\_en.htm#fragment4](http://ec.europa.eu/health/international-activities/bilateral-relations/index_en.htm#fragment4)

<sup>9</sup> Voir liste des personnes interrogées en annexe IV.

<sup>10</sup> Pour voir un tel sondage (en russe) : <http://www.med-otzyv.ru/zarplata-vrachey>

<sup>11</sup> <http://rscleros.ru/forum/viewtopic.php?f=3&t=1388&start=30>

<sup>12</sup> Selon les articles de presse et certains interlocuteurs rencontrés lors de l'enquête.

<sup>13</sup> La crédibilité des patients interrogés est attestée par une ONG de protection des patients.

<sup>14</sup> Décisions de la Cour et du Parquet : <http://yopapipa.livejournal.com/28854.html>

<sup>15</sup> <http://acto-russia.org>. Constituée en 2007, Acto-Russia réunit 26 CROs et compagnies pharmaceutiques, dont Novartis.

<sup>16</sup> Il s'agit de l'agence de recrutement Yappi. Voir <http://www.yappigroup.ru/index.php?page=2>.

<sup>17</sup> Par exemple, une faculté de médecine à Moscou organise des ateliers de deux jours sur les « bonnes pratiques cliniques » (<http://www.cito03.ru/trening.html>).

<sup>18</sup> Voir <http://www.roszdravnadzor.ru/main/gum/gurnalv?year=2013>.

<sup>19</sup> Il s'agissait de l'essai P05896, approuvé le 23 avril 2012 par le comité d'éthique officiel. Pour plus d'informations sur ce cas, voir également le rapport : Déclaration de Berne (Ed.), *Essais cliniques en Argentine : les pharmas exploitent les failles du système de régulation*. Lausanne/Zurich (2013), pp. 14-15, disponible sur : [www.ladb.ch/essaiscliniques](http://www.ladb.ch/essaiscliniques).

<sup>20</sup> A noter qu'en 2012, en termes de liberté de la presse, la Russie se plaçait au 142<sup>e</sup> rang selon Reporters sans frontières, et au 172<sup>e</sup> rang selon Freedom House.

<sup>21</sup> <http://www.rg.ru/2013/05/13/proekt-site-anons.html>

<sup>22</sup> <http://www.rg.ru/2013/02/15/sovet-site-anons.html>

<sup>23</sup> <http://www.rg.ru/2012/03/01/chuchalin.html>

<sup>24</sup> <http://clinical-trials.ru>

<sup>25</sup> Voir annexe II pour un extrait du rapport du comité d'éthique concerné.

<sup>26</sup> Voir : <http://acto-russia.org/en/>

<sup>27</sup> La confidentialité est la règle dans le secteur des essais cliniques, ce qui a passablement compliqué cette recherche. Les garanties d'anonymat n'ont pas permis d'obtenir plus d'informations.

<sup>28</sup> Ce n'est pas Evgeni Evdochenko lui-même qui a communiqué cela, mais il ne dément pas les faits.

<sup>29</sup> [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

<sup>30</sup> Il s'agit des essais [CLCZ696A2117](#) (phase II), [CLCZ696B2214](#) (phase II) et [CLCZ696B2314](#) (phase III), portant sur le médicament LCZ696 (combinaison de Valsartan et AHU-377); et des essais [CSPP100A2255](#) (phase II) et [CSPP100A2368](#) (phase III), portant sur le médicament Aliskiren.