

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2023

THESE 2023 TOU3 2009

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Marie DELON

**Evaluation des dépenses de la Pharmacie Coordinatrice des Essais Cliniques
du CHU de Toulouse au travers d'études de cas pour optimiser la grille
budgétaire dans le cadre d'essais cliniques de produits de santé**

Date de soutenance
10 mars 2023

Directrice de thèse : Dr Camille JURADO

JURY

Présidente : Pr Peggy GANDIA
1er assesseur : Dr Laetitia CATURLA
2ème assesseur : Dr Frederic EYVRARD
3ème assesseur : Dr Marie-Elise LLAU

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des sciences pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 1^{ER} novembre 2022

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUTMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A.	Pharmacie Galénique
(*)	Pharmacognosie
Mme VANSTEELANDT M.	Mathématiques
Mme WHITE-KONING M. (*)	

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
Mme ROGOLOT L	Bio cellulaire,immuno

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M	TABTI Redouane	Chimie thérapeutique
Mme	HAMZA Eya	Biochimie
Mme	MALLI Sophia	Pharmacie galénique

Remerciements :

Aux membres du jury :

Madame la Présidente **Peggy GANDIA**, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider cette thèse. Je vous suis reconnaissante de m'avoir permis d'acquérir de nombreuses connaissances lors de mon stage dans votre laboratoire et pour tous vos cours dispensés à la faculté.

Madame Le Docteur **Laetitia CATURLA**, je te remercie de m'avoir accueilli dans ton service en 2020 pour mon stage de 5^{ème} année industrie. Ce stage a été une formidable expérience extrêmement enrichissante et épanouissante tant par les missions confiées que par les personnes rencontrées. Merci de m'accorder ta confiance depuis 2020 et de m'avoir permis de réaliser cette thèse avec vous et pour vous. Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse et ta bienveillance qui m'ont aidé pour la réalisation de ce travail.

Monsieur le Docteur **Frédéric EYVRARD**, je te remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse. Tu es la première personne qui m'a fait découvrir le milieu des essais cliniques et il était important pour moi de te faire participer à ce travail. J'ai beaucoup aimé mon expérience avec vous tous à la PUI. Merci pour ton accueil toujours chaleureux, ta confiance et ta gentillesse. Je continuerai de passer vous faire des coucous. Merci pour tout.

Madame Le Docteur **Marie-Elise LLAU**, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury. Merci de m'avoir permis d'exploiter une partie de vos données et de solliciter vos équipes pour m'aider.

Madame Le Docteur **Camille JURADO**, un immense merci d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail. La tâche fût rude mais nous y sommes arrivées et je suis très heureuse d'avoir de nouveau travaillé avec toi. Merci pour ta disponibilité et tes week-end monopolisés pour les corrections. Merci pour ta douceur, ta confiance et ta bienveillance. J'espère que l'outil construit et ce travail pourra vous être utile dans la réalisation des prochains devis !

Je remercie toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à ce travail.

Je remercie ma famille et tous mes proches pour leur soutien indéfectible au cours de ces années d'études. Cela n'a pas été de tout repos mais vous m'avez tous permis à votre manière d'en arriver là. Je n'oublierai jamais votre soutien et suis désormais de nouveau 100% disponible pour vous.

Table des matières

Table des matières	5
Table des tableaux.....	8
Table des abréviations.....	9
Introduction.....	12
Partie I : La recherche clinique académique (CHU).....	13
A) La recherche clinique	13
1) Définition et objectifs	13
2) Les phases de la recherche clinique médicament.....	13
3) Les lieux de recherche	14
4) La place de la recherche clinique académique.....	14
B) Encadrement réglementaire	16
1) La réglementation internationale.....	17
2) La réglementation européenne.....	19
3) La réglementation nationale	20
C) Organisation de la recherche clinique au CHU de Toulouse	23
1) Acteurs de la recherche clinique au CHU de Toulouse	23
2) Déroulement d'un projet au CHU de Toulouse	30
3) Focus sur les actions de la PCEC au CHU de Toulouse	38
Partie II : Evaluation des dépenses de la PCEC du CHU de Toulouse au travers d'études de cas pour optimiser la grille budgétaire dans le cadre d'essais cliniques de produits de santé.	46
Rationnel	46
Objectifs de l'étude	47
Matériel et Méthode.....	48
A) Périmètre de l'étude	49
1) Type d'études	49
2) Temporel : Date de l'obtention de l'AAP.....	49
3) Statut de l'essai.....	49
4) Nature des produits expérimentaux	50

5) Expertise devis	50
6) Recueil des données	50
B) Traitement des données	51
1) Harmonisation des devis	51
2) Calcul des coûts réels.....	51
3) Analyse des données	53
4) Optimisation du devis.....	54
Résultats	55
A) Description de l'échantillon et des évènements impactant le circuit du PDS.....	55
1) Description de l'échantillon.....	55
2) Evènements récurrents observés	58
B) Evaluation du respect des devis de la PCEC.....	61
1) Résultats globaux.....	61
2) Résultats par activité	62
C) Pour une meilleure anticipation des évènements/ Optimisation du devis.....	74
Discussion	76
Conclusion	79
Annexes :	80
Annexe n°1 : Processus de réalisation applicables à la PCEC du CHU de Toulouse.....	80
Annexe n°2 : Déroulement d'un essai clinique au CHU de Toulouse	81
Annexe n°3 : Récapitulatif du déroulement d'un essai et actions de la PCEC.....	82
Annexe n°4 : Trame devis vierge harmonisé (1/2).....	83
Annexe n°4 : Trame devis vierge harmonisé (2/2).....	84
Annexe n°5 : Tableau récapitulatif des évènements observés sur l'échantillon	85
Annexe n°6 : Tableau descriptif de l'échantillon, des évènements récurrents et budget total dépensé	86
Annexe n°7 : Répartition de l'estimation des dépenses estimées pour 100 % des inclusions	87
Annexe n° 8 : Proposition de feuille de comptabilité horaire – Frais de gestion (1/2)	88
Annexe n° 8 : Proposition de feuille de comptabilité horaire – Frais de gestion (1/2)	89
Bibliographie	90

Table des figures

Figure 1: Les phases de la recherche clinique (2).....	14
Figure 2 : Evolution du nombre d'essais cliniques selon leur promoteur entre 2008-2017 ...	15
Figure 3 : Evolution du nombre d'essais cliniques promus par les CHU/CHR et par les industriels entre 2008-2017 selon la typologie(5)	15
Figure 4 : Répartition du nombre d'essais cliniques selon le promoteur et la typologie de l'étude en 2021 en France	16
Figure 5 : Evolution règlementaire des essais cliniques en France (7)	16
Figure 6 : Récapitulatif des catégories de recherches	22
Figure 7: Concept de la recherche clinique en France	23
Figure 8 : Acteurs de la recherche clinique au CHU de Toulouse	24
Figure 9 : Résumé des différents AAP du financement local vers le financement européen .	32
Figure 10 : Calendrier des appels à projet du CHU de Toulouse	33
Figure 11 : Tranches de versement de la DGOS dans le cadre des AAP nationaux PHRC, PHRIP, PRME, PREPS. (15 %* : Maximum = 50 000 €)	34
Figure 12 : Répartition des demandes de MS selon le motif	36
Figure 13 : Missions de la PCEC.....	38
Figure 14 : Schéma des activités de la PCEC selon le type de PE	40
Figure 15 : Schéma récapitulatif de la méthode	48
Figure 16 : Répartition des échantillons selon le type de PDS, de financement, nombre de centres.....	55
Figure 17 : Répartition des activités de la PCEC dans l'échantillon	57
Figure 18 : Effectif et causes des modifications du nombre de patients.....	59
Figure 19 : Histogramme de répartition des dépenses totales et selon les différentes activités	61
Figure 20 : Répartition des dépenses de matières premières	62
Figure 21: Répartition des dépenses de préparation et de contrôles	65
Figure 22: Répartition des dépenses de conditionnement.....	69
Figure 23 : Répartition des dépenses des envois.....	71

Table des tableaux

Tableau 1 : Exemples de MS ayant un impact sur le circuit du produit expérimental et potentiellement sur le budget	35
Tableau 2 : Exemples d'avantages/inconvénients selon le type de préparation réalisée	42
Tableau 3 : Récapitulatif des pourcentages d'inclusion à la fin de la recherche par étude	60
Tableau 4 : Tableau récapitulatif des dépenses par essais, marges appliquées, et pourcentages d'activités réalisées	62
Tableau 5 : Marges respectives des essais avec commandes >105% selon le budget dépensé	63
Tableau 6 : Tableau récapitulatif des dépenses, des marges et activités de préparation et de contrôle	66
Tableau 7 : Impact de l'augmentation des préparations et contrôles sur les budgets	66
Tableau 8 : Tableau récapitulatif des dépenses, des marges et activités de conditionnement	69
Tableau 9 : Tableau récapitulatif des dépenses, des marges et activités de distribution	70
Tableau 10 : Tableau récapitulatif des dépenses, des marges et activités d'envois	71
Tableau 11 : Répartition des inclusions pour le centre de Toulouse	72
Tableau 12 : Fiche d'aide à la rédaction des devis	75

Table des abréviations

AAP : Appel à Projet

AMM : Association Médicale Mondiale

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AOL : Appel d'Offre Local

ARC : Attaché de Recherche Clinique

ARI : Appel à Projet de Recherche et d'Innovation

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CCPPRB : Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CIC : Centre d'Investigation Clinique

CIOMS : Conseil pour les Organisations Internationales de Sciences Médicales

CLIPP : Centres Labellisés de Phase Précoce

CME : Commission Médicale d'Etablissement

CNRS : Centre National de Recherche Spatiale

CP : Chef de Projet

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRB : Centre de Ressources Biologiques

CRO : Contract Research Organization

CSP : Code de Santé Publique

DVDP : Date de Visite du Dernier Patient

DM : Dispositif Médical

DRI : Direction de la Recherche et de l'Innovation

DRCI : Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

GIRCI-SOHO : Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation Sud-Ouest
Outremer Hospitalier

EudraCT : European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials

ICH : Conférence Internationale sur l'Harmonisation

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IRC : Infirmier-e de Recherche Clinique

JO : Journal Officiel

LBM : Laboratoire de Biologie Médicale

LI : Lettre d'intention

ME : Médicament Expérimental

MIG : Mission d'Intérêt Général

MERRI : Mission d'Enseignement, de Recherche, de Référence et d'Innovation

MNS : Modification Non Substantielle

MS : Modification Substantielle

MSA : Modification Substantielle pour Autorisation

MSI : Modification Substantielle pour Information

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCEC : Pharmacie Coordinatrice des Essais Cliniques

PDS : Produits De Santé

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

PHRC-I : Programme Hospitalier de Recherche Clinique Interrégional

PHRC-K : Programme Hospitalier de Recherche Clinique en Cancérologie

PHRC-N : Programme Hospitalier de Recherche Clinique National

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine

RGPD : Règlement Général de Protection des Données

RE : Règlement Européen

TEC : Technicien de Recherche Clinique

UEME : Unité d'Evaluation Médico-Economique

USMR : Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche

Introduction

La Pharmacie Coordinatrice des Essais Cliniques (PCEC) est une structure d'appui à la recherche au CHU de Toulouse. Elle est certifiée ISO 9001 et décline ses activités sous forme de processus de réalisation (Annexe 1). Elle joue un rôle central dans les essais avec produits de santé puisqu'elle est responsable de l'évaluation de leur faisabilité et de la mise à disposition des produits de santé dans les centres investigateurs.

Comme tout acteur de la recherche clinique, sa participation est financée par le budget de l'essai. Au cours du montage du projet en vue de l'obtention de financements, la PCEC réalise un devis permettant de chiffrer ses activités. La réalisation du devis est une des premières étapes du montage. Ce devis doit à la fois être le plus juste possible afin de ne pas essuyer un refus de financement et ne pas pénaliser les autres acteurs de l'essai mais aussi de prévoir les aléas qui pourraient engendrer un surcoût voire un arrêt de l'essai par défaut de financement.

Dans le cadre de la Certification ISO 9001, la recherche de la performance des processus est un élément contributif à l'amélioration continue. L'objectif de ce travail est d'évaluer la justesse des devis émis par la PCEC dans le cadre des essais cliniques médicaments et dispositif médical pour lesquels le CHU de Toulouse est promoteur et d'améliorer le cas échéant la grille budgétaire ou d'affiner la méthode de réalisation du devis.

Après une partie introductive sur la recherche clinique académique, son cadre réglementaire et son organisation au sein du CHU de Toulouse, les résultats des travaux personnels seront exposés pour répondre à l'objectif de ce travail.

Partie I : La recherche clinique académique (CHU)

A) La recherche clinique

1) Définition et objectifs

La recherche clinique est la discipline relative aux études menées chez l'Homme (malade ou sain) dans le but d'étendre les connaissances scientifiques, biologiques ou médicales. Cette étape apparaît après les recherches pré-cliniques menées sur les animaux.

Il s'agit d'une étape fondamentale visant à évaluer la sécurité et l'efficacité des produits de santé. Ces études sont indispensables pour l'amélioration de la prise en charge des patients, des outils diagnostiques et thérapeutiques et concourent à l'innovation en santé.

(1)

2) Les phases de la recherche clinique médicament

Les études s'intéressent aux grandes étapes du développement d'un produit de santé (PDS) expérimental, comme le synthétise la figure ci-dessous.

QUEL EST LE RÔLE DE LA RECHERCHE CLINIQUE ?

Les trois phases d'essais sont des étapes incontournables car leurs résultats conditionnent la mise sur le marché du nouveau médicament.

Elles sont complétées d'études dites « post-AMM » (phase IV), car intervenant après la mise sur le marché du médicament. Elles évaluent le médicament dans la vraie vie, c'est-à-dire lorsqu'il est prescrit à grande échelle.

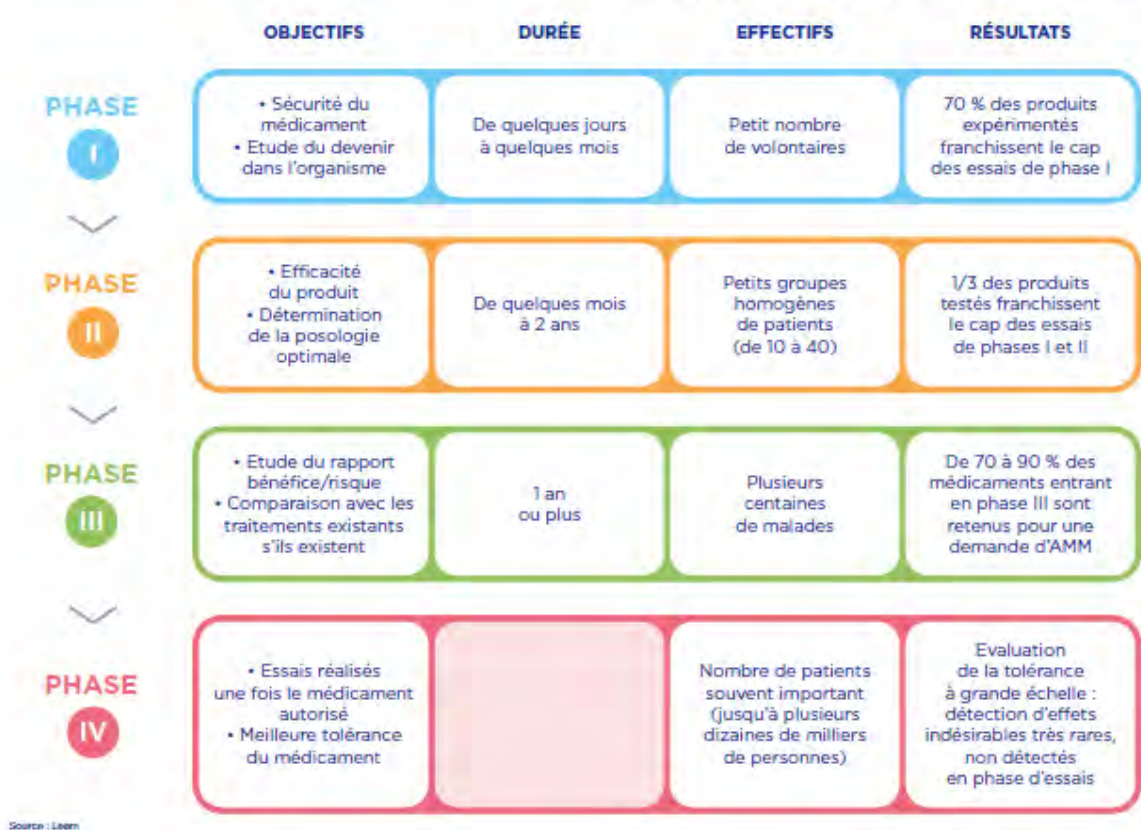


Figure 1: Les phases de la recherche clinique (2)

3) Les lieux de recherche

La recherche clinique se déroule majoritairement dans les établissements de santé publics ou privés mais peut, sous conditions d'autorisation (autorisation de lieu de recherche), se dérouler dans des centres agréés ou en ambulatoire. (3) Par exemple, il est possible de réaliser des études dans des Centres Labellisés de phase Précoce (CLIP) basés dans les CHU ou dans des centres de lutte contre le cancer. (4)

4) La place de la recherche clinique académique

Chaque projet de recherche clinique est porté par un promoteur qui peut être :

- Industriel : Industrie pharmaceutique seule ou par le biais d'une société de recherche sous contrat qui est un prestataire de service avec une ou plusieurs missions déléguées par l'industriel (CRO).
- Institutionnel/académique : Hôpitaux publics, Fondations, Institutions (INSERM, CNRS, etc...).

La recherche clinique promue par les CHU est majoritaire sur le territoire français depuis 2011 et en augmentation depuis 2008 (figures 2 et 3).

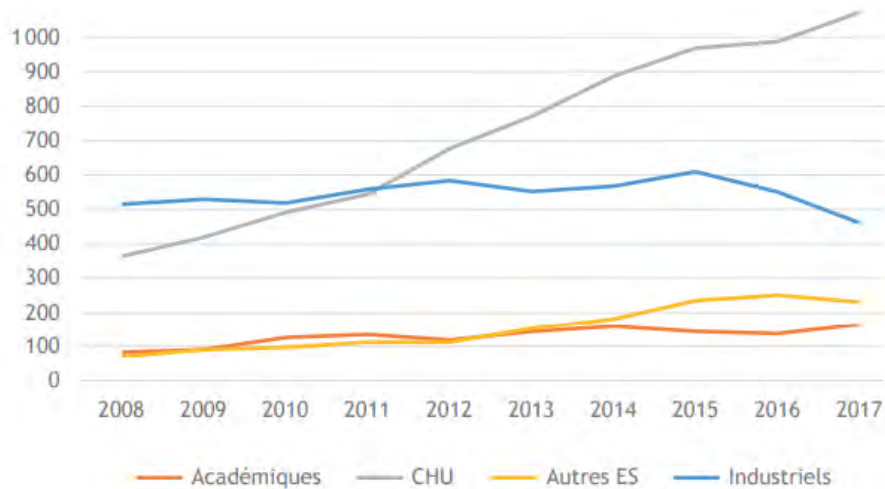


Figure 2 : Evolution du nombre d'essais cliniques selon leur promoteur entre 2008-2017

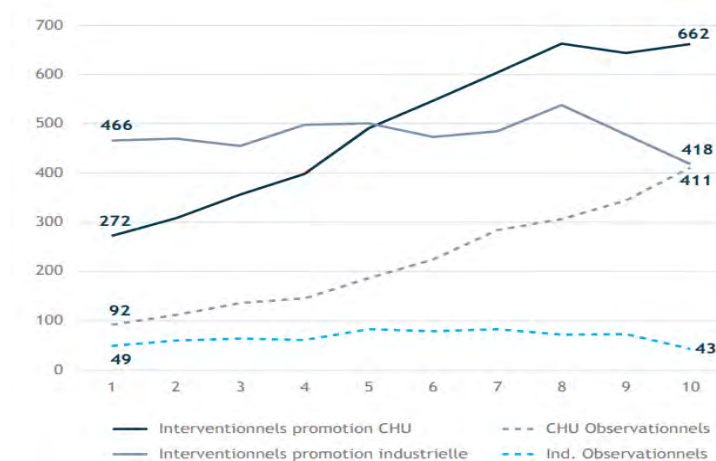


Figure 3 : Evolution du nombre d'essais cliniques promus par les CHU/CHR et par les industriels entre 2008-2017 selon la typologie(5)

Selon l'Association Française des CRO, en 2021 la France était le pays européen initiant le plus d'études interventionnelles à promotion académique devant l'Espagne et le Royaume Uni. (6)

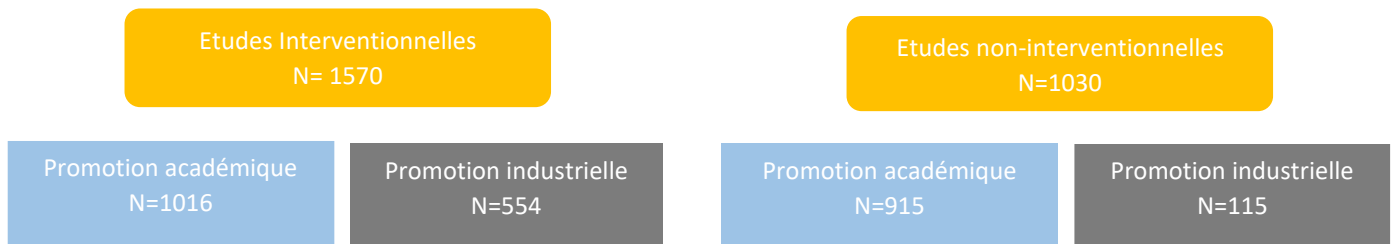


Figure 4 : Répartition du nombre d'essais cliniques selon le promoteur et la typologie de l'étude en 2021 en France

B) Encadrement réglementaire

Evolution de la réglementation en France

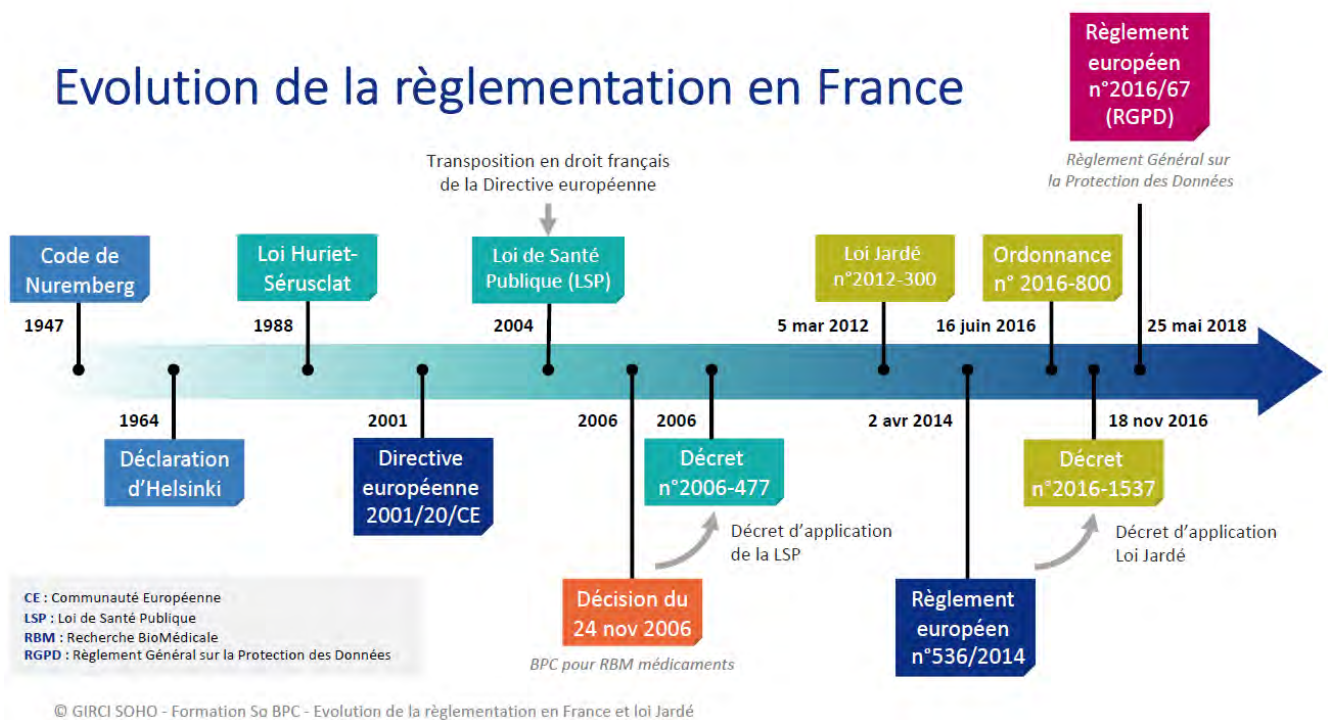


Figure 5 : Evolution réglementaire des essais cliniques en France (7)

La recherche clinique est un domaine très encadré en permanente évolution. L'évolution de ce cadre législatif au cours des dernières années a permis :

- D'assurer la protection des personnes (patients ou volontaires) qui participent à un essai clinique.
- De définir les droits et les obligations du promoteur, de l'investigateur et des participants
- De respecter les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)

1) La réglementation internationale

a) Code de Nuremberg

Premier texte encadrant les recherches cliniques, il a été écrit en 1947 suite au Procès de Nuremberg et aux expérimentations médicales nazies menées pendant la seconde guerre mondiale. Ce code de Nuremberg expose **10 grands principes fondamentaux** pour la réalisation d'expérimentations humaines licites. Il a posé pour la première fois la primauté de l'être humain sur les intérêts de la science. (8)

b) Déclaration d'Helsinki

Adoptée en 1964 par l'Association Médicale Mondiale (AMM) fondée en 1947. La déclaration d'Helsinki a pour but d'établir les principes éthiques applicables à la recherche biomédicale et de fournir des recommandations aux personnels de la recherche pour la conduite des expérimentations. Elle est en évolution permanente puisqu'elle a été révisée 7 fois depuis sa première parution en 1964.

Pour la première fois apparaît dans le cadre réglementaire des expérimentations humaines la nécessité de l'évaluation du projet par un comité d'éthique avant la réalisation de la recherche. (9) (10)

c) Déclaration de Manille

Rédigée en 1981 par le Conseil pour les Organisations Internationales de Sciences Médicales (CIOMS) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la Déclaration de Manille propose des directives internationales pour la recherche biomédicale impliquant des sujets humains.

De plus, elle recommande que les recherches biomédicales soient évaluées par un comité local pluridisciplinaire. (11) (12)

d) Bonnes Pratiques Cliniques -BPC

Par définition, les BPC constituent un « ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, reconnues au plan international, et devant être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des recherches biomédicales ». (13)

Elles ont été créées à l'initiative des autorités réglementaires du Japon, des Etats-Unis et de l'Europe. Elles fixent un cadre international afin de garantir la sécurité et la protection des personnes se prêtant à la recherche ainsi que la production de données de qualité. Elles définissent, de plus, les rôles et les responsabilités de chaque acteur de la recherche. (14)

e) Bonnes Pratiques de Fabrication -BPF et Bonnes Pratiques de Préparation - BPP

Les médicaments expérimentaux, comme tous médicaments, doivent respecter les bonnes pratiques de fabrication (BPF) lorsqu'ils sont fabriqués par des industriels pharmaceutiques ou aux bonnes pratiques de préparation (BPP) lorsqu'ils sont préparés et/ou mis en forme par des PUI, conformément à la décision du 29 novembre 2015, dans le but de protéger les participants de la recherche et de produire des données de qualité.

Ces directives concernent aussi bien le personnel que les locaux, le conditionnement ou encore la destruction. (15) (16)

2) La réglementation européenne

a) Convention des Droits de l'Homme et de la Biomédecine du Conseil de l'Europe

La convention pour la protection des droits de l'Homme et de la dignité de l'être humain applicable à la biologie et la médecine a été signée en 1997 à Oviedo.

Elle représente le seul texte international contraignant visant à protéger les droits de l'Homme dans le domaine biomédical. Elle protège la dignité de tous les êtres humains et garantit la primauté de la personne au regard de la science. Elle établit différents grands principes dans les domaines de la recherche biomédicale, de la génétique et de la transplantation. (17) (18)

b) Directive n°2001/20/CE

Adoptée le 4 avril 2001, cette directive a permis le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres de l'Union Européenne (UE) pour l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain. Le but de cette directive est principalement d'harmoniser les pratiques et procédures des essais cliniques européens. Cela a conduit à la création des bases de données européennes :

- EudraCT = recensement des essais cliniques interventionnels portant sur le médicament (obsolète depuis le 31 janvier 2023 conformément au règlement européen n°536-2014, ci-après)
- EudraVigilance = recensement des cas déclarés de pharmacovigilance (19)

c) Règlement n°536/2014 (RE)

Abrogeant la Directive 201/20/CE et entré en application en janvier 2022 (pour les nouveaux essais cliniques) après des années de report, le règlement européen (RE) des essais cliniques de médicament a pour but l'harmonisation des soumissions, de la surveillance et de l'évaluation des essais cliniques européens. Il offre une plateforme unique de soumission des

projets. Les projets feront ainsi l'objet d'une évaluation coordonnée au niveau européen par les autorités de santé (ANSM pour la France) et au niveau national par les CPP. Ces évolutions ont également pour but d'augmenter l'attractivité de l'Europe pour les essais cliniques en imposant un calendrier d'évaluation aux pays, de favoriser l'accès aux traitements et d'augmenter la transparence et l'accès aux données. (20)

d) Règlement n°2016/67 (RGPD)

Le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) a été adopté le 27 avril 2016. Il permet d'harmoniser au niveau européen le cadre juridique de la protection des données avec notamment des précisions sur les droits des personnes concernées, responsabilités des responsables de traitement des données, transfert des données à caractère personnel vers des pays tiers ou à des organisations internationales. (21)

e) Règlement n°2017/745

Paru au Journal Officiel (JO) de l'UE le 5 avril 2017, ce règlement vise à augmenter les exigences cliniques contribuant à l'obtention des marquages CE des dispositifs médicaux (DM). Désormais, les fabricants devront démontrer la conformité de leur DM aux exigences générales en matière de sécurité et de performances au travers d'une évaluation clinique. De plus, un certain nombre de DM verront leur classification modifiée pour durcir les contrôles. Par ailleurs, le champ d'application est précisé dans le règlement puisque toutes les catégories de DM ne sont pas impactées. (22) (23)

3) La réglementation nationale

a) Loi Informatique et Libertés de 1978

Le 6 janvier 1978 a été publiée la loi n°78-17 loi Informatique et libertés, permettant la protection des données à caractère nominatives. Cette loi s'appuie sur les principes

fondamentaux suivants : pertinence des données, finalité, durée de conservation, sécurité et confidentialité, respect du droit des personnes. En 1995, une directive européenne a été rédigée pour permettre une harmonisation de la protection des données dans l'UE. (24) (25)

b) Loi Huriot-Serusclat

La loi n°88-1138 du 20 décembre 1988, dite loi « Huriot-Serusclat », est le premier texte français encadrant les essais cliniques qui offre un cadre éthique. Il s'agit également du premier texte autorisant les « essais ou expérimentations organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales ».

Afin de compléter l'encadrement de la recherche, cette loi imposait une évaluation préalable des recherches biomédicales par des Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) et la nécessité d'obtenir un consentement libre et éclairé du participant. (26)

c) Loi de Santé publique n°2004-806

En 2004, la loi de Santé Publique vient compléter le cadre réglementaire des essais cliniques français. Elle transpose dans le droit français la directive européenne 2001/20/CE imposant l'application des BPC pour les essais cliniques impliquant des médicaments. Les responsabilités des acteurs sont également précisées et le promoteur devient responsable du financement des recherches biomédicales. Par ailleurs, les dossiers doivent désormais être examinés par les Comités de Protection des Personnes (CPP). Elle classait les recherches en

trois catégories : recherches biomédicales, recherches en soin courant et recherches non interventionnelles. (27)

d) *Loi Jardé*

La Loi Jardé est promulguée au Journal Officiel (JO) le 5 mars 2012 dans le but de simplifier le cadre juridique de la recherche clinique et de catégoriser les études selon leur risque et avec un circuit d'autorisation réglementaire adéquat. Elle s'applique aux Recherches impliquant la personne humaine (RIPH), qui sont définies comme les Recherches organisées et pratiquées sur l'être humain (sain ou malade) en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales (Article L.1121-1 du CSP).

Ainsi les recherches impliquant la personne humaine ont été divisées en trois catégories (Figure 6) :

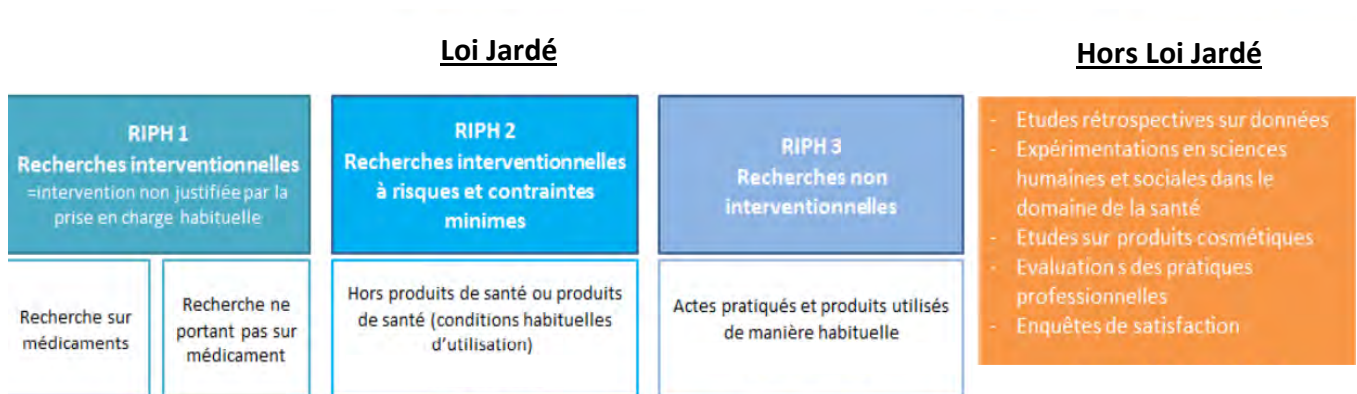


Figure 6 : Récapitulatif des catégories de recherches

Anciennement, le CPP évaluateur était le CPP de la région de l'investigateur coordonnateur. La Loi Jardé a apporté une avancée majeure avec la mise en place d'un tirage au sort qui permet de répartir l'activité entre les différents CPP ainsi qu'une évaluation des dossiers en toute transparence. (28) (29) (7)

C) Organisation de la recherche clinique au CHU de Toulouse

La recherche clinique au CHU s'organise schématiquement selon la figure ci-après. (30)



Figure 7: Concept de la recherche clinique en France

1) Acteurs de la recherche clinique au CHU de Toulouse

L'approche pluridisciplinaire est essentielle en recherche clinique. Elle fait intervenir diverses compétences professionnelles et structures hospitalières. (Figure 8)

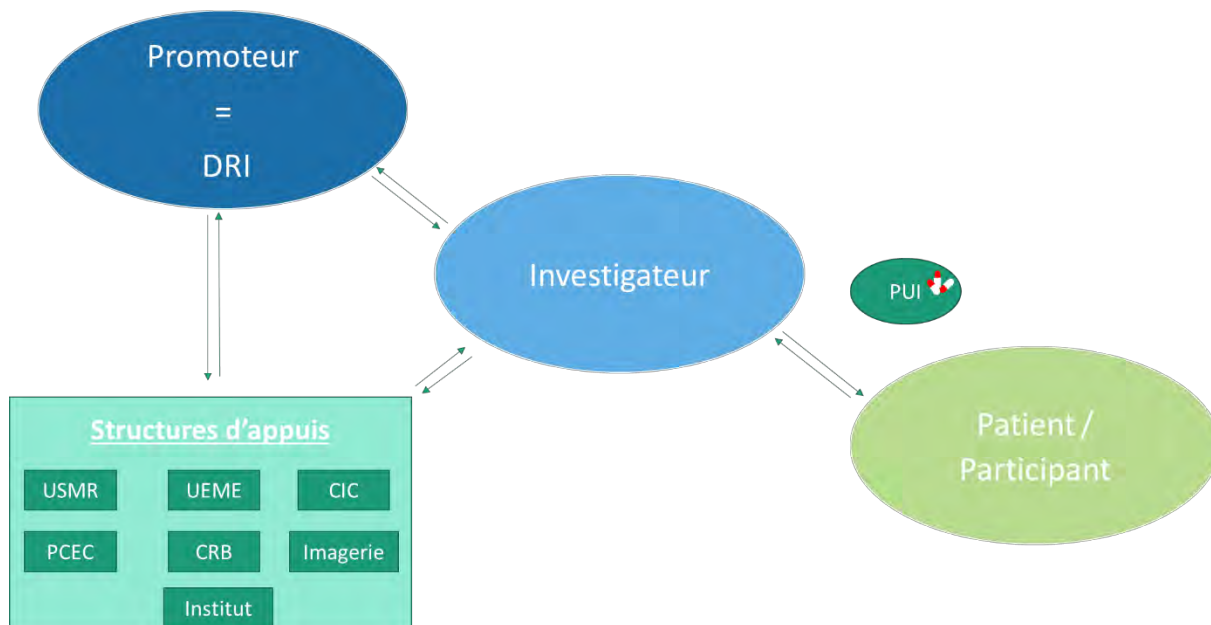


Figure 8 : Acteurs de la recherche clinique au CHU de Toulouse

a) Promoteur

Le promoteur est une « *personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu* ». (Art. 1.41 des BPC) (13)

Parmi les missions du promoteur, les BPC demandent, entre autres, qu'il soit responsable du suivi, de la traçabilité et de la gestion du produit expérimental tout au long de l'essai clinique. Cette mission est déléguée à la pharmacie des essais cliniques pour sa réalisation.

Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation - Instance de pilotage

Au CHU de Toulouse, la Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) pilote et organise la politique de recherche, et anime les réflexions et actions en lien avec les partenariats engagés avec l'Université, les organismes de recherche et les industriels. Elle est placée sous l'autorité du Directeur Général (DG) de l'établissement et de la Présidente de la Commission Médicale d'Établissement (CME). Elle est également en lien avec le Comité de la Recherche en Matière Biomédicale et de Santé Publique (CRMBSP).

La DRCI est composée d'un bureau permanent réélu tous les quatre ans et de différents collèges qui guident et organisent la recherche au sein du CHU.

Ces structures sont financées par les MERRI selon leur taux d'activité et sont évaluées par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS). (31)

Missions de la DRCI :

- Informer le personnel des actualités scientifiques : appels à projet, évolutions réglementaires, formations, animations scientifiques
- Évaluer la qualité scientifique et méthodologique des projets dans le cadre des promotions par le CHU de Toulouse ou des appels à projets locaux ou régionaux
- Soutenir et accompagner les investigateurs porteurs de projet de recherche (montage, financement, mise en œuvre, résultats et valorisation)
- Animer la recherche au CHU via des rencontres et favoriser les échanges interdisciplinaires
- Piloter la politique de la recherche du CHU avec la DRI et les autres collègues (32)

[Direction de la recherche et de l'innovation - Instance effectrice](#)

La DRI est l'entité effectrice de la politique de recherche et de l'innovation du CHU. Elle assure le suivi réglementaire, juridique et financier des projets de recherche clinique conduits au CHU. Elle fait partie des premières directions de la recherche certifiée ISO 9001 pour la gestion des projets de recherche.

Missions de la DRI :

- Garantir une recherche de qualité
- Assurer la sécurité des patients
- Promouvoir l'innovation
- Faciliter les partenariats avec les industriels
- Optimiser les ressources et les expertises
- Fluidifier les circuits de communication entre les partenaires internes et externes

Afin de répondre à ces objectifs, la DRI a adopté une organisation particulière qui permet de faciliter la prise de contact avec tous les intervenants de la recherche. Ainsi, elle a mis en place des facilitateurs organisationnels que sont les « **guichets uniques** » (organisés par pôles). Les principales missions de ces guichets uniques sont de :

- Répondre aux sollicitations des porteurs des projets
- Faciliter les accès aux services supports de la DRI
- Faciliter et organiser la gestion RH des équipes recherche
- Orienter le porteur de projet vers le bon interlocuteur
- Assurer le suivi et le délai de réponse aux questions posées
- Animer en proximité l'offre de prestation
- Participer aux réunions Recherche des services, des pôles
- Répondre aux questions relatives à l'intéressement « Recherche » des pôles.

Grâce aux « guichet unique », un professionnel de santé qui souhaite devenir porteur d'un projet de recherche a un interlocuteur immédiat. Ce dernier pourra le guider dans les démarches à effectuer et l'orientera vers l'interlocuteur et les structures d'appui appropriées. (33)

Dans son équipe, la DRI compte différents personnels indispensables au montage et à la réalisation d'un essai clinique et travaille avec de nombreuses structures d'appuis.

Structures d'appuis

- **Pharmacie Coordinatrice des Essais Cliniques - PCEC**

La PCEC est la structure d'appui d'intérêt de cette thèse. Elle est rattachée au pôle Pharmacie du CHU et au service des essais cliniques promus par le CHU de Toulouse. Elle intervient tout au long de la vie de l'essai clinique. Elle assure la mise à disposition du produit expérimental dans les centres investigateurs. Les missions de la PCEC seront détaillées dans le chapitre C-3) de la partie I.

- **Unité de soutien Méthodologique à la Recherche - USMR**

Constituée de méthodologistes, de statisticiens, de data-managers et de techniciens de saisie, cette unité est mise en relation dès le début avec l'investigateur. Grâce à son expertise, elle déterminera la méthodologie la plus appropriée pour répondre à l'objectif fixé par l'étude.

- **Unité d'Évaluation Médico-Économique - UEME**

L'UEME fournit un soutien méthodologique dans le domaine des analyses médico-économiques. C'est désormais un requis du ministère de la santé dans l'objectif « le juste soin au moindre coût ».(34) La composante financière des essais se traduit par le développement des études à visée médico-économique. La maîtrise des coûts est la responsabilité de tous les acteurs de la recherche clinique.

- **Centre d'investigation clinique - CIC**

Les CIC sont des services sous la tutelle de la Direction Générale de l'Offre de Soins et de l'INSERM. Ce service apporte une aide à la réalisation des essais cliniques. Il soutient et supporte les investigateurs ayant besoin de son expertise ; il est aussi autorisé pour réaliser les études précoces, (première administration à l'Homme par exemple). Il est organisé en deux modules :

- Module biothérapie
- Module pluri thématique avec 4 axes : Neurosciences/Psychiatrie, Cardiovasculaire et métabolisme, Pédiatrie, Pharmaco-épidémiologie.

- **Centre de Ressources Biologiques - CRB**

Les CRB conservent les échantillons biologiques (sang, urines, cellules, etc.) et des données cliniques correspondantes dans le respect de l'éthique. Ils constituent une bio-banque très importante.

Au CHU, il existe 3 CRB certifiés selon la norme NF S96-900 :

- CRB Cancer
- CRB Germéthèque : fertilité, la biologie de la reproduction et le développement humain
- CRB multithématique : recherche fondamentale et appliquée.

- **Imagerie**

Le pôle imagerie est impliqué dans la réalisation des examens prévus dans les protocoles de recherches cliniques (TEP, IRM, radiographies, scanner, échographies, scintigraphies et imagerie interventionnelle).

- **Laboratoire de Biologie Médicale - LBM**

Le Laboratoire de biologie Médicale est organisé en plateaux techniques. Chaque unité biologique propose un large panel d'analyses de routine et également des analyses spécialisées permettant si nécessaire de participer aux essais cliniques

(35)

De manière générale, toutes les structures d'appuis précédemment citées pourront être sollicitées pour la réalisation d'un essai clinique. Elles pourront intervenir lors de chaque étape présentée dans le paragraphe 2 (partie I-C-2).

b) Investigateur

- **Définition**

Investigateur : « La ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu »

- Si l'essai est réalisé par une équipe, l'investigateur qui joue le rôle de chef d'équipe et peut être appelé « investigateur principal »
- Investigateur coordonnateur : « lorsque le promoteur d'une recherche biomédicale confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, il désigne parmi eux un investigateur coordonnateur »
- Co-investigateurs : investigateurs à qui l'investigateur principal délègue une partie de ses responsabilités.

Un investigateur doit toujours justifier des **qualifications appropriées** adaptées selon les caractéristiques de la recherche. Cette qualification est vérifiée par les CPP pour l'investigateur principal de chaque centre participant et pour le coordonnateur de la recherche.

Pour les essais cliniques impliquant un médicament, l'investigateur doit être un médecin. En odontologie, l'investigateur peut être un chirurgien-dentiste ou un médecin justifiant de l'expérience appropriée. Par ailleurs dans les autres cas de figure, l'investigateur peut être une sage-femme dans le domaine de la maïeutique ou peut être issu d'une filière paramédicale (kinésithérapeute, infirmiers, etc.).

Dans son équipe, l'investigateur peut être aidé par du personnel formé à la recherche clinique, à qui il délègue des tâches bien spécifiques (en restant seul responsable de la conduite de l'essai sur son site) :

- Technicien / technicienne d'étude clinique (TEC) : assiste l'investigateur de l'initiation à la clôture de l'essai. Il a un rôle central dans l'organisation du parcours du patient au cours de sa participation dans le protocole et dans le recueil des données nécessaires pour répondre aux objectifs de l'essai.
- Infirmier / Infirmière de recherche clinique (IRC) : Infirmier(e) Diplômé(e) d'Etat formé à la recherche clinique. Son rôle est identique à celui du TEC, avec la réalisation d'actes techniques infirmiers en plus.

- **Responsabilités :**

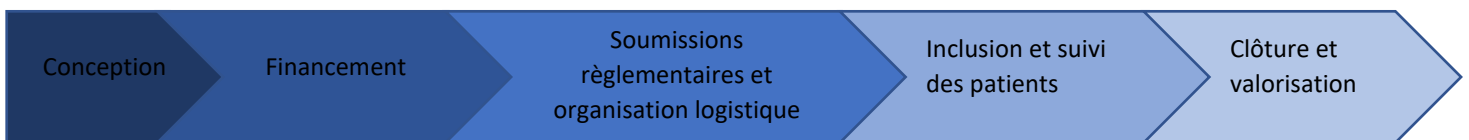
Tout comme le promoteur, les investigateurs ont un certain nombre d'obligations, qui s'étendent du début à la fin de la recherche. Parmi elles, on compte notamment :

- Réaliser la recherche dans le respect de la réglementation en vigueur et du protocole
- Connaître le produit de santé à l'étude, le protocole, les procédures de la recherche
- Fournir au promoteur les éléments demandés pour qu'il puisse effectuer la vérification de la qualité
- Informer et recueillir le consentement libre et éclairé d'un patient
- Fournir au promoteur des données lisibles exactes et complètes
- Déclarer les événements indésirables dans les délais réglementaires

- Respecter les procédures du promoteur
 - Respecter la confidentialité des données
 - Être responsable de la gestion du médicament expérimental sur le site de recherche (tâche déléguée au pharmacien de la Pharmacie à Usage Intérieur-PUI-)
 - Rédiger le rapport final (pour le coordonnateur ou principal si étude monocentrique).
- (13)

2) Déroulement d'un projet au CHU de Toulouse

Les projets de recherche clinique suivent les 5 étapes présentées ci-dessous. (Détail en Annexe n°3) (36)



a) Conception

Le montage du projet est réalisé par l'intermédiaire des guichets uniques de la DRI. L'investigateur est conseillé et dirigé vers un monteur de projet de la DRI et vers les structures d'appui appropriées aux modalités du futur projet.

La première étape de la conception est l'évaluation de la faisabilité du projet.

- **Faisabilité**

L'évaluation de la faisabilité permet d'étudier selon divers critères le caractère réalisable d'un projet. Cette étape indispensable recense ses principaux besoins et implique chaque structure d'appui concernée. L'étude de faisabilité porte sur les volets financier, administratif, réglementaire, médicotechnique et logistique. Ainsi, chaque structure d'appui susceptible d'être sollicitée pour l'essai sera mise à contribution pour évaluer la faisabilité et rendre un premier avis relatif à la faisabilité adossé à un devis.

Définition des objectifs de l'étude

Le point de départ de la construction d'un essai clinique sera la définition stricte par l'investigateur de l'hypothèse de départ, de l'objectif principal et les objectifs secondaires de l'étude.

Choix de la méthodologie

Après avoir défini l'hypothèse et choisi les objectifs, il conviendra de choisir la méthodologie qui permettra d'y répondre en lien avec l'USMR et/ou l'UEME.

Calcul du nombre de sujets nécessaires

Il conviendra ensuite de calculer le nombre de sujets nécessaires, celui-ci dépend des contraintes statistiques et de l'objectif de l'étude. Puis avec le nombre de sujets déterminés et l'estimation du potentiel d'inclusion dans un centre, il faudra estimer le nombre de centres nécessaires. Ces centres correspondent en général à des services cliniques équivalents dans d'autres établissements de santé, en France ou dans d'autres pays européens.

Une fois ces éléments déterminés, chaque structure d'appui peut poursuivre l'évaluation de la faisabilité du projet sur les plans logistique et financier la concernant. Par exemple :

- Circuit et fabrication des unités thérapeutiques → PCEC,
- Gestion des échantillons → LBM,
- Examens d'imagerie → Radiologie.

L'ampleur et la puissance déterminée pour le projet conditionnent le devis et par conséquent orientent vers une réponse à un appel à projet déterminé (voir plus loin).

Des contraintes inhérentes à l'appel à projet en lui-même peuvent aussi modifier en partie l'écriture et l'organisation prévisionnelle du projet.

In fine, la faisabilité financière totale résultante des devis réalisés par les structures d'appui est agrégée par la DRI. Au vu du montant total estimé, des ajustements pourront être nécessaires afin que le projet ait toutes ses chances d'obtenir son financement.

- **Ecriture du projet**

En parallèle de l'estimation de la faisabilité, l'écriture du projet démarre en vue de l'obtention des financements. Chaque structure d'appui participera à la rédaction de la partie du protocole qui la concerne et de ses circuits. La demande de financement est réalisée au travers de la soumission d'une lettre d'intention en réponse à des appels à projets (AAP).

b) **Financement**

Les essais cliniques promus par le CHU de Toulouse ont différentes sources de financement. L'objectif n'est pas ici de détailler les différents types d'AAP mais de comprendre la structuration de la recherche, ses calendriers, et niveaux de financement. Pour illustrer toutefois, la figure n°8 résume différents AAP (du niveau local vers le niveau européen) applicables au CHU. (37), (38), (39), (40), (41)

Financier	Local		Régional		National		Européen	
	CHU	GIRCI-SOHO	DGOS	DGOS	Autres	Commission Européenne		
	ARI : <i>Diagnostic, thérapeutique, épidémiologie, innovation technologique ou organisationnelle</i> 30 000€	APIRES : <i>paramédical (Qualité et sécurité des soins, pratiques innovantes, pertinence soins)</i> 28 000€ à 43 000€ APITHEM : <i>Préparation aux situations sanitaires imprévues</i> 70 000 € API-K : <i>Recherche clinique et/ou translationnelle en Cancérologie</i> 40 000€ APIDOM : <i>Réservé aux médecins des DOM</i> 54 000 € à 84 000 €	PHRC-I : <i>Toute thématique</i> <i>Priorité : psychiatrie, pédo-psychiatrie, prévention</i> <i>Hors : VIH, VHB, VHC, SARS-COV-2</i> 300 000€	PHRC-N : <i>Toute thématique</i> <i>Priorité : psychiatrie, pédo-psychiatrie, prévention</i> <i>Hors : VIH, VHB, VHC, SARS-COV-2</i> 156 094 - 2 277 129€ PHRC-K : <i>Imposées</i> 131 055 - 3 100 835€ PHRIP : <i>Recherche infirmière et paramédical</i> <i>Thématiques idem PHRC-N</i> 84 993- 497 012 €	PRT-K : <i>Recherche translationnelle collaboration recherche fondamentale et clinique en cancérologie</i> 100 557 - 628 845 € PRT-S : <i>Recherche translationnelle collaboration recherche fondamentale et clinique en santé</i> 124 583 – 838 426€	PRME : <i>Technologie de santé innovantes, stratégies de prise en charge alternative en vue d'optimiser les soins.</i> <i>Hors VIH , VHB, VHC. Thématiques idem PHRC-N</i> 467 808- 836 736 € PREPS : <i>Performance du système de soin</i> <i>Thématiques idem PHRC-N</i> 94 939 – 1 450 000€	Fondations (Alzheimer, ligue contre le cancer, etc) Associations Bourses	Horizon 2020 / Horizon Europe Horizon 2020: <i>Thématiques proposées</i> 64,6 Milliards <i>(toute thématique de recherche confondue)</i> Horizon Europe 2021-2027: <i>Thématiques proposées</i> 95,5 Milliards <i>(toute thématique de recherche confondue)</i>

Figure 9 : Résumé des différents AAP du financement local vers le financement européen

La figure 9 permet de comprendre qu'en fonction de l'AAP, le financeur et les financements évoluent. On remarque qu'en fonction du financeur et du niveau de financement (local,

régional, national, européen) le montant des financements augmente avec le niveau du projet. Les conditions d'accès sont par ailleurs plus contraignantes

Le promoteur étant responsable de l'obtention du financement, une veille des appels à projet est réalisée par la DRI qui en informe le corps médical et communique leurs calendriers respectifs. (Figure 10) (39)



Figure 10 : Calendrier des appels à projet du CHU de Toulouse

- **Cas du financement au niveau local :**

Lorsque le financeur est le CHU (cas des ARI, Appels à projet de recherche et d'Innovation), il puise ses ressources dans les Missions d'Enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI) issues principalement de la valorisation des publications de recherche par les points SIGAPS et de la valorisation de la réalisation des essais cliniques par les points SIGREC. En 2019, l'enveloppe globale du CHU s'élevait à 300 000€ permettant de financer 11 projets d'un montant maximal de **30 000€** chacun. Le budget de l'étude est délivré à l'initiation du projet.(39)

- **Cas du financement régional ou national :**

Au niveau régional et national, le financement émane essentiellement de la DGOS. C'est le cas des programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC), créés en 1993 afin de promouvoir la recherche clinique hospitalière.

Après avoir identifié l'appel à projet qui correspond le mieux au projet en cours, le promoteur envoie une lettre d'intention et un budget prévisionnel. Il s'agit d'un bref descriptif du projet selon un modèle souvent imposé. La lettre d'intention est donc rédigée suite à l'évaluation de la faisabilité. Une fois la lettre d'intention sélectionnée, le dossier complet doit être présenté, avec un protocole et un budget détaillé.

→ **Cas du financement par la DGOS**

La particularité des essais financés par la DGOS est que le déblocage de l'enveloppe globale est effectué par tranches comme présenté ci-dessous (Figure 11). Ainsi, l'obtention du financement est conditionnée par le bon déroulement des grandes étapes prévues de la vie du projet. (42)

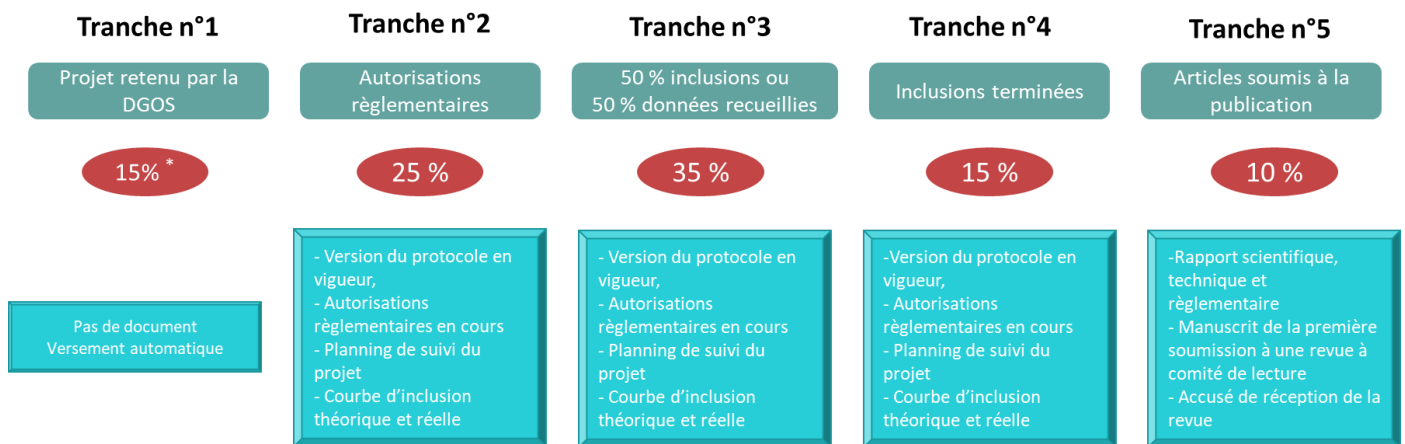


Figure 11 : Tranches de versement de la DGOS dans le cadre des AAP nationaux PHRC, PHRI, PRME, PREPS. (15 %* : Maximum = 50 000 €)

c) Soumissions réglementaires et organisation logistique

Une fois le projet retenu, les résultats sont publiés sur le site du ministère de la Santé pour les projets financés par la DGOS. S'en suivent les démarches réglementaires permettant d'obtenir les autorisations correspondantes à la catégorie du projet. Ces démarches sont coordonnées par les équipes de la DRI afin de permettre de démarrer les essais au plus tôt. Le protocole et les documents réglementaires sont donc soumis aux autorités compétentes françaises, c'est à dire à l'ANSM (si applicable), au CPP, CNIL (si applicable).

En parallèle, chaque structure d'appui formalise les circuits relatifs aux activités à mettre en œuvre.

Après ces démarches, les conventions liant le CHU de Toulouse avec les centres investigateurs sont signées permettant ainsi la mise en place de l'étude dans les centres et les premières inclusions des patients (si étude multicentrique).

En moyenne au CHU de Toulouse, deux ans séparent l'initiation du projet et l'inclusion du premier patient.

d) Suivi de l'étude

Au cours des essais cliniques, les protocoles peuvent être amenés à être modifiés après l'obtention des autorisations réglementaires. Ces modifications peuvent être classées en trois catégories selon l'impact sur le cadre réglementaire :

- Modification substantielle MS :
 - o MSA : Modification Substantielle pour Autorisation. La mise en œuvre de la modification est donc conditionnée par l'autorisation des autorités compétentes (avis favorable CPP ± autorisation ANSM).
 - o MSI : Modification Substantielle pour Information. Les autorités compétentes (CPP ± ANSM) sont informées de la modification substantielle du protocole par le promoteur mais celle-ci est mise en œuvre sans délai car ne nécessitant pas d'autorisation.
- MNS : modification non substantielle.

Certaines MS vont avoir un impact plus ou moins important sur le budget de la recherche. Ci-dessous une liste non exhaustive des MS ou MNS ayant été jugées comme impactant le circuit de la PCEC et donc pouvant impacter le budget. (43)

Catégorie	Exemples
Méthodologie	Modification du nombre de patients à inclure par centre ou total Durée de recrutement Modification du nombre de lieux de la recherche Modification du design de l'étude
Médicament ou pds	Extension de la durée de stabilité substance active ou placebo Ajout de palier de dose Modification de la dose Modification de la durée d'exposition au médicament Modification des circuits d'importation du médicament Modification du fabriquant
Prestataire	Modification de leurs fonctions
Autre	Arrêt temporaire et reprise de l'essai clinique

Tableau 1 : Exemples de MS ayant un impact sur le circuit du produit expérimental et potentiellement sur le budget

Pour illustrer ce propos, d'après la conférence nationale des Comités de Protection des Personnes, les MS ne sont pas rares et sont en augmentation. En effet, les CPP en reçoivent en moyenne 17 par mois d'après une enquête réalisée en 2019. Les objets des MS sont variables et sont représentés sur la figure 12 (44):

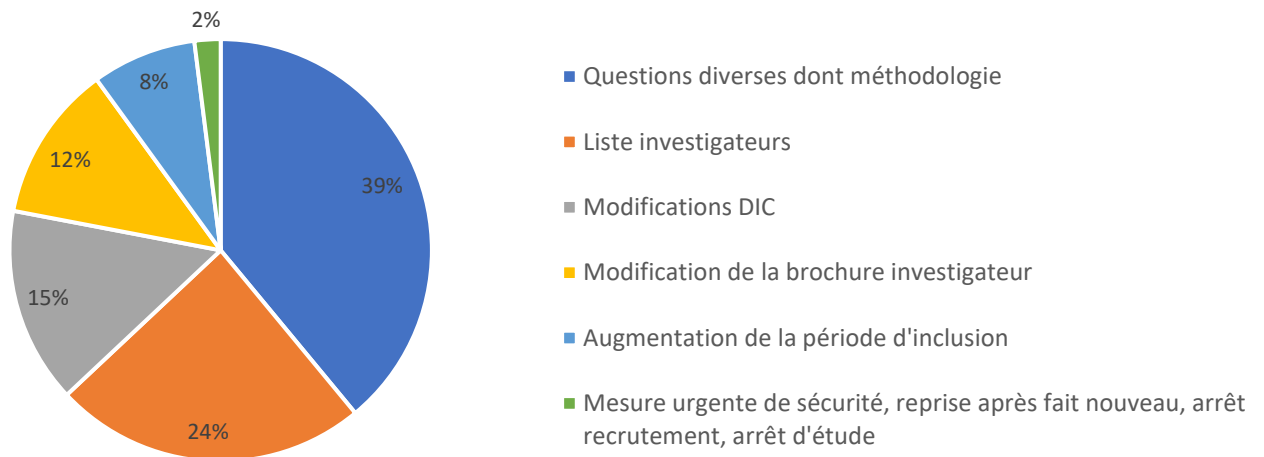


Figure 12 : Répartition des demandes de MS selon le motif

e) Fin d'étude et valorisation de la recherche

La fin réglementaire d'un essai est définie par la DVDP : Date de Dernière Visite du Dernier Patient.

Cas particuliers :

- L'arrêt anticipé de l'étude est l'interruption prématurée et définitive, sur décision du promoteur ou des autorités compétentes.
- L'arrêt temporaire de l'étude est l'arrêt de l'inclusion de nouvelles personnes, de l'administration du produit testé, de la pratique des actes prévus par le protocole, sur décision du promoteur ou des autorités compétentes

Le promoteur effectue toutes les démarches réglementaires de fin d'essai, dès que tous les participants ont terminé leur suivi.

Cela comporte notamment :

- La notification de fin d'essai aux autorités
- Les vérifications de cohérence des données

- Le gel de la base de données, puis son analyse
- La clôture des centres d'investigation (qu'ils aient inclus ou pas)
- Le paiement final de tous les coûts dédiés à la recherche

Suite à la clôture des centres, les documents de l'essai seront archivés pour une durée variable entre 10 et 40 ans selon le type d'essai clinique et de PDS impliqués (si applicable).

Le rapport final de l'essai est ensuite rédigé en commun entre le porteur de projet / investigateur coordonnateur, le promoteur, le centre de méthodologie et l'unité de vigilance dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche.

Tous les investigateurs sont informés des résultats de la recherche par l'investigateur coordonnateur ou par le promoteur. Le promoteur doit transmettre à l'ANSM et au CPP concerné les résultats de la recherche sous forme d'un résumé du rapport final dans un délai d'un an après la fin de la recherche.

La Publication des résultats de l'essai est fondamentale pour diffuser les résultats à ses pairs et pour obtenir la dernière tranche de financement de la DGOS (Figure 11). La publication est également importante pour la valorisation financière de la recherche via les points SIGAPS.

D'après le rapport d'activité du CHU de Toulouse de 2021, 1 558 publications scientifiques ont été réalisées permettant ainsi d'obtenir un score SIGAPS de 17 186 714 publications en rang A et B. (45)

3) Focus sur les actions de la PCEC au CHU de Toulouse

La PCEC est le délégué du promoteur pour les missions pharmaceutiques liées au projet. Elle assure donc, pour le compte du promoteur les missions en lien avec le PDS à l'essai qu'il soit médicament (dans l'assertion de la définition du code de la santé publique), dispositif médical, Médicament de Thérapie Innovante et Complément alimentaire.

Elle intervient dans toutes les étapes du projet précédemment détaillées ci-dessus. Lors de la conception du projet, le devis élaboré par la PCEC recense et estime les coûts de toutes les actions qu'elle est susceptible de réaliser au cours de l'essai.

La figure 13 synthétise le déroulement d'un essai de son montage à sa réalisation et les encadrés bleu précisent les rôles de la PCEC. Ce schéma est complété par l'annexe n°3 qui met en parallèle le déroulement du projet comme précédemment décrit et les missions de la PCEC à chaque étape.

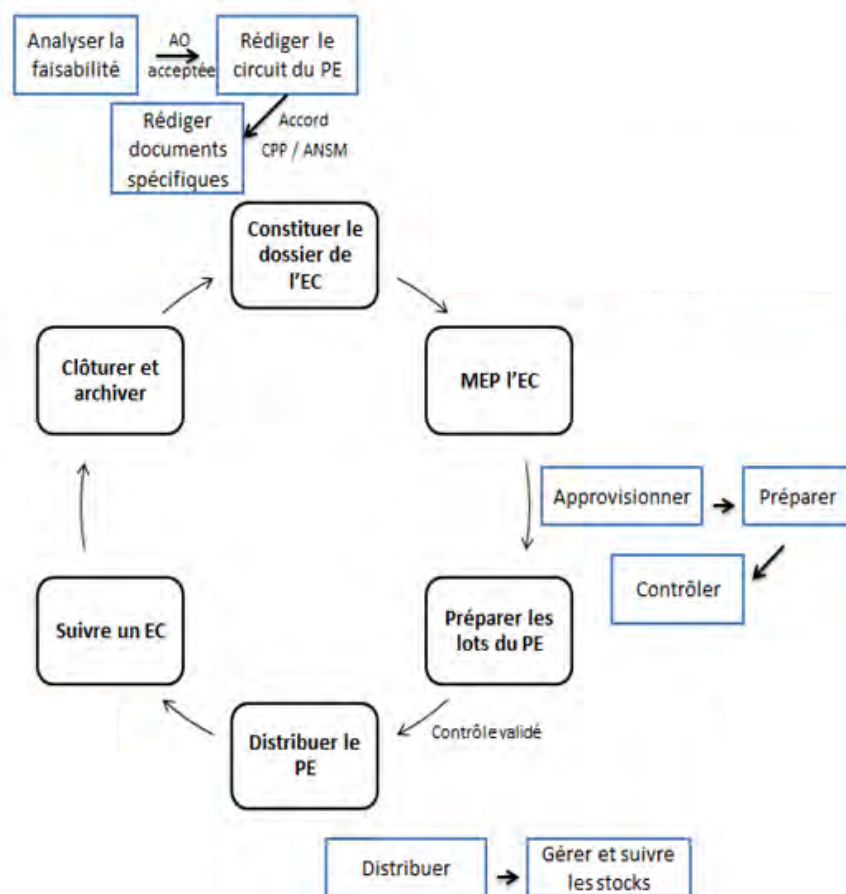


Figure 13 : Missions de la PCEC

La PCEC participe aux réunions de faisabilité organisées par la DRCl de l'hôpital avec tous les intervenants nécessaires à l'élaboration du projet. Cette étape est cruciale pour cerner et définir les besoins réels et contraintes éventuelles pour l'émission du devis estimant la faisabilité financière du projet. Elle doit se conformer aux exigences réglementaires du médicament décrites à la fois dans les bonnes pratiques cliniques, mais aussi dans les bonnes pratiques de préparation le cas échéant mais aussi aux exigences du code de la santé publique.

a) Conception - Elaboration du devis

L'évaluation de la faisabilité du projet est menée par le pharmacien de la PCEC qui réalise une analyse de risques afin d'anticiper les principaux risques inhérents au projet et propose des facteurs de correction dans les lignes budgétaires du devis. Ces facteurs de correction seront appelés marge dans la suite du document. Le tableau 1 de la partie I, montrant les exemples de modifications substantielles, présente un ensemble de risques à prendre en compte. Outre ces exemples liés au projet, d'autres paramètres pourront être appliqués (exemple : prise en compte des non-conformités de préparation selon le type de matière première en cas de préparation du médicament expérimental par la PCEC). Ces coefficients sont ajustés selon l'expertise du pharmacien réalisant le devis et de la méthodologie de l'essai (ex : nombre de centres, nombre de patients, durée théorique de la période d'inclusion). Cette expertise étant basée sur l'expérience du pharmacien, les marges appliquées varieront. Il est à ce jour difficile de prévoir avec certitude quelles marges appliquées dans quelles conditions.

Cette évaluation mène au devis envoyé à la DRI pour l'évaluation de la faisabilité financière. Celui-ci est réalisé par le pharmacien de la PCEC sur une trame Excel. Il n'existe pour l'heure aucune trame nationale harmonisée applicable à cette activité.

Le devis se découpe en différentes parties selon les actions menées par la PCEC, il prend en compte les coûts matériels et ressources humaines à allouer (figure 14) :

- Achat des produits de santé expérimentaux et éventuels consommables associés
- Le cas échéant, préparation des médicaments expérimentaux. Cette activité nécessite de prendre en compte :
 - le développement de la forme galénique et son étude de stabilité

- et les activités de mise en insu des médicaments expérimentaux (préparation du médicament actif et son placebo)
- Contrôles de chaque étape du circuit du produit expérimental (dont les contrôles analytiques relatifs aux préparations)
- Conditionnement
- Distribution : préparation des colis
- Transport vers les centres investigateurs
- Gestion de l'essai et suivi des stocks
- Gestion des écarts, retours et formation des PUI des autres centres
- Rédaction et gestion des documents nécessaires et indispensables à la réalisation de l'essai clinique et du circuit du produit de santé impliqué dans l'essai

Chaque prestation est associée à un type de personnel devant assurer la mission et une tarification (basée sur le tarif horaire métier).



Figure 14 : Schéma des activités de la PCEC selon le type de PE

b) Approvisionnement des produits de santé expérimentaux

Lors des essais cliniques dont le CHU de Toulouse assure la promotion, la PCEC se fournit en produits de santé (médicaments ou DM) et ce pour l'ensemble des centres impliqués.

Le premier point sera de déterminer la possibilité d'un partenariat industriel pour bénéficier de la fourniture gratuite du produit de santé expérimental et/ou du placebo.

Dans le cas contraire, il faudra identifier son caractère « prêt à l'emploi », c'est-à-dire son utilisation sans transformation par la PCEC (par exemple, cas où le produit expérimental est un DM ou qu'il n'y a pas de mise en insu).

Dans le cadre des études médicaments, la nécessité d'un comparateur placebo sera, le cas échéant, imposé par le design de l'étude. Il faut alors vérifier si ce placebo peut être fourni par un industriel ou bien vérifier la faisabilité de la préparation par la PCEC qui assurera la mise en insu (préparation du médicament actif et du placebo en tout point similaire). Cette dernière alternative fait intervenir l'expertise de la PCEC et un temps incompressible d'étude de stabilité de la préparation mise en œuvre.

Un certain nombre de points sont à vérifier pour l'approvisionnement des produits expérimentaux et conditionnera potentiellement la réalisation de préparations :

- Référencement du produit de santé dans les marchés de l'établissement et durée de validité tarifaire (cet aspect peut engendrer des fluctuations tarifaires *per-process* et des modifications substantielles)
- Médicaments autorisés en France (et notamment agrément aux collectivités) voire nécessité de demander une autorisation d'importation
- Disponibilité du produit au cours des derniers mois (notion de rupture sur les dernières années ou tension d'approvisionnement, mais aussi possibilité d'utiliser un médicament générique).

c) *Préparation des médicaments et développement galénique*

Dans le cas des essais nécessitant la préparation du médicament expérimental, des opérations de formulations préliminaires seront nécessaires pour permettre la réalisation des essais. Une fois l'analyse de faisabilité technique réalisée, le pharmacien orientera la stratégie de préparation : préparation magistrale ou préparation hospitalière. En fonction de la stratégie retenue, des contraintes seront anticipées (circonstances présentées dans le tableau 2 non exhaustives)

Préparations magistrales (pour un patient inclus)	Préparations hospitalières (pour une cohorte de patients)
Avantages :	
<ul style="list-style-type: none"> - Gestion de la péremption plus simple - Permet d'ajuster les doses - Contrôles analytiques allégés 	<ul style="list-style-type: none"> - Moins de sollicitations du personnel PCEC pour produire - Coût de production réduit - Réactivité à l'inclusion des patients - Permet de générer des stocks tampons dans les centres
Inconvénients :	
<ul style="list-style-type: none"> - Multiplie les envois dans les centres - Sollicitations majorées du personnel de la PCEC - Réactivité et rapidité de réponse plus contrainte 	<ul style="list-style-type: none"> - Gestion des péremptions dans les centres et à la PCEC - Contrôles analytiques exhaustifs

Tableau 2 : Exemples d'avantages/inconvénients selon le type de préparation réalisée

D'après ces éléments se dégagent selon la stratégie retenue, des niveaux de risque de perte différents. Ces éléments sont pris en compte par le pharmacien dans la formalisation de son devis.

Dans certains cas, les équipements de la PCEC ne permettront pas d'assurer la préparation en toute indépendance et une sous-traitance de toute ou partie de la préparation devra être envisagée (exemple de sollicitation de préparation de comprimés actifs et placebo, hors

champs de compétence de la PCEC). Ce dernier point représentera une dépense plus importante pour le budget de l'étude et des contraintes de contractualisation et de suivi différents. Un délai supplémentaire pour démarrer l'étude après obtention des financements est aussi à anticiper lorsqu'on fait appel à un prestataire externe pour réaliser cette mission.

d) Contrôles

Les contrôles de la PCEC s'entendent à plusieurs étapes du circuit des produits expérimentaux : du « simple » contrôle qualité de la réception, du réétiquetage ou de la distribution dans les centres au contrôle technique per et post-préparation. Cette dernière typologie de contrôle est guidée par les Bonnes Pratiques de Préparations et les monographies générales de la Pharmacopée Européenne. Ces contrôles s'étendent de la conformité de la matière première, aux contrôles analytiques (contrôles de masse et/ou de teneur).

Il y a également un contrôle pharmaceutique de toutes les étapes liées au circuit du produit dans l'essai, contrôle des conservations, contrôle des envois, des étiquetages et des mises en insu qui ont lieu que le médicament soit mis en forme à la PCEC ou non.

Enfin un double contrôle est réalisé dans toutes les étapes critiques afin de garantir la conformité des étapes avec le protocole clinique, et les bonnes pratiques.

Enfin, selon le type de contrôle à réaliser, le personnel requis pourra varier selon les principes généraux ci-après :

- Un contrôle est effectué par une personne différente de celui qui a effectué l'activité
- Certains contrôles, dit libératoires, ne sont effectués que par le pharmacien thésé. La libération, étant défini dans les BPP, comme la « *décision claire d'acceptation ou de refus d'une Matière Première à Usage Pharmaceutique, d'un article de conditionnement ou d'une préparation terminée par le pharmacien désigné comme responsable des préparations ou le pharmacien qui a reçu délégation.* »

e) Mise en insu et conditionnement

La mise en insu consiste en la mise en aveugle du traitement selon la liste de randomisation émise par l'USMR. L'aveugle peut être levé à tout moment par l'équipe investigatrice grâce aux enveloppes de levées d'aveugle.

La PCEC détient la liste de randomisation et l'utilise pour préparer et conditionner les médicaments expérimentaux avec les médicaments actifs ou placebo le cas échéant. Les traitements sont ensuite conditionnés selon les modalités imposées par le protocole (flacons, blisters, pilulier etc.).

Le mode de conditionnement doit être anticipé lors de l'étude de faisabilité afin d'intégrer les coûts en consommables et la stratégie d'approvisionnement des centres investigateurs.

f) Distribution et envois

Enfin, les traitements seront envoyés aux centres investigateurs avec un accusé de réception. Les conditions d'envois doivent tenir compte des contraintes imposées par le traitement à l'essai. Ainsi, les médicaments nécessitant des conditions de conservation particulières seront envoyés à température contrôlée avec des sondes enregistrant la température par exemple. Par ailleurs, le rythme d'approvisionnement sera déterminé par le calendrier de visite du patient. Dans certains cas, les PDS doivent être directement disponibles dès l'inclusion du patient. La PCEC enverra donc à tous les centres un stock de PDS d'avance appelé également stock tampon, qui sera directement mobilisable. La quantité par envoi sera notamment déterminée selon les inclusions prévisionnelles, la durée de l'étude et la stabilité des produits. Lorsque le protocole le permet, il sera préférable d'approvisionner les centres après l'inclusion des patients.

g) Gestion de l'essai et suivi de stock

Les activités de gestion de l'essai correspondent à toutes les interventions RH prévisibles réalisées par la PCEC. Cette liste contient :

- Evaluation de la faisabilité
- Elaboration du devis

- Création des outils informatiques
- Formation de l'équipe
- Communication avec les centres dans le cadre de la Mise en place (MEP)
- MEP
- Echanges avec les ARC/DRI/Investigateurs
- Mise à jour documentation pharmacie et distribution aux centres
- Mise à jour des dossiers papiers et informatiques avec les nouvelles versions en vigueur
- Maintenance des outils informatiques
- Evaluation et prise en charge des déviations de température
- Réunion d'équipe
- Veille des stocks dans les centres investigateurs (rappel de lot et/ou mise en quarantaine des périmés)
- Prise en charge des réclamations/Non Conformités/Assurance Qualité
- Monitoring PCEC
- Levée d'aveugle générale
- Revue des dossiers avant clôture
- Archivage
- Audit

h) Place de la qualité dans l'organisation de la PCEC

La PCEC est intégrée à la démarche qualité du secteur des Essais Cliniques de la Pharmacie du CHU de Toulouse. Le secteur est certifié ISO 9001 depuis 2019. A ce titre, une analyse de processus (*i.e.* état des lieux complet du fonctionnement d'un processus) peut être menée pour objectiver les forces et faiblesses du processus étudié et éventuellement proposer un plan d'action pertinent. Cette analyse se base sur un recueil de données permettant de formuler le bilan des paramètres influents

Partie II : Evaluation des dépenses de la PCEC du CHU de Toulouse au travers d'études de cas pour optimiser la grille budgétaire dans le cadre d'essais cliniques de produits de santé.

Rationnel

La pharmacie est impliquée depuis de nombreuses années dans la gestion des essais cliniques. Depuis sa création en 2011, la PCEC offre son aide et sa compétence. L'évolution et la professionnalisation de la gestion des essais cliniques en lien avec les nouveaux textes réglementaires a conduit à professionnaliser et à systématiser la gestion des études promues par le CHU de Toulouse par la PCEC. Depuis 2016, la structuration instituée par la direction de la recherche en structures d'appui et la stabilisation des ressources humaines au sein du secteur des essais cliniques a permis une clarification du circuit (en amont). Comme décrit plus haut, la PCEC a un rôle indispensable dans le circuit du produit de santé expérimental. Comme les autres acteurs, elle réalise un devis au stade de la lettre d'intention (LI) puis lors de l'acceptation du projet. (Voir Annexe n°3)

Au cours des essais cliniques, un certain nombre de modifications substantielles au protocole peuvent survenir (46). L'expérience montre que les essais sont fréquemment prolongés et que de nouveaux centres tendent à ouvrir pour compenser des rythmes d'inclusion inférieur au rythme théorique. Ce type d'évènement a un impact sur l'activité et le budget de la PCEC. C'est dans ce contexte, que la question de l'impact financier de ces évènements sur les budgets alloués à la PCEC a été soulevée. L'analyse de l'adéquation entre les devis émis très précocement et les budgets alloués n'est pas réalisée à la PCEC mais à la DRI où se tient le suivi financier de l'étude.

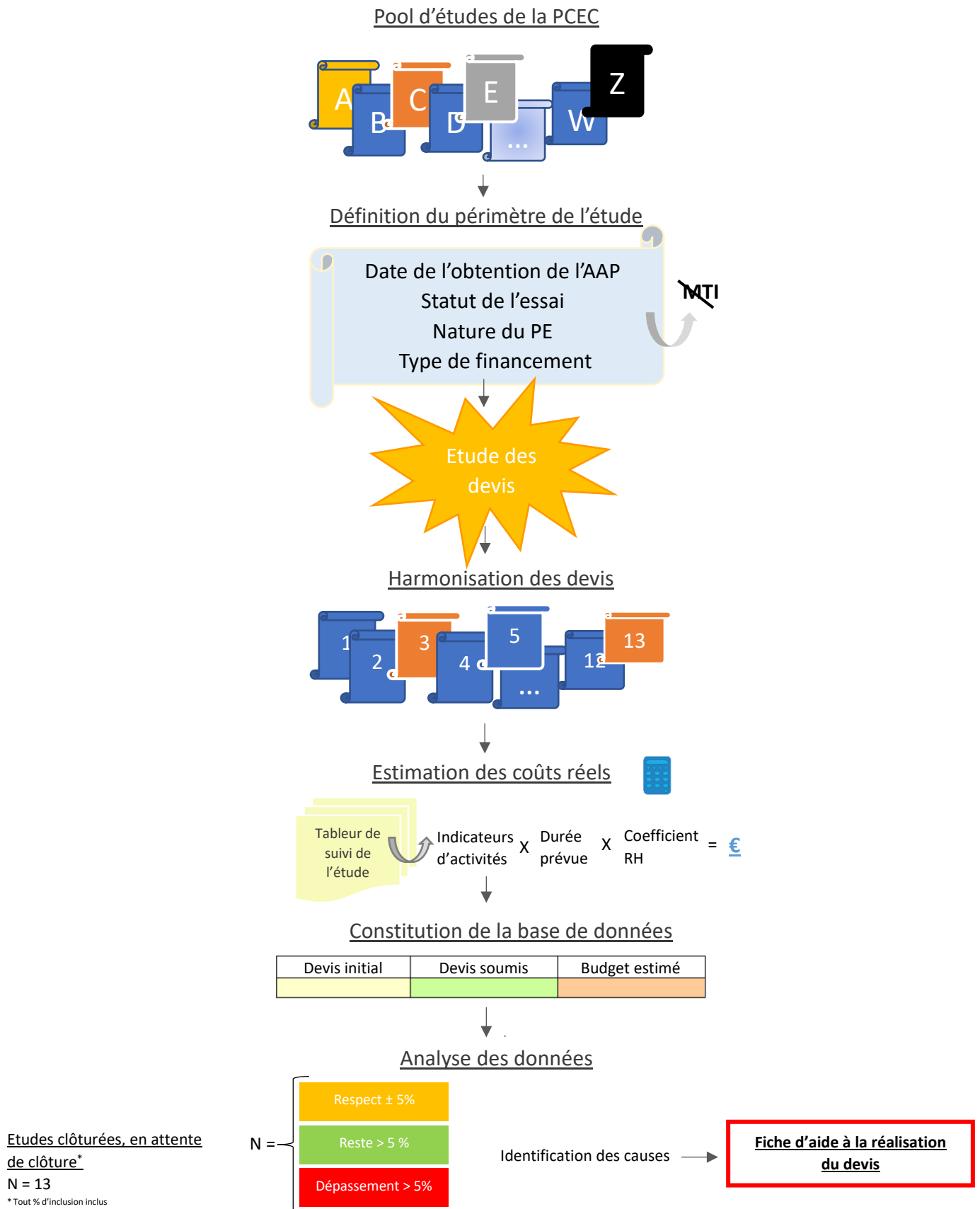
Objectifs de l'étude

L'objectif principal est de réaliser un état des lieux des dépenses de la PCEC pour les études sélectionnées et de les comparer au budget prévisionnel.

Ainsi, l'analyse du recueil permettra de formuler l'état du respect du budget et de dégager les paramètres influents qui ont souvent contribué au dépassement.

In fine, les conclusions de cette évaluation permettront d'aboutir, à une fiche d'aide à la rédaction du devis et par conséquent à l'amélioration de la performance de l'outil existant.

Matériel et Méthode



Etudes clôturées, en attente de clôture*

N = 13

*Tout % d'inclusion inclus

Figure 15 : Schéma récapitulatif de la méthode

A) Périmètre de l'étude

Nous allons réaliser une étude rétrospective. La constitution de l'échantillon à l'étude suit les paramètres suivants :

1) Type d'études

Dans le cadre de ce projet, seules les études pour lesquelles le CHU de Toulouse était promoteur ont été étudiées. Les études en partenariats avec des organismes comme l'INSERM ont été exclues de l'analyse. Ceci correspondra donc aux études financées par les AAP suivant :

- Local : ARI
- Régional : PHRC-I
- National : PHRC-N (Hors PHRC-K car essais suivis par une autre entité du CHU de Toulouse)

2) Temporel : Date de l'obtention de l'AAP

Les études trop anciennes n'ont pu être retenues par manque de données du fait notamment de la restructuration en 2011 de la PCEC. Les études ont donc été sélectionnées en partie sur la disponibilité des archives papiers et numériques permettant d'obtenir les devis soumis (période de recueil 2010-2017).

3) Statut de l'essai

Il a été choisi d'étudier des études en fin de suivi pharmaceutique. Il s'agit d'étude pour lesquelles la gestion pharmaceutique est terminée. Elle peut donc être clôturée, en cours de clôture ou en cours de suivi. A ce stade, il est possible d'avoir un réel recul sur l'intégralité des dépenses réalisées au cours de l'étude.

4) Nature des produits expérimentaux

Le cadre de réalisation des études MTI étant très particulier et relativement récent, ces études ont été exclues de l'analyse. Ce projet ne portera que sur les études médicaments¹ et DM.

5) Expertise devis

L'échantillon d'études sélectionnées correspond à des projets mis en place par 5 pharmaciens assistants différents sous la responsabilité de deux pharmaciens successifs sur la période d'étude. Le turn-over sur le poste a été relativement important, en lien avec un défaut de pérennité du personnel en poste sur la période d'étude. Aucune méthode de référence n'est applicable dans le cadre de la rédaction des devis, l'expérience est un atout dans la justesse des devis produits. De plus, initialement n'étaient comptabilisés dans le calcul des surcoûts de la pharmacie, que le coût d'achat du produit à l'essai et de son envoi dans les centres. Les missions pharmaceutiques ont évolué au cours du temps avec la professionnalisation des missions de la recherche clinique et la complexification des demandes.

6) Recueil des données

Les études ont été sélectionnées selon les critères énoncés au-dessus. Cependant, une des contraintes principales ajoutée a été la disponibilité des informations nécessaires à l'analyse des devis. Ainsi, les études sélectionnées sont celles pour lesquelles les documents suivants étaient à disposition :

- Devis numérique dans l'espace partagé de la PCEC
- Dossier papier
- Tableur de suivi des activités de l'étude
- Etude présente sur EASYDORE®

¹ Les essais portant sur des médicaments de la sphère oncologique ne seront pas représentés ici car pris en charge par une autre structure.

B) Traitement des données

1) Harmonisation des devis

L'outil a évolué au fil des années pour plusieurs raisons :

- Acquisition d'expérience par les pharmaciens
- Complexification des schémas d'étude avec les années
- Pharmaciens différents

De ce fait, les trames des devis récupérés pour les études sélectionnées étaient différentes. Afin de faciliter la lecture et de permettre une analyse comparable des devis, ces derniers ont été réintégrés sur la même trame. La trame suivant les grandes lignes suivantes : (Annexe n°

4)

- Généralités de l'étude
- Achat des matières premières
- Préparation
- Contrôles
- Etude de stabilité
- Conditionnement
- Distribution
- Transport
- Gestion

Cette trame différencie lorsque cela a été possible les devis avant marge (devis initial-*jaune*) et après marge (devis final- *vert*, soumis à la DRI). Pour rappel, la marge est le facteur correctif intégrant les résultats de l'analyse de risques d'aléas pouvant survenir au cours de l'essai. Cette distinction est indispensable pour permettre l'analyse des devis réalisés sur les différents modèles et de déterminer pour la nouvelle grille les marges nécessaires par activité.

2) Calcul des coûts réels

Pour la suite du travail, pour chaque activité réalisée par la PCEC des indicateurs ont été comptabilisés grâce à différents outils présentés ci-dessous et comparés à ce qui était prévu

dans le devis. Ceci a permis de déterminer les coûts associés (Coûts Calculés – Orange dans l'annexe n°4).

- **Dépenses achats de matières premières :**

Les dépenses de matières premières et consommables ont été calculées grâce :

- Au tableur de suivi des achats de matières premières et consommables pour la détermination du nombre d'unités achetées
- Au logiciel de gestion économique et financière du CHU, MAGH2®, pour déterminer le prix d'achat selon la période et les TVA des matières premières.

- **Dépenses RH pour les sections préparation, contrôles, conditionnement, distribution :**

Ces dépenses ont été calculées grâce au tableau de suivi de l'étude qui permet de recenser chaque activité réalisées (nombre de lots produits et contrôlés, les conditionnements réalisés, les envois). Il est à noter que chaque action accomplie par la PCEC est associée à une durée et un opérateur de la mission. Pour chaque étude, ces durées varient selon le protocole et la complexité des tâches effectuées.

- **Transports :**

Le nombre d'envois a été récupéré dans le tableau de suivi de l'étude et les frais d'envois ont été récupérés dans le devis si le transporteur n'avait pas été modifié (= frais d'envoi chronopost) ou sur les factures présentes dans les dossiers pour les transporteurs autres que chronopost.

- **Forfaits de Gestion et d'étude de stabilité**

Deux activités n'ont pas pu être calculées : les frais de gestion et l'étude de la stabilité car il n'existe pas de tableur de suivi permettant de recenser ces activités. Ainsi, pour les calculs des budgets totaux ces activités ont été comptées comme des forfaits et les montants non modifiés. Cependant, lorsque les études ont été prolongées, que des centres ont été ajoutés ou fermés, nous partons du principe qu'*in fine* les frais réels de gestion sont augmentés.

Une fois les dépenses estimées, les données ont été analysées.

3) Analyse des données

a) *Présentation des résultats*

Les résultats présentés correspondent au ratio entre les dépenses et le budget en pourcentage.

Un seuil de 5% a été appliqué à l'analyse des résultats répartissant ainsi les résultats en trois catégories :

- Dépenses ayant respecté le budget : intervalle **95-105%**. Ces données seront identifiées en vertes dans les tableaux et graphiques de la partie des résultats
- Dépenses ayant dépassé de plus de 5% le budget soumis : **> 105 %**. Données identifiées en rouge
- Dépenses restantes > 5% du budget soumis : **< 95%**. Données identifiées en vert.

Du fait du faible échantillon constitué et des estimations réalisées, les données seront présentées de façon **descriptive**.

b) *Méthodologie d'analyse*

L'analyse des données s'est déroulée en plusieurs temps :

- Description de l'échantillon
- Description des événements récurrents observés par la PCEC lors de la réalisation des études : prolongation de la période d'inclusion, taux d'inclusion, modification du nombre de centre. Ces événements récurrents sont identifiés avec une * dans l'annexe n°5.
- Evaluation du respect du devis de la PCEC global puis par type d'activité. Ces résultats seront présentés par des tableaux et figures. Cette analyse mettra en parallèle les dépenses réelles estimées, les pourcentages d'activités réalisées et les marges associées dès que possible. Pour compléter l'analyse, seront présentés les événements jugés pertinents (ou facteurs influents) ayant un impact sur le budget de la PCEC.

Par soucis de lisibilité et de pertinence, tous les évènements qui se sont produits ne pourront être décrits entièrement dans les résultats ci-dessous. Seuls les évènements marquants et les exemples associés seront décrits.

4) Optimisation du devis

L'état des lieux réalisé dans les premières parties de ces travaux personnels permettront d'identifier les paramètres influents sur les budgets de la PCEC. Ces éléments agrégés dans un outil pourraient concourir à l'optimisation de l'élaboration des prochains devis.

Le but est donc de créer un outil visant à l'optimisation du devis. Cet outil pourrait prendre la forme d'une check-list de points à vérifier à l'émission du devis par le pharmacien de la PCEC. Les points de réflexion doivent permettre d'anticiper les problématiques susceptibles de survenir au cours de la vie de l'essai tout en ne surévaluant pas le coût pharmaceutique de l'essai qui pourrait être préjudiciable en empêchant de faire des recherches annexes par exemple (constitution d'une collection biologique, analyse supplémentaire biologique qui pourrait expliquer ou améliorer la réponse à l'objectif). L'élaboration d'un devis au plus juste entre aussi dans le cadre de l'amélioration qualité et ce travail permettra de justifier le montant de certaines prestations pharmaceutiques dans le cadre des essais en objectivant la nécessité de « marge » de certaines lignes budgétaires selon certaines caractéristiques de l'essai clinique.

Enfin, proposer un devis le plus juste possible permet de ne pas mobiliser des financements publics qui pourraient être utilisés à meilleur escient dans cette même étude ou dans d'autres études, les enveloppes des appels à projets étant limitées.

Résultats

A) Description de l'échantillon et des événements impactant le circuit du PDS

Il conviendra de se munir pour la lecture des résultats présents en Annexe n°5 et annexe n°6 tirés à part.

1) Description de l'échantillon

Pour ce travail, 13 études ont été sélectionnées. La description de l'échantillon de travail est représentée ci-dessous :

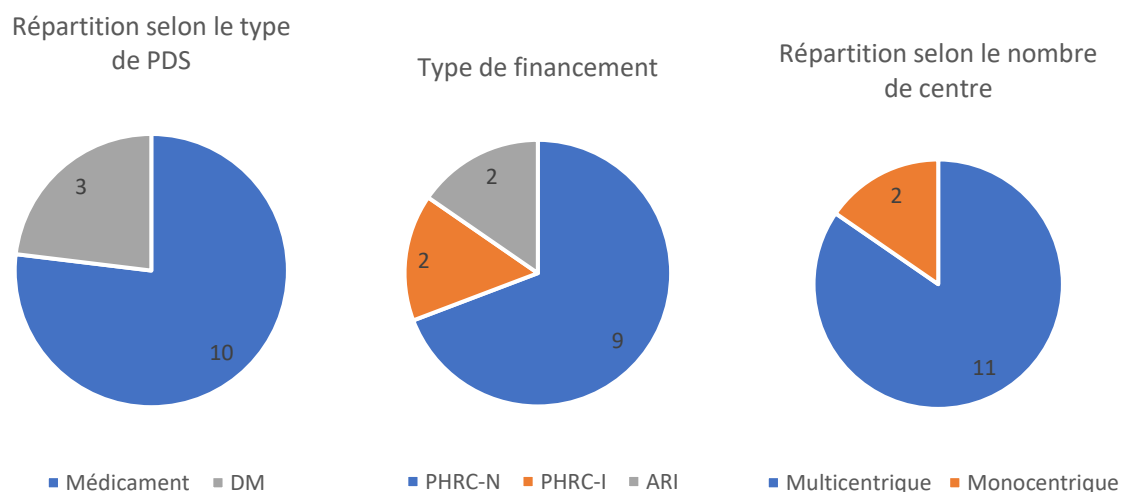


Figure 16 : Répartition des échantillons selon le type de PDS, de financement, nombre de centres

Produits de Santé

L'échantillon de l'étude présente un déséquilibre sur le type de produits de santé étudié. Ceci s'explique en partie par une participation de la PCEC plus importante à des études portant sur des médicaments que sur les dispositifs médicaux. Cela provient du fait qu'avant le décret Européen 2017/735, les études DM n'étaient pas soumises aux mêmes contraintes que les essais médicamenteux. Ainsi, l'augmentation du niveau de traçabilité demandé par les autorités compétentes a engendré une augmentation de la participation de la PCEC aux études DM. En 2023 à la PCEC, 14 études médicament sont en cours contre 8 études DM.

Nombre de patients prévus

L'échantillon permet l'étude d'une large variété de projets. Le nombre de patients attendus varie de 24 à 1200 (médiane=102) permettant d'évaluer l'impact du nombre de patients attendus sur le respect du budget.

Origine du financement

La majorité des essais de l'échantillon sont financés dans le cadre de PHRC nationaux. Comme décrit plus haut, selon les catégories d'AAP, les montants des financements sont différents. Les ARI, au budget contraint, sont les moins représentés. Afin de permettre la réalisation de ce type d'étude, il est convenu pour ce type de financement que les frais de gestion ne soient pas comptabilisés car en effet les ARI sont en général des études dites « pilotes » qui évaluent la faisabilité d'une recherche sur un petit nombre de patient dans un seul centre investigateur. Le budget alloué aux études est un paramètre clé à leur réalisation, orientant le plus souvent les investigateurs vers la catégorie PHRC surtout lors de l'implication de pds. La représentation de cette catégorie est en cohérence avec le nombre médian de patients identifié dans l'échantillon (n = 102).

Statut de l'étude

Il s'agit d'essais en fin de suivi pharmaceutique c'est-à-dire, en cours de clôture ou clôturés, pour lesquels les dépenses de la PCEC sont terminées. Ceci permet donc une analyse finale des données. Parmi eux, deux essais en arrêt prématuré ont été sélectionnés ; ces études n'ont pas atteint les inclusions prévues en voici les causes :

- Etude n°11 : Arrêt après l'analyse intermédiaire puisqu'aucun bénéfice n'a été montré après l'inclusion de 50 % des patients.
- Etude n°9 : Arrêt de fabrication du dispositif médical au cours de l'étude après l'inclusion de 51 % des patients.

Activités de la PCEC

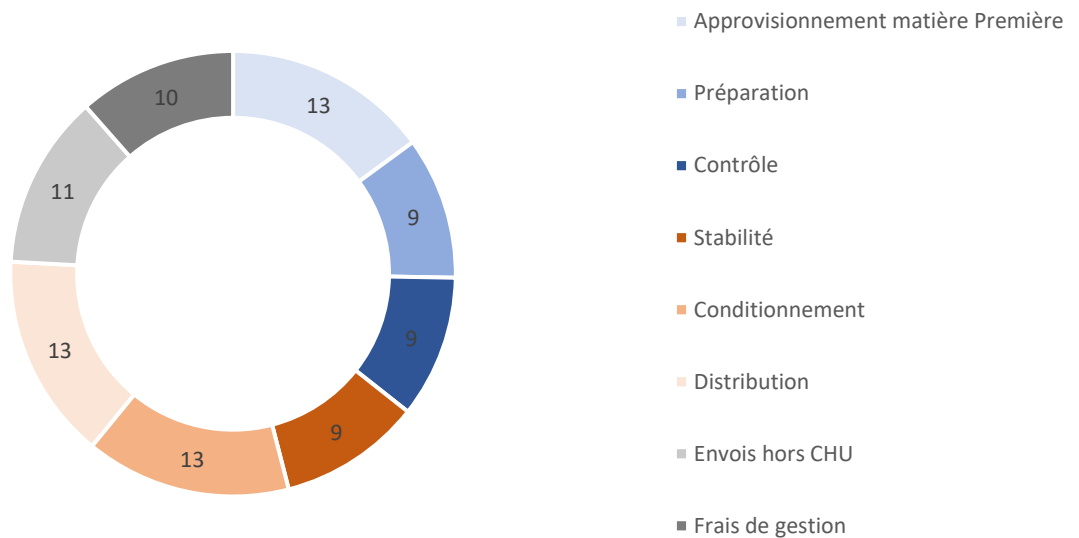


Figure 17 : Répartition des activités de la PCEC dans l'échantillon

L'échantillon compte 13 études et permet de représenter toutes les actions de la PCEC citées dans la partie 1. Les études avec le plus d'activités correspondent aux études médicaments impliquant leur préparation.

Cependant, dans certains cas, les effectifs présentés ci-dessus ne correspondent pas aux effectifs présents dans l'analyse des données (paragraphe 3).

En voici les causes :

- Matière première : 13 études ont impliqué un approvisionnement en PDS. Cependant seules 11 études sont présentes dans l'analyse. Les études 5 et 9 ont été exclues puisque le produit de santé a été fourni à titre gracieux. Elles sont représentées en NA dans le tableau de résultats.
- Préparation et contrôles : 9 études impliquaient dans le devis soumis des activités de préparation et de contrôles contre 8 analysées. L'étude n°11 a été retirée puisque le circuit du médicament a été modifié entre la soumission du devis et le début de l'étude. Au final, le médicament comparateur a été fourni à titre gracieux par le laboratoire, ainsi il n'y a plus eu besoin d'effectuer de préparations et contrôles analytiques associés.

- Envoi: les essais monocentriques n'ont pas de frais d'envois puisque les transports internes du CHU sont utilisés.

Par ailleurs, pour certains essais, l'ensemble des tâches réalisées ne figurent pas dans le devis pour plusieurs raisons :

- Devis ancien ne prenant pas forcément en compte certaines activités (Etude 10)
- Incompatibilité du budget global de l'étude avec le tarif du produit de santé à l'étude, imposant de supprimer les frais de gestion et de limiter la rémunération de la PCEC à l'achat du produit de santé (cas des ARI avec faible budget et coût du traitement important (Etude 13)).
- Devis détaillé de l'étude n°9 non disponible. Les frais ont été calculés sur la grille d'une étude similaire comprenant les mêmes actions et le même circuit.

Nombre de centres

Les essais multicentriques sont majoritaires par rapport aux essais monocentriques, afin de potentialiser les inclusions. C'est pour cela que les essais multicentriques sont largement représentés par rapport aux essais monocentriques. Ce constat est cohérent avec le nombre de patients médian (n=102) à inclure et les financements nationaux majoritaires. En effet, plus y il a de centres et plus le budget va être important.

2) Evènements récurrents observés

Prolongation de la période d'inclusion

La période d'inclusion des études de l'échantillon a été prolongée au moins une fois à l'exception de l'étude 11 arrêtée prématurément. La prolongation de la durée d'inclusion médiane des études était de **24 mois** soit deux ans.

Après exclusion des études en cours durant la première vague COVID qui a mis en arrêt la plupart des études en cours, la période d'inclusion est prolongée d'un facteur 1,75.

Modification du nombre de sujets nécessaires

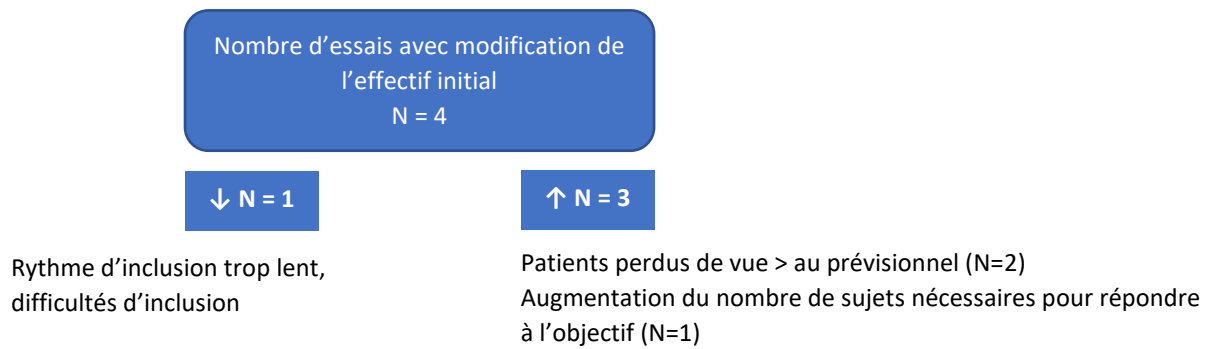


Figure 18 : Effectif et causes des modifications du nombre de patients

Quatre essais ont vu leur nombre de sujets nécessaires modifié dont un a vu son nombre diminuer. C'est le cas de l'étude n°2, dont le nombre de patients à inclure est passé de 60 à 20 du fait de grandes difficultés d'inclusion malgré 24 mois de prolongation.

Les trois autres essais ont vu leur nombre de patients nécessaires augmenter. Pour les deux premiers, le nombre de perdus de vue réel, supérieur au nombre prédit, est l'argument de la modification (patients sortis prématurément = 25% (étude n°7) et 8 % (étude n°3)). Ainsi, le nombre de patients a été augmenté pour répondre à l'objectif de puissance statistique. Pour le dernier essai (étude n°10), l'équipe méthodologique en cours d'étude a réévalué le calcul du nombre de sujets nécessaires (passant de 1300 patients à 1700).

Modification du nombre de centres

7 études sur les 11 concernées (hors études monocentriques) ont vu leur nombre de centres augmenter. Ces augmentations ont pour but principal d'augmenter le potentiel d'inclusions de l'étude. En moyenne, les centres ont été augmentés d'un facteur 1,125.

Par ailleurs, il a été estimé sur cet échantillon qu'en moyenne 20% des centres n'incluaient pas, suggérant le report d'inclusion sur les autres centres.

Objectifs d'inclusion

Sur les 13 essais sélectionnés seuls 5 ont inclus la totalité des patients.

% d'inclusion	< 50%	50%	> 85%	100%
Etudes	n°2 : 40 %*	n°9 : 51 % n°11 : 50 %	n°1 : 85 % n°4 : 88 % n°5 : 94 % n°8 : 95 % n°7 : 90 %**	n°3 n°6 n°10 n°12 n°13

Tableau 3 : Récapitulatif des pourcentages d'inclusion à la fin de la recherche par étude

*100% après MS réduisant l'objectif des patients à inclure ; **80 % après MS augmentant l'objectif des patients à inclure

A l'exception de l'étude n°2, les études ayant inclus au moins 50% de la cible ont obtenu au moins 75% du financement initialement prévu (cf figure 11, partie I).

B) Evaluation du respect des devis de la PCEC

Dans cette partie, nous évaluerons le respect du devis initial par rapport aux dépenses estimées de manière globale puis pour chaque section du devis (hors étude de stabilité et frais de gestion).

1) Résultats globaux

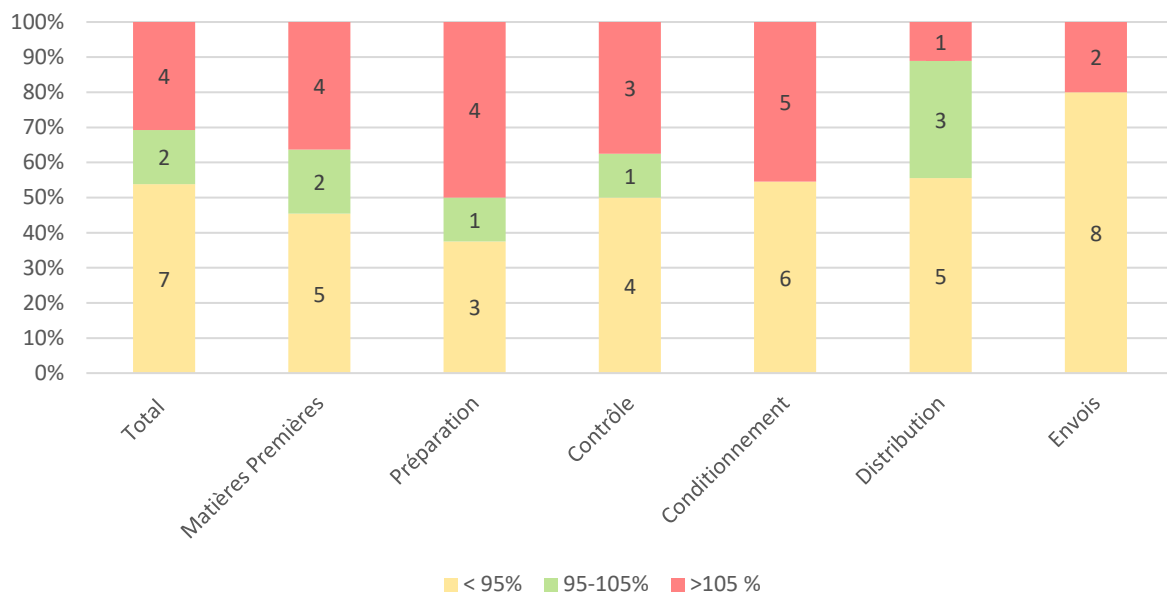


Figure 19 : Histogramme de répartition des dépenses totales et selon les différentes activités

On remarque sur la figure n°19 qu'il y a peu d'études pour lesquelles le budget dépensé se trouve dans l'intervalle 95-105%.

Cela signifie que pour les études avec des dépenses :

- > 105 % : l'ensemble des événements n'avaient pu être anticipés par les marges appliquées
- < 95 % : les marges ont permis de couvrir les événements ayant eu lieu et même plus que nécessaire

Il en ressort tout de même que certains postes semblent plus difficiles à prévoir que d'autres (envois et conditionnement) puisqu'aucune étude ne respecte le budget. Ceci sera étudié plus en détail dans la partie suivante.

2) Résultats par activité

a) Matières premières

La prévision de l'achat des matières premières est une étape critique dans l'élaboration du devis.

Certains coefficients ont été appliqués pour permettre de prédire les événements qui se produiront sur l'étude, ils sont représentés dans la colonne de gauche du tableau ci-dessous.

Etude	Marge (%)	Budget dépensé (%)	Commandes réalisées (%)
1	150%	16%	83%
2	115%	111%	130%
3	140%	76%	72-141%
4	140-145%	120%	160%
5	NA	NA	NA
6	140-150%*	76%	50-150%
7	NC	43%	NC
8	140%*	105%	140-150%
9	NA	NA	NA
10	125%	109%	116-127%
11	115%	125%	137%
12	0%	100%	100%
13	105%	93%	100-133%
Total		11	

■ < 95% ■ 95-105% ■ >105 %

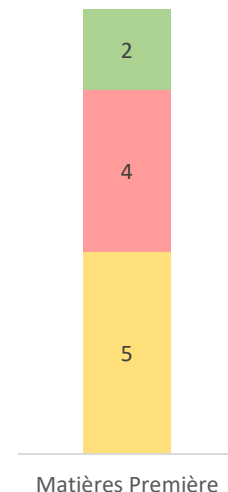


Tableau 4 : Tableau récapitulatif des dépenses par essais, marges appliquées, et pourcentages d'activités réalisées

Figure 20 : Répartition des dépenses de matières premières

D'après le tableau n°4, on observe que sur les 11 études sélectionnées, 8 études ont nécessité des commandes supplémentaires pour au moins une de leur matière première.

Cependant, on remarque que l'impact de ces commandes supplémentaires n'a pas été le même pour toutes les études. En effet :

- 3 études avec budget dépensé < 95%
- 4 études avec budget dépensé > 105%

* Marges déterminées a posteriori

Si on met en parallèle les marges des deux groupes :

	% du budget dépensé < 95%	% du budget dépensé > 105%
Marges identifiées %	140 % / 140-150%* / 105%	115% / 140-145% / 125 % / 115 %

Tableau 5 : Marges respectives des essais avec commandes >105% selon le budget dépensé

On remarque que dans certains cas la marge appliquée, même si peu importante, a permis de couvrir les dépenses mais pas pour toutes les études. Ainsi, comme décrit plus haut, la marge étant le facteur correctif qui permet de prévoir certains évènements, il est important de déterminer les causes de non-respect du budget que ce dernier soit en faveur ou en défaveur de la PCEC.

Pour rappel, compte tenu des données récupérées, il n'est pas possible de déterminer avec certitude les impacts des évènements.

Sont listés ci-dessous les principaux évènements ayant contribué au déséquilibre budgétaire (non exhaustif).

- **Impacts des matières premières :**

- **Péréemption courte** : la péréemption courte (< 6mois) de certains produits a entraîné jusqu'à 30% d'achat de matière première en plus. (Etude n°13)
- **Prix d'achat des matières premières** : comme on peut l'observer dans le tableau 5, il y a des variations des pourcentages de commandes de 50% à 150% par rapport au prévisionnel. L'impact des dépenses sur le budget n'est pas la même s'il s'agit de produits onéreux ou peu onéreux. Par exemple, dans l'étude n°13, une des matières premières a été commandée près de 30% de plus que prévu ; son prix d'achat étant 10 fois inférieur à l'autre produit cela n'a pas eu d'impact. Le facteur « prix modéré » a permis de financer ce dépassement.
- **Arrêt de production de la matière première par le laboratoire** : dans le cadre de l'étude 9, le laboratoire a cessé de fabriquer le DM à l'étude mettant un terme à l'étude.
- **Durée du marché au CHU** : en raison du délai entre la réalisation du devis et la mise en œuvre du projet, pour les médicaments achetés via le CHU, la durée du marché peut avoir un impact sur le prix de la matière première, en effet

changement de fournisseur du produit peut avoir un impact sur le coût d'achat initialement prévu.

- **Impacts des centres :**

- **Nombre de centres** : les études monocentriques font partie des études qui ont respecté le budget.
- **Différentiel d'inclusion** : les centres n'incluent pas tous à la même vitesse ou le même nombre de patients. Cependant, lorsque les stocks sont envoyés en amont des inclusions (*i.e.* stock tampon), et que les centres n'incluent pas ou trop peu, ce stock périmé et leur réapprovisionnement est organisé. Cela peut avoir un impact important sur les commandes de matières premières.

- **Impact de la durée de l'étude** : la prolongation de l'étude est un fait inévitable puisque toutes les études ont été prolongées. L'objectif de la prolongation est de permettre d'inclure tous les patients prévus. Cette prolongation va impacter toutes les activités décrites plus haut et cela va impacter selon la méthodologie de l'étude plus ou moins les autres postes de dépenses.

- **Inclusions :**

- **Inclusions non terminées** : dans cet échantillon, la moitié des études n'ayant pas inclus tous les patients prévus n'ont pas respecté le budget
- **Augmentation du nombre d'inclusions** : Etude 10, la marge a permis de prendre en compte une partie des dépenses supplémentaires non prévues suite à l'augmentation de 31% des patients.
- **Diminution du nombre de patients** : il arrive que les difficultés d'inclusions soient telles que finalement le nombre de sujets nécessaires soit réévalué à la baisse. Dans le cas de l'étude n°2, le nombre de patients a été diminué d'environ un tiers. Malgré une marge de 15%, la prolongation de l'étude et la rétention de stock sur un centre n'ayant pas inclus ont engendré de nombreux réapprovisionnements et donc un surcoût de matière première.

- **Modification du schéma de prise** : Dans le cas de l'étude n°7, le schéma posologique et la durée du traitement des patients a été modifié en cours d'étude, cependant dans ce cas précis, les marges appliquées ont permis de prendre en compte cet événement.

- **Type de financement** : Pour les PHRC-I, le montant total est inférieur aux essais issus des PHRC-N. Les marges appliquées pourront donc être inférieures comme pour l'étude 2 surtout si le budget total de l'essai est important.

L'évaluation des coûts de matières premières est une partie du devis qui doit être particulièrement bien évaluée puisque la quasi-totalité des événements survenant au cours des études auront un impact direct ou indirect sur les achats de matières premières. Cette partie doit être particulièrement soignée dans son évaluation.

Il est difficile de dégager des facteurs de risques plus importants que d'autres. En effet, toutes les causes n'ont pas le même impact selon le design de l'étude et le cumul d'évènements peut entraîner un dépassement du budget. Ces causes peuvent se compenser entre elles selon les cas de figure ou se cumuler.

b) Préparations et contrôles

Cette section concerne les essais nécessitant la préparation du médicament expérimental et/ou son placebo. La préparation et les contrôles étant intrinsèquement liés, puisqu'ils se font suite, ont été analysés ensemble.

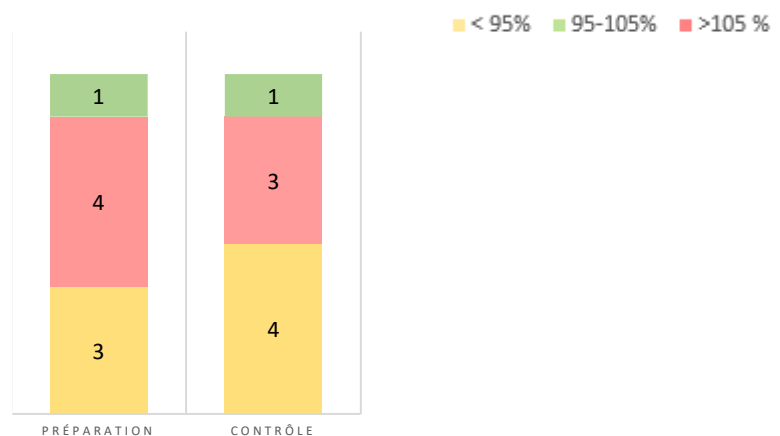


Figure 21: Répartition des dépenses de préparation et de contrôles

Etudes	Préparations			Contrôles		
	Marge (%)	Budget dépensé (%)	Commandes réalisées (%)	Marge (%)	Budget dépensé (%)	Commandes réalisées (%)
1	0%	84%	80%	0%*	102%	100%
2	10%	116%	110-132%	120%*	90%	30%
3	125%	90%	110-123%	125%	84%	110%
4	125%	140%	160%	125%	140%	160%
5	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6	0%	129%	120-125%	0%	118%	120-125%
7	125%	80%	100-103%	NC	55%	100-103%
8	0%	150%	118-142%	0%	156%	118-142%
9	NA	NA	NA	NA	NA	NA
10	125%	96%	120%	125%	96%	120%
11	NC	100% (exclue)	0	NC	100%	0
12	NA	NA	NA	NA	NA	NA
13	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Total		8			8	

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des dépenses, des marges et activités de préparation et de contrôle

D'après le tableau n°6, on observe que sur les 8 études sélectionnées, 6 études ont nécessité des préparations supplémentaires et 5 études ont également nécessité des contrôles supplémentaires.

Cependant l'impact, n'a pas été le même pour toutes les études.

	Nombres d'études avec dépenses	
	< 95%	105% >
Préparations	1	4
Contrôles	1	3

Tableau 7 : Impact de l'augmentation des préparations et contrôles sur les budgets

On remarque que l'augmentation des préparations et des contrôles a eu un impact assez important sur les dépenses associées. On remarque aussi que les marges appliquées sont moins importantes que dans les matières premières voire parfois aucune marge directe n'a été identifiée.

Les facteurs qui vont influencer les activités de préparations et de contrôles sont sensiblement les mêmes que dans la partie matière première.

- **Impact des matières premières :**

- **Stabilité des produits.** En cas de prolongation de l'étude, il peut être nécessaire de réévaluer la stabilité des produits en stock pour éviter une nouvelle commande. Ces augmentations de la durée de stabilité doivent être évaluées et validées. Elles sont facturées et peuvent engendrer des coûts supplémentaires comme pour l'étude n°7 (prestation sous-traitée). Ce coût d'augmentation de la stabilité n'a pas été anticipé car rendu nécessaire par la prolongation de la durée de l'étude.
- **Durée de péremption :** les préparations ont des durées de stabilité moins importantes que les matières premières dont elles dérivent. Ainsi, selon le schéma de l'étude, les inclusions et les stocks tampons cela peut avoir des conséquences sur les coûts. Le changement de marché du fournisseur de matière première peut être aussi impactant dans ce cadre, d'un fournisseur à l'autre la durée de péremption n'est pas forcément la même.

- **Impacts des centres :**

- **Nombre de centres :** Les études présentant un nombre de centres important et une stratégie d'approvisionnement avec mise en place de stock tampon (délai entre inclusion et démarrage du traitement court) mobilisera un nombre de lots de préparation important avec une gestion des péremption critique en cas de rythme d'inclusions irrégulier.
- **Différentiel d'inclusion :** même raisonnement que pour les matières premières
- **Durée de l'étude :** même raisonnement que pour les matières premières
- **Inclusions :** même raisonnement que pour les matières premières
- **Modification du processus de fabrication :** entre le moment où est réalisé le devis et le moment où démarre l'étude, certains circuits peuvent être modifiés.
 - Par exemple, il se peut que le produit ne soit finalement plus fabriqué mais fourni ou que le processus de fabrication ne soit pas le même (simplifié ou complexifié). Les coûts de préparation et en suivant les coûts des contrôles seront directement impactés. L'étude 2 prévoyait deux fois plus de contrôles que finalement réalisés.
 - Obtention du médicament à titre gracieux : Etude n°11, le médicament de l'étude était initialement prévu à la fabrication par la PCEC. Les coûts de

matière première, de préparation et de contrôles ont dans ce cas servi à compenser des envois non prévus. (cf partie e)

- **Echantillothèque** : l'échantillothèque représente entre 10 et 15 % de la production. Il n'est donc pas négligeable de prendre en compte ce point surtout lorsque le nombre de préparations est important.
- **Caractéristique de l'étude** : Si le dosage du principe actif dans le produit fini dépend du poids de données démographiques et/ou de la réponse thérapeutique (exemple : âge/poids du patient, titration selon tolérance etc.), il ne sera pas possible de prédire le nombre de contrôles du produit fini à réaliser dans le cadre de l'étude. L'estimation sera le plus souvent réalisée dans l'hypothèse d'un niveau de contrôle maximal.

Il est difficile de dégager des facteurs de risques plus importants que d'autres. En effet, toutes les causes n'ont pas le même impact selon le design de l'étude et le cumul d'évènements peut entraîner un dépassement du budget.

Le niveau de contrôle est souvent complexe à anticiper. La Pharmacopée Européenne prévoit le type de contrôle à réaliser selon le produit fini (uniformité de masse et/ou de teneur). Ces éléments ne seront pas précisés ici, mais potentiellement pour les études avec plusieurs dosages de principes actifs, un ou plusieurs types de contrôles pourront être réalisés.

c) Conditionnement

Etudes	Marge (%)	Budget dépensé (%)	Conditionnements réalisés (%)
1	NC	53%	80%
2	110%	73%	65%
3	140%	86%	10%
4	125%	139%	173%
5	140%	37%	50%
6	140%*	120%	167%
7	NC	157%	150%
8	NC	84%	80-150%
9	ND	ND	ND
10	125%	126%	143%
11	0%	90%	0-500%
12	NA	NA	NA
13	0%	125%	120%
Total		11	

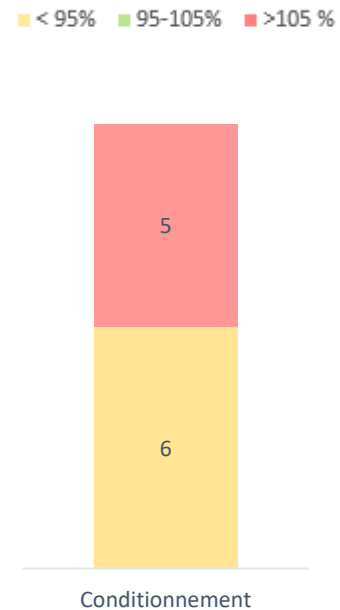


Tableau 8 : Tableau récapitulatif des dépenses, des marges et activités de conditionnement

Figure 22: Répartition des dépenses de conditionnement

Il semblerait d'après les résultats présentés ci-dessus que les frais de conditionnement soient difficilement estimables au moment de l'élaboration du devis initial. En effet, aucun des devis réalisés n'a respecté le budget de $\pm 5\%$. De plus, les écarts entre les valeurs est assez important allant de 37% à 157%.

Les facteurs impactant identifiés sont les suivantes :

- **Modification du nombre de conditionnement :**
 - o Augmentation du nombre de conditionnement : par exemple une modification des paliers. Une modification du nombre de visite des patients et donc de la dispensation des traitements sans possibilité d'anticipation des envois (dose dépendant du poids à la visite par exemple)
 - o Diminution du nombre de conditionnement : réévaluation du nombre d'unités par conditionnement
- Comme pour les autres activités, l'écart budgétaire est d'autant plus favorisé par les **stocks tampons, les prolongations de la durée de l'étude et l'augmentation du nombre de centres.**

Les résultats montrent un certain nombre de modifications dans le nombre de conditionnements. En cas de diminution, cela peut être en faveur de la PCEC mais en cas d'augmentation cela peut impacter de manière importante le budget. Il est assez compliqué de proposer une marge. Cependant, ces résultats doivent servir à appuyer le fait que ce poste doit être prudemment évalué lors de l'élaboration du devis et fera d'autant plus appel à l'expertise du pharmacien.

d) Distribution

Etude	Marge (%)	Budget dépensé (%)	Distribution réalisées (%)
1	135%	38%	108%
2	0%	72%	60%
3	125%	98%	103%
4	125%	112%	130%
5	130%	62%	58%
6	125%*	104%	130%
7	NC	76%	80%
8	150%*	105%	150%
9	ND	ND	ND
10	NA	NA	NA
11	0%	38%	ND
12	NA	NA	NA
13	NA	NA	NA
Total		9	

■ < 95% ■ 95-105% ■ >105 %

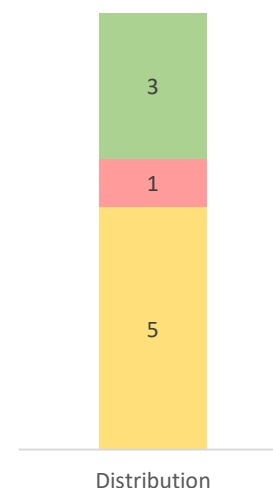


Tableau 9 : Tableau récapitulatif des dépenses, des marges et activités de distribution

En ce qui concerne la distribution, les estimations de la PCEC sont rarement déficitaires.

La distribution est l'étape de préparation des colis. Ainsi, ce qui va impacter cette étape sera surtout les **stocks tampons, les péremptions, et les modifications des schémas d'envoi aux patients (idem que pour les conditionnements).**

e) Envois

Etude	Marge (%)	Budget dépensé (%)	Envois réalisés (%)
1	NC	41%	80%
2	110%	24%	27%
3	140%	53%	65%
4	125%	53%	28%
5	125%	37%	55%
6	NC	165%	68%
7	110%	61%	73%
8	NC	111%	80%
9	ND	ND	ND
10	125%	39%	60%
11	NC	34%	5%
12	NA	NA	NA
13	NA	NA	NA
Total		10	

■ < 95% ■ 95-105% ■ >105 %

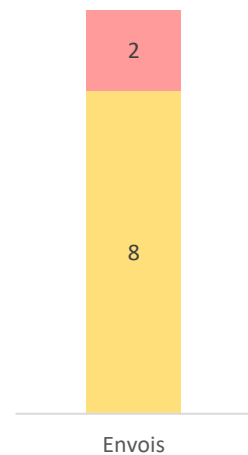


Tableau 10 : Tableau récapitulatif des dépenses, des marges et activités d'envois

Figure 23 : Répartition des dépenses des envois

D'après les résultats présentés ci-dessus, les devis sont excédentaires pour la majorité des études et il n'y a jamais eu dans cet échantillon d'envois réalisés en plus. Cependant, deux essais n'ont tout de même pas respecté le budget.

Causes impactant le devis des transports :

- **Modification du nombre d'envois par patient** : Essai n°6 : Le budget a été dépassé d'environ 60%. La cause de ce dépassement est que le devis prévoyait un envoi par patient et non pas 3 comme ce fût le cas en pratique. Par ailleurs, cet essai comptait 15 centres donc un nombre d'envois vers l'extérieur important. Bien que le centre Toulouse ait été le centre le plus actif, (réalisant 15 % des inclusions), cela n'a pas compensé le coût des envois supplémentaires. Par ailleurs, il y a eu un nombre important de patients sortis d'étude (49). Une partie des sortis d'étude ont été remplacés (15) contribuant à l'augmentation du budget.

- **Localisation des centres :**

- étude n°11. Centres DOM-TOM non prévus initialement engendrant un surcoût de plus de 1000 euros par envoi. Etude excédentaire sur les volets de la production et des contrôles permettant de compenser ces supplémentaires puisque non seulement le transport était plus cher mais il a nécessité en plus l'achat de sonde de température.
- Pour les 8 études ayant un excédent de budget, ci-dessous le tableau permettant de mettre en parallèle les dépenses et les % d'inclusion entre Toulouse et le reste des centres ;

Etudes	Total des inclusions	Inclusion centre Toulouse (position)	% d'inclusion pour le centre de Toulouse
1	53	11 (2 ^{ème})	20 %
2	25	25 (1 ^{er})	100 %
3	217	49 (1 ^{er})	23 %
4	21	21 (1 ^{er})	100 %
5	101	30 (1 ^{er})	30%
7	67	21 (1 ^{er})	31 %
10	1700	720 (1 ^{er})	42 %
11	394	59 (2 ^{ème})	15 %

Tableau 11 : Répartition des inclusions pour le centre de Toulouse

On remarque sur les résultats précédents que le centre de coordonnateur est souvent le premier centre en potentiel d'inclusion. Il inclut entre 15% et 100% des patients. Ceci a donc un impact direct sur le budget des transports.

- **Type de transporteur** : les coûts des transporteurs varient selon leurs prestations il est donc important de bien prévoir les frais de transport.
- **Stock tampon** : ce paramètre est influencé par deux facteurs : la péremption du stock, le rythme d'inclusion des centres. Les frais d'envoi seront corrélés à ces éléments.
- **Prolongation de l'étude et gestion des péremptions dans les centres**

La ligne des transports est difficile à anticiper puisque comme déjà cité plus haut, les inclusions n'ont jamais le rythme attendu et il est difficile de prévoir avec précision quel centre va inclure en majorité. Cependant, on pense que la motivation du CHU de Toulouse permet de compenser si nécessaire les envois non prévus.

C) Pour une meilleure anticipation des évènements/ Optimisation du devis

Dans ce projet, au vu de la nature très hétérogène des données initiales, une analyse statistique stricte n'est pas possible. Cependant, ce travail a permis de réaliser un état des lieux des risques associés aux écarts par rapport au budget théorique réalisé *a priori*.

Le risque principal retenu pour influencer le budget est le cumul d'évènements ayant un impact sur le circuit du produit de santé expérimental. Afin de tirer profit de ce travail et d'aider à l'avenir dans l'anticipation des évènements, un document d'aide à la rédaction des devis est proposé et sera inclus dans la trame du devis.

Catégorie	Points d'attention
Schéma de l'étude	<input type="checkbox"/> Mono/multicentrique <ul style="list-style-type: none"> - Nombre de centres - Localisation des centres (<i>métropole, DOM-TOM, Europe</i>) <input type="checkbox"/> Patients : <ul style="list-style-type: none"> - Nombre - File active de patients potentiels conséquente ou non (pathologie rare ou pas) Design : <input type="checkbox"/> <ul style="list-style-type: none"> - Médicament versus placebo - Médicament versus traitement de référence - DM
Matières premières	<input type="checkbox"/> DM/Médicament (Matières premières ou médicaments) <input type="checkbox"/> Achat : <ul style="list-style-type: none"> - Marché existant/durée du marché/évolution du prix sur les dernières années - Prix du médicament → coût, commande, circuit, stock tampon Fourni par industriel : <input type="checkbox"/> <ul style="list-style-type: none"> - A titre gracieux - Durée du contrat : Sur toute la durée de l'étude, sur la quantité de matières nécessaires Conservation : <input type="checkbox"/> <ul style="list-style-type: none"> - Modalités de conservation particulières → gestion des excursions de température sur centres - Durée → Stabilité <ul style="list-style-type: none"> o Courte → risque de réapprovisionnement régulier surtout si stock tampon (fractionnement des commandes) o Longue → > durée de l'étude DM : marquage CE ou non <input type="checkbox"/> <ul style="list-style-type: none"> - produit commercialisé ou non ou fait sur mesure - ancillaires nécessaires à prévoir - délai d'approvisionnement
Préparation	<input type="checkbox"/> Echantillothèque <input type="checkbox"/> Type de préparation : durée, complexité <input type="checkbox"/> Nombre de préparations à réaliser Prendre en compte des non conformités
Contrôles	<input type="checkbox"/> Doses fixes ou doses variables <input type="checkbox"/> Nécessité de techniques particulières <ul style="list-style-type: none"> - Méthode de dosage connue - Réalisable sur place <input type="checkbox"/> Matériel spécifique (machines/réactifs)
Conditionnement	<input type="checkbox"/> Type de conditionnement (pot/blister/sachet...) → prise en compte des contenants <input type="checkbox"/> Nécessité de matériel particulier
Distribution	<input type="checkbox"/> Nombre de visites par patient <input type="checkbox"/> Délais d'approvisionnement <input type="checkbox"/> Stock tampon
Envois	<input type="checkbox"/> Température <ul style="list-style-type: none"> - Suivi contrôlé - Stabilité en cas d'excursion de température (demander au laboratoire) <u>A relier aux centres et aux localisations</u>

Tableau 12 : Fiche d'aide à la rédaction des devis

Discussion

Ce travail a permis de fournir un premier état des lieux des dépenses réalisées par les activités de la PCEC. Ainsi, dans l'ensemble la PCEC ne semble pas être un poste globalement déficitaire. Cependant, tous les événements ne sont pas anticipés par les devis réalisés selon les cas. On distingue des événements prévisibles et des événements imprévisibles. Parmi les événements prévisibles, on retrouve l'augmentation de la durée de la période d'inclusion et l'augmentation du nombre de centres. Ces deux éléments auront un impact sur tout le circuit de la PCEC. Les événements imprévisibles sont les événements rares tel que l'arrêt de commercialisation du produit de santé, l'augmentation de 31% du nombre de patients.

L'attention est portée ici sur la structure d'appui PCEC, mais ce type d'événements aura également des conséquences sur d'autres acteurs de l'essai impactant le budget global de la recherche. Par exemple, lors d'une prolongation, les surcoûts des centres associés et de la pharmacie seront donc augmentés. Ainsi, lorsque la PCEC est excédentaire, cela peut permettre à d'autres postes qui n'ont peut-être pas prévu ces événements d'être financés. De la même façon, lorsque la PCEC est déficitaire, d'autres lignes du budget global peuvent permettre de compenser.

Bien que certaines marges semblent ressortir pour une réalisation optimale du devis, l'expertise et l'intuition du pharmacien restent indispensables pour la réalisation des devis. Le pharmacien se basera toujours sur son expérience et sur les problématiques rencontrées pour améliorer la qualité de ses devis pour une meilleure prise en charge des événements prévisibles et imprévisibles à moindre coût. En effet, le but n'est pas de proposer un devis avec de grandes marges qui pourrait permettre de prévoir tous les événements. Le but est de fournir un devis au juste prix pour que l'étude puisse obtenir un financement. Cependant, certains coûts demeurent incompressibles comme par exemple les matières premières et les envois.

Cette analyse s'intéresse au respect du budget de la PCEC en regard des inclusions réellement réalisées. Un certain nombre d'études (61%) n'ont pas atteint 100% des inclusions. Une projection à 100% d'inclusion montre (annexe 7) que la tendance au déséquilibre budgétaire global n'est pas franche, puisque les effectifs de chaque catégorie sont similaires.

Le critère de jugement du respect du devis avec une cible à 5% est une cible stricte. Ce type d'étude n'a pas été retrouvée dans la littérature et la définition de la cible est donc arbitraire, basée sur nos habitudes d'analyses statistiques. Cette cible de 5% correspond à une valeur médiane de 3725 € (par rapport au budget médian de la PCEC de l'échantillon 74 500€).

L'échantillon n'étudie que des études ayant été financées dans le cadre des AAP nationaux, régionaux, ou locaux. Cependant, par extension, la réalisation des devis suit toujours la même méthodologie quel que soit le financeur. Ces résultats s'appliqueront donc à tout devis réalisé, à la différence près que certains financeurs pourraient permettre avoir une enveloppe plus large que la DGOS et ainsi une plus grande souplesse dans la réalisation du devis.

Ce projet présente certaines limites. L'analyse n'a pas permis de dégager une trame prête à l'emploi avec des marges définies par activité. En cause, (i) l'échantillon de petite taille (n=13 études) issu de projets réalisés par différentes personnes, (ii) la trame évolutive au fil des projets, (iii) le choix des marges appliquées pas toujours explicite dans les devis les plus anciens, (iv) le recueil non exhaustif des évènements. Ces données ont rendu l'analyse *a posteriori* parfois délicate.

L'échantillon fait ressortir peu d'études DM. Dans l'analyse, nous considérons que les études DM sont comparables à des études médicaments sans préparation. Avec l'augmentation des études DM en lien avec le règlement européen, il pourra être intéressant de reproduire l'analyse.

L'analyse ne prend pas en compte les frais de gestion et les frais relatifs aux études de stabilité. Il n'a pas été possible d'estimer ces frais qui sont difficilement quantifiables puisqu'ils relèvent quasi exclusivement de temps RH et qu'aucun indicateur d'activité les ont tracés formellement. Or, on peut considérer au moins pour les frais de gestion qu'ils sont impactés directement par les prolongations d'étude et d'autres évènements comme les stocks tampons et la gestion des péremptions par exemple.

Ce travail fournit un état des lieux intéressant et pointe le respect du budget de la PCEC en moyenne. Cependant, des paramètres RH n'ayant pas pu être estimés *a posteriori*, il est difficile de statuer réellement sur le respect du devis. Par exemple pour les frais de gestion, bien que ceux-ci prennent en comprenant une marge d'anticipation, il est aisé de penser que les multiples prolongations, les modifications substantielles des essais ou augmentation des

centres peuvent avoir un impact significatif sur ce temps RH. Par analogie, pour l'étude de stabilité qui est facturée via un forfait, il est difficile de savoir si le temps prévu a été respecté ou s'il a été majoré.

Afin de compléter ce travail et dans un objectif d'amélioration continue de l'outil, il pourrait être intéressant pour quelques essais à venir de recenser, par des feuilles de comptabilités horaires hebdomadaires, le temps de gestion associé à l'essai. Ainsi chaque semaine, un temps serait attribué aux missions de gestion prédéfinies dans le devis et il pourra être intéressant à la fin de l'essai de comparer les frais réels aux frais estimés en fonction des différentes étapes. (Annexe n°8)

Un travail sur le temps réel de la mise en place d'une étude de stabilité pourra aussi permettre de mieux évaluer le coût réel de cette étape.

Pour les durées des actes de préparation, contrôles et conditionnement, étant donné qu'il s'agit d'actions déjà tracées dans le tableur de suivi global de l'activité, il pourrait être intéressant d'y ajouter la durée effective des actes de préparations et de contrôles.

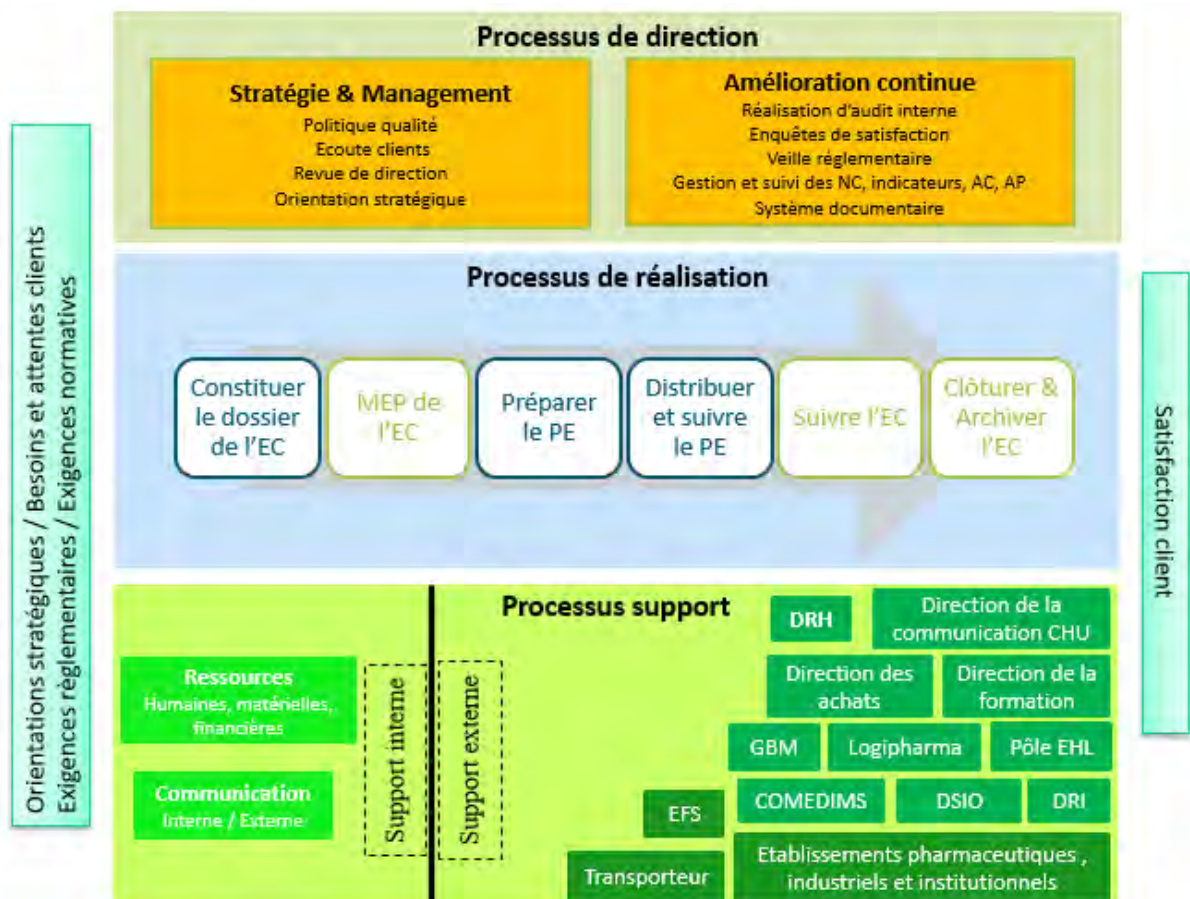
Dans le cadre de la démarche de cette thèse, un changement des pratiques au sein de la PCEC est en cours, avec le suivi proactif des budgets de la PCEC ainsi que le suivi des événements et de leur impact organisationnel et financier afin de nourrir le tableau proposé dans la partie C. Ce type d'analyse sera formalisé par une Analyse des Modes de Défaillance de leurs Effets et de leurs Criticité (AMDEC) qui hiérarchise les modes de défaillance selon 3 critères : leur probabilité d'apparition, leur gravité et leur moyen de détection pour prioriser les actions à mettre en place. Cette structuration pourra contribuer *in fine* à l'harmonisation des marges appliquées en fonction des lignes budgétaires.

Conclusion

La France est le pays européen réalisant le plus de recherche clinique académique. Le CHU de Toulouse est un hôpital très engagé dans la recherche qui s'est organisé pour la favoriser, la valoriser et la rendre accessible à toute personne souhaitant porter un projet. Dans le cadre de la démarche ISO 9001, il était important de faire un état des lieux des dépenses de la PCEC pour avoir un premier aperçu de la performance des devis émis. Ce travail était aussi porté par les nombreux événements non prévus observés par l'équipe de la PCEC au cours de la vie des essais cliniques. La question qui se posait était de savoir si les devis avaient anticipé ces événements via les marges appliquées. Et de plus, cet état des lieux avait pour but *in-fine*, amélioration de l'outil qui sert à réaliser les devis. Malgré les limites observées, ce travail a permis de conclure que la PCEC n'était pas souvent déficitaire dans son activité et que les devis émis permettaient souvent de prendre en compte certains événements. Nous pouvons remarquer que chaque événement, même les plus récurrents, n'avait pas le même impact selon les circuits du PDS établi, la marge, et le cumul des événements. Ainsi, à été établi de ces observations, une liste de point d'attention à prendre en compte pour l'émission des prochains devis. Cette liste sera ajoutée dans l'outil pour que tous les pharmaciens qui réaliseront des devis dans le futur prennent en compte les mêmes événements et puissent au final un jour peut être appliquer les mêmes marges.

Annexes :

Annexe n°1 : Processus de réalisation applicables à la PCEC du CHU de Toulouse



Annexe n°2 : Déroulement d'un essai clinique au CHU de Toulouse



DRI - USMR - UEME Pour certains essais, le promoteur peut déléguer des missions de promotion, que l'on retrouve dans la partie supérieure, à des structures d'appui sur des projets gérés en partenariat via conventions.

Annexe n°3 : Récapitulatif du déroulement d'un essai et actions de la PCEC

	Lettre d'intention Dépôt de l'AAP	LI acceptée	Financements obtenus Dépôt aux autorités compétentes	Dossier Final Accepté	Essai en cours	Fin d'étude	Clôture
Statut	Description sommaire du projet (3 à 5 pages) Devis approximatif	Rédaction protocole Dépôt n°2 (60 pages) Devis final	Dossier complet envoyé pour soumissions réglementaire	Préparation de la MEP	Etude ouverte dans X % de centres (Toulouse en 1 ^{er})	Terminée Fin de suivi DVDP	Etude terminée
Définition	Nombres de centres Nombres de patients Produits expérimentaux Objectifs Typologie Patient à inclure	Fixation du projet Nombre de centres Nombre de patients	Protocole Liste de randomisation initiale	Préparation de l'ouverture des centres	Suivi de l'essai Monitoring Récupération des documents valides Suivi du % inclusions réelles/théoriques	Monitoring final	Bilan final de l'étude Publication des résultats
Interlocuteurs	Monteurs DRI Service investigateur ARC Chefs de projets	CP ARC investigateur CP moniteur Méthodologiste Investigateur et autres structures d'appuis	Méthodologistes ARC DRI	ARC DRI PUI ARC investigateurs	PPH et PH PUI ARC Moniteur	ARC moniteurs Statisticiens Méthodologistes	DRI
Missions PCEC	Devis initial approximatif arrondi Coût médicaments Frais de gestion Estimation des coûts Aveugle ou non Avec ou sans préparation → Elaboration de la <u>fiche de faisabilité</u>	Devis finalisé Rédaction circuit pharmaceutique Circuit approvisionnement Vérifie méthode de dosage Faisabilité de la préparation Rédaction DME	Mise au point méthode de dosage Rédaction des documents de l'étude (ci-dessous) Faisabilité de la préparation Fabrication des « protokits »	Rédaction diaporama de mise en place Envois des documents aux ARC Participation à la MEP	Commande Préparation Dosages Envois Distribution aux PUI Gestion des péreptions Ecart de température Préparation des kits Mise en Insu Monitoring PCEC	Autorisation de destruction Gestion des retours Levée d'aveugle	Correction des écarts résiduels, rédaction des dernières note to file Archivage du dossier

Liste des documents : Devis, DME, Etiquettes, Circuits PUI et PCEC, BE/AR traitement, Fiche de comptabilité nominative d'un EC sans préparation, Fiche de comptabilité globale d'un EC sans préparation (traitements non numérotés), Fiche de comptabilité globale d'un EC sans préparation (traitements numérotés), Fiche de comptabilité globale (traitements non numérotés) pour un EC avec préparation, Fiche de comptabilité globale (traitements numérotés) pour un EC avec préparation, Fiche de comptabilité nominative pour un EC avec préparation, Certificat de destruction PCEC, Certificat de destruction PUI, Certificat de libération de lot, Lettre de levée d'insu, Fiche de retour des traitements, Certificat de mise en quarantaine, Ordonnance, Fiche de mise en insu, Fiche de réétiquetage, Fiche de suivi d'un PE, Fiche de traçabilité du produit expérimental mis en dépôt et utilisé dans le service, Rédaction demande de distribution

Annexe n°4 : Trame devis vierge harmonisé (2/2)

Stabilité

Achat réactifs et consommables (estimation €)

Total

Temps passé	temps (h)	Manipulateur	Coût horaire	coût total
Mise au point (3 semaines à mi-)	60	Pharmacien Hospital	66,33	
Validation (7 demi-journées)	20	Pharmacien Hospital	66,33	
TOTAL				0 €

Contrôles

Total

Opérations	durée pour un lot	Nb de lots à contrôler	Manipulateur	Coût horaire	Coût total	Coût corrigé	Nb de lots réalisés	Coût réel dépensé
Uniformité de m	0,2	0	Pharmacien Hospital	66,33	0	0		
TOTAL					0	0		

Conditionnement

Nb d'étiquettes

Total

Nb d'étiquettes sur une

Nb de planches d'étiquettes #DIV/0!

Etiquetage

Nb de planches	Durée pour une planche (h)	Manipulateur	Coût horaire	Coût total	Coût corrigé	Nb d'étiquetage réalisés	Coût réel dépensé
	0,25	Pharmacien	66,33				

Conditionnement

Traitement	Nb Total de conditionnement	Durée de cdt	Manip	Coût horaire	Coût total	Coût corrigé	Nb de conditionnement réalisés	Coût réel dépensé
	0		Préparateur	27,48	0,00	0,00		
	0		Préparateur	27,48	0,00	0,00		
	0		Préparateur	27,48	0,00	0,00		
					0,00	0,00		

Distribution

Total

Préparation des colis

Nb de dispensation par patient	Nb total de dispensation	Forfait		Coût total	Coût corrigé	Nb de colis préparé	Coût réel dépensé
		temps (hr)	ût horaire préparateur				
	0	0,25	27,48	0	0		

Envoi

Total

Envoi et suivi

Nb d'envoi par patient	Nb total d'envoi	Forfait envoi (prix du colis + prix préparateur)	Coût total	Coût corrigé	Nb de colis préparé	Coût réel dépensé
			0	0		

Gestion

Total

Annexe n°5 : Tableau récapitulatif des évènements observés sur l'échantillon

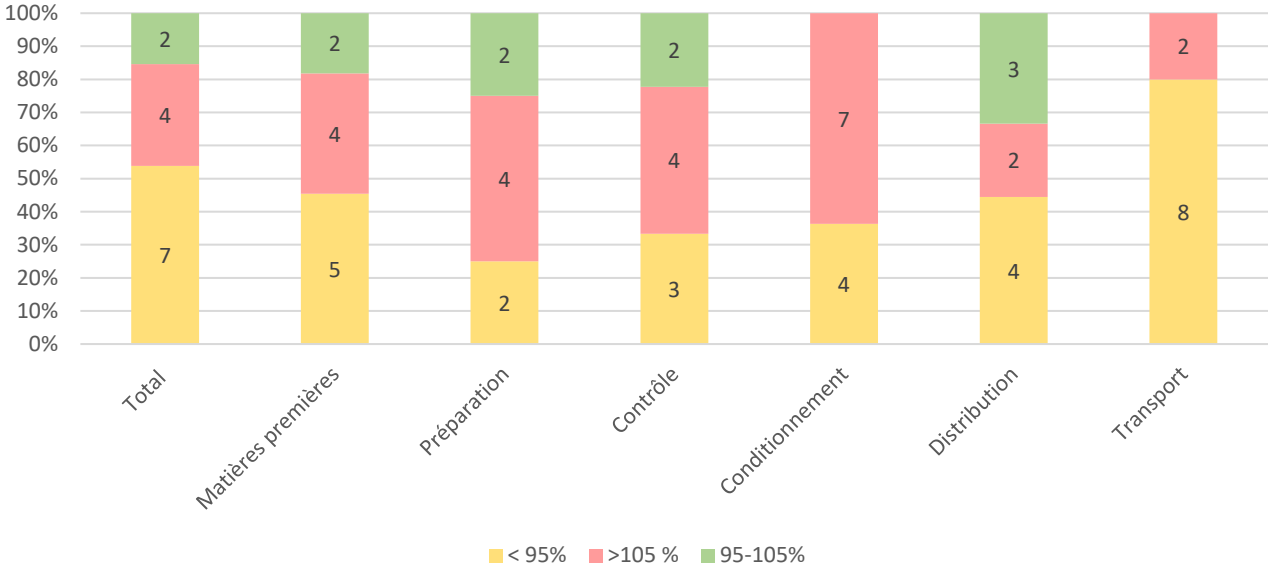
	Evènements	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Total
PDS	Différentiel important entre les prix des matières premières			x							x			x	3
	Péréemption courte d'un des produits													x	1
	Stock tampons		x		x	x			x		x	x			6
	Produit avec conservation particulière								x						1
	Arrêt de commercialisation du PDS à l'étude									x					1
	Fourniture du produit par laboratoire					x				x		x			3
	Différents paliers de doses selon l'âge ou le poids	x													1
	Médicament avec marge de tolérance étroite								x						1
	Echantillothèque non prévue	x									x				2
	↘ du nb de contrôle / prévisionnel		x										x		2
	Modification du schéma de prise des médicaments								x						1
	Prolongation de la durée de stabilité du produit fourni								x						1
	↘ du prix du médicament lors de la réévaluation du marché du CHU	x													1
Centres	Au moins un centre non inclueur*	x	x	x	x	x		x	x	x					8
	Ajout d'au moins un centre*	x					x	x	x	x	x	x			7
	Multicentrique*	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			11
Inclusion	Prolongation de la durée d'inclusion*	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x	12
	Inclusion non terminées*	x	x		x	x		x	x	x		x			8
	↗ du nb de patient			x				x			x				3
	↘ du nb de patient		x												1
	Perdus de vus >prévisionnel			x			x	x							3
Conditionnement	↘ des conditionnements / prévisionnel			x		x						x			3
	↗ des conditionnements / prévisionnel						x		x			x			3
Dispensation	Augmentation du nb de dispensation par patients	x													1
Envois	Modification du transporteur								x			x			2
	Envois DOM-TOM non prévu											x			1
	Total des évènements	9	7	7	5	7	5	10	9	7	7	10	1	3	

* Evènements récurrents

Annexe n°6 : Tableau descriptif de l'échantillon, des événements récurrents et budget total dépensé

N°	Type de PDS	Aire thérapeutique	Financement	Montant total financement (€) *	Montant Devis PCEC (€)	Pourcentage du budget PCEC dépensé	Nombre de patients			Inclusions				Centres				
							prévus par le devis / à inclure	Inclus	nb MS (nb final)	Durée prévue (mois)	Durée réelle (mois)	Durée prolongation (mois)	MS	Prévus	Ouverts	Ajoutés	MS	Nb de centres inclueurs
1	Médicament	Pédiatrie Maladie rare	PHRC-N 2015	511 245	74 500	64%	62	53		24	48	24	4 MS	10	14	4	≥ 1 MS	13
2	Médicament	Neurologie	PHRC-I 2014	144 666	12 210	90%	60	25	2 MS (25)	36	60	24	3 MS	2	2	0		1
3	Médicament	Neurologie	PHRC-N 2011	NC	179 502	81%	202	217	1MS (210)	18	48	30	>1MS	18	18	0		17
4	Médicament	Neurologie	PHRC-I 2011	NC	3 671	152%	24	21		12	93	81	>1MS	2	2	0		2
5	Médicament	Neurologie	PHRC-N 2012	757 854	59 539	53%	108	101		24	54	30	2 MS	14	14	0		13
6	Médicament	Digestif	PHRC-N 2011	NC	263 415	107%	180 /188	195		24	32	8	1MS	12	13	1	1 MS	13
7	Médicament	Neurologie	PHRC-N 2014	774 538	76 600	106%	75	67	1 MS (84)	18	54	36	1 MS	15	16	1	1 MS	13
8	Médicament	Rhumatologie	PHRC-N 2015	543 589	107 000	117%	102	102		24	48	24	2 MS	14	18	4	≥ 1 MS	16
9	Dispositif médical	Urologie	PHRC-N 2013	493 934	2 200	60%	220	112		36	60	24	1 MS	10	11	1	1 MS	10
10	Médicament	Obstétrique	PHRC-N 2010	NC	97 231	103%	1200	1700	1 MS (1700)	24	40	16	1 MS	3	4	1	1 MS	4
11	Dispositif médical	Obstétrique	PHRC-N 2016	573 348	75 600	48%	774	386		36	36	0		18	18	1	1 MS	18
12	Dispositif médical	Chirurgie thoracique	ARI 2017	48 711	31 746	100%	40	40		24	36	12	1 MS	1	1	0		1
13	Médicament	Dermatologie	ARI 2014	NC	9 931	94%	30	30		5	22	17	≥ 1 MS	1	1	0		1

Annexe n°7 : Répartition de l'estimation des dépenses estimées pour 100 % des inclusions



Annexe n° 8 : Proposition de feuille de comptabilité horaire – Frais de gestion (1/2)

Proposition de feuille de temps pour le suivi de la gestion des études PCEC

L'intérêt de ce tableur est d'évaluer le temps de gestion de l'étude X.

Insérer les durées prévisionnelles établies dans le devis et remplir chaque semaine ou par activité les données

Faire un onglet par mois pour plus de visibilité

Statut de l'étude	Activité	Durée (h) prévisionnelle	Somme (h) / mois	Date	Durée effectif (h)	Initiales
Conception/ Lettre d'intention	Réunions préprojet et projets	3				
	Echanges mails gestion demande investigateur	2				
	Analyse faisabilité	0,5				
	Devis	3				
	Echange avec partenaires/ industriel/ ouverture marché					
	Autre : à compléter					
Soumissions réglementaires / Essais en cours	<i>Rédaction et révision des documents</i>					
	DME N°	3				
	Etiquettes	1				
	Circuit PUI	0,6				
	Circuit PCEC	1,5				
	BE/AR traitement	0,16				
	Fiche de comptabilité nominative d'un EC sans préparation	0,08				
	Fiche de comptabilité globale d'un EC sans préparation (traitements non numérotés)	0				
	Fiche de comptabilité globale d'un EC sans préparation (traitements numérotés)	0				
	Fiche de comptabilité globale (traitements non numérotés) pour un EC avec préparation	0				
	Fiche de comptabilité globale (traitements numérotés) pour un EC avec préparation	0				
	Fiche de comptabilité nominative pour un EC avec préparation	0				
Certificat de destruction PCEC	0,08					

Annexe n° 8 : Proposition de feuille de comptabilité horaire – Frais de gestion (1/2)

Soumissions réglementaires / Essais en cours	Certificat de destruction PUI	0,08				
	Certificat de libération de lot	0				
	Lettre de levée d'insu	0				
	Fiche de retour des traitements	0				
	Certificat de mise en quarantaine	0,08				
	Ordonnance	0,16				
	Fiche de mise en insu	0				
	Fiche de réétiquetage	0,32				
	Fiche de suivi d'un PE	0,32				
	Fiche de traçabilité du produit expérimental mis en dépôt et utilisé dans le service	0				
	Rédaction demande de distribution	0,5				
	Mise à jour documents	0,5				
	Création dossier papier	1				
Soumissions réglementaires / Essais en cours	<i>Gestion informatique</i>					
	Création dossier informatique	1				
	logiciel suivi excel	2				
	MAJ logiciel traçabilité	4				
Maintenance et revue dossier papier et informatique	2					
Mise en place	<i>Mise en place</i>					
	Gestion post mise en place	2				
	MEP	1				
	Echanges ARC investigateurs					
	Réunion de mise en place	2h toulouse				
	Diaporama mise en place pharmacie	1h				
Formation des équipes PCEC	2					
En cours	Gestion des stocks					
	Rappels de lots					
	Mises en quarantaine					
	Audit					
	Monitoring PCEC					
	Réunions d'équière					
	<i>Gestion des écarts</i>					
	Rédaction Note to File					
	Gestion des écarts de température					
Gestion des non conformités						
Fin d'étude	Archivage et clôture	4				

Bibliographie

1. La recherche clinique · Inserm, La science pour la santé [Internet]. 2023 [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/la-recherche-clinique/>
2. Quel est le rôle de la recherche clinique ? | Leem [Internet]. 2023 [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/quel-est-le-role-de-la-recherche-clinique>
3. Section 4 : Conditions d'autorisation de certains lieux de recherche (Articles R1121-10 à R1121-15) - Légifrance [Internet]. 2023 [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006190189/2020-03-24/
4. Les Centres labellisés de phase précoce (CLIP²) - Structuration de la recherche clinique [Internet]. 2023 [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Structuration-de-la-recherche-clinique/Les-CLIP2>
5. CNCR_Rapportbiblio_vfscreen.pdf [Internet]. [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: https://cncr.fr/wp-content/uploads/2019/11/CNCR_Rapportbiblio_vfscreen.pdf
6. Les chiffres clés de la recherche clinique en France : la place de la France en Europe | AFCROS [Internet]. 2023 [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.afcros.com/les-chiffres-cles-de-la-recherche-clinique-en-france-la-place-de-la-france-en-europe/>
7. Diaporamas d'auto-formation | GIRCI SOHO [Internet]. 2023 [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.girci-soho.fr/content/diaporamas-dauto-formation>
8. inserm-codenuremberg-tradamiel.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2017-11/inserm-codenuremberg-tradamiel.pdf>
9. WMA - The World Medical Association-Déclaration d'Helsinki de l'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [Internet]. 2023 [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>
10. declaration_helsinki_2013.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: https://www.frq.gouv.qc.ca/app/uploads/2021/03/declaration_helsinki_2013.pdf
11. Manille 1981 : déclaration. 1981;
12. Amiel P. Les méthodes de recherche sur l'être humain. 2013;

13. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain. janv 22, 2023.
14. Demarez JP. Contribution à l'histoire des bonnes pratiques cliniques dans les essais de médicaments : l'initiative française – Contribution to the story of good clinical practices in the clinical trials: the french initiative. 2008;22.
15. 2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>
16. Actualité - L'ANSM publie les nouvelles règles des bonnes pratiques de préparation - ANSM [Internet]. [cité 20 févr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-les-nouvelles-regles-des-bonnes-pratiques-de-preparation>
17. Oviedo Convention and its Protocols - Human Rights and Biomedicine [Internet]. 2023 [cité 29 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.coe.int/en/web/bioethics/oviedo-convention>
18. oviedo.pdf [Internet]. [cité 29 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.cfef.org/archives/bricabrac/oviedo.pdf>
19. PDF.pdf [Internet]. [cité 29 janv 2023]. Disponible sur: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001L0020-20090807&from=ES*
20. Actualité - Entrée en application du nouveau règlement européen relatif aux essais cliniques des médicaments - ANSM [Internet]. 2023 [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/entree-en-application-du-nouveau-reglement-europeen-relatif-aux-essais-cliniques-des-medicaments>
21. Le règlement général sur la protection des données - RGPD | CNIL [Internet]. 2023 [cité 29 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protection-donnees>
22. RÈGLEMENT (UE) 2017/ 745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/ 83/ CE, le règlement (CE) no 178/ 2002 et le règlement (CE) no 1223/ 2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/ 385/ CEE et 93/ 42/ CEE.
23. Romain A. Parcours du dispositif médical en France. 2017;
24. La loi Informatique et Libertés | CNIL [Internet]. 2023 [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/la-loi-informatique-et-libertes>
25. Textes officiels | CNIL [Internet]. 2023 [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/textes-officiels-europeens-protection-donnees>
26. loihuriet.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/loihuriet.pdf>

27. LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (1) - Légifrance [Internet]. 2023 [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000787078/>
28. Guide du représentant des usagers en comité de protection des personnes (CPP).
29. Levy C, Rybak A, Cohen R, Jung C. La loi Jardé, un nouvel encadrement législatif pour une simplification de la recherche clinique ? Archives de Pédiatrie. 1 juin 2017;24(6):571-7.
30. La recherche clinique | Médipole de Savoie [Internet]. 2023 [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.medipole-de-savoie.fr/services-et-specialites/pratiques-innovantes/recherche-clinique/>
31. Circulaire DGOS/PF4 no 2011-329 du 29 juillet 2011 relative à l'organisation de la recherche clinique et de l'innovation et au renforcement des structures de recherche clinique [Internet]. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/fichiers/bo/2011/11-08/ste_20110008_0100_0127.pdf
32. Délégation à la recherche clinique et à l'innovation (DRCI) - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 20 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-delegation-a-la-recherche-clinique-et-a-l->
33. Direction de la recherche et de l'innovation (DRI) - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. 2023 [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-direction-de-la-recherche-et-de-l-innovation-dri->
34. DGOS. L'innovation et la recherche clinique [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/l-innovation-et-la-recherche-clinique/article/l-innovation-et-la-recherche-clinique>
35. Les structures d'appui à la Recherche - CÉSAR - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. 2023 [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-structures-d-appui-cesar->
36. generalites_de_la_recherche_clinique.pdf [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/generalites_de_la_recherche_clinique.pdf
37. Horizon Europe [Internet]. enseignementsup-recherche.gouv.fr. 2023 [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/horizon-europe-49982>
38. Appels à projets | GIRCI SOHO [Internet]. 2023 [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.girci-soho.fr/appels-projets>
39. generalites_de_la_recherche_clinique.pdf [Internet]. [cité 5 févr 2023]. Disponible sur: https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/generalites_de_la_recherche_clinique.pdf
40. Le Référentiel des AAP | GIRCI SOHO [Internet]. 2023 [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.girci-soho.fr/content/le-r%C3%A9f%C3%A9rentiel-des-aap>

41. DGOS_Michel.C, DGOS_Michel.C. Programme hospitalier de recherche clinique - PHRC [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/innovation-et-recherche/l-innovation-et-la-recherche-clinique/appels-a-projets/article/programme-hospitalier-de-recherche-clinique-phrc>
42. CHU - Centre Hospitalier Universitaire Saint-Étienne - Professionnels - Recherche clinique [Internet]. [cité 20 févr 2023]. Disponible sur: https://www.chu-st-etienne.fr/Professionnels/Recherche/Presentation_DRCl/Pro_Com_Scient_DRCl.asp
43. annexe-15-exemples-de-modifications-substantielles-et-non-substantielles-pour-l-anism-01062018.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/17/annexe-15-exemples-de-modifications-substantielles-et-non-substantielles-pour-l-anism-01062018.pdf>
44. Modifications substantielles.
45. Rapport d'activité - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. 2023 [cité 20 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-rapport-d-activite-215->
46. Modifications substantielles.

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date

Signature de l'étudiant et du Président du jury

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

Evaluation of the expenses of the Coordinating Pharmacy for Clinical Trials of the Toulouse University Hospital through case studies to optimise the budgetary grid for clinical trials involving health products

Abstract

The Clinical Trials Co-ordinating Pharmacy (PCEC) manages the health product circuit (PDS) for the trials promoted by the Toulouse University Hospital. It analyzes any new project and estimates the amount of its service in an upstream quote. During clinical trials, substantial changes may occur affecting the research budget.

The objective is to assess the impact of the events observed (extension of the study period, modification of the number of centers) on the expenditure of the PCEC.

The expenditures of the PCEC were studied on thirteen trials for each activity carried out by the PCEC. Overall, PCEC is not a loss-making item in the total trial budget. The production of quotes is a complex and non-transferable procedure since each trial is unique and the events will not have the same impact depending on the PDS circuit. In addition, a tool to help with carrying out future risk analyzes has been created to better take events into account and calculate quotes as accurately as possible to refine the quotes provided by the PCEC.

Keywords : Clinical trial / Medecine / Medical device / Funding / Sponsor / Pharmacy

Evaluation des dépenses de la Pharmacie Coordinatrice des Essais Cliniques du CHU de Toulouse au travers d'études de cas pour optimiser la grille budgétaire dans le cadre d'essais cliniques de produits de santé.

RESUME en français

La Pharmacie Coordinatrice des Essais Cliniques (PCEC) assure la gestion du circuit du produit de santé (PDS) des essais promus par le CHU de Toulouse. Elle analyse tout nouveau projet et estime le montant de sa prestation dans un devis en amont. Au décours des essais cliniques, des modifications substantielles peuvent intervenir influençant le budget de la recherche.

L'objectif est d'évaluer l'impact des événements observés (prolongation durée d'étude, modification des nombres de centres) sur les dépenses de la PCEC.

Les dépenses de la PCEC ont été étudiées sur treize essais pour chaque activité réalisée par la PCEC. Globalement la PCEC n'est pas un poste déficitaire dans le budget total des essais. La réalisation des devis est une procédure complexe et non transposable puisque chaque essai est unique et les événements n'auront pas le même impact selon le circuit du PDS. De plus, un outil d'aide à la réalisation des futures analyses de risques a été créé pour permettre de mieux prendre en compte les événements et de calculer des devis au plus juste pour affiner les devis fournis par la PCEC.

DISCIPLINE administrative : Sciences Pharmaceutiques

MOTS-CLES : Essais Cliniques / Médicaments / Dispositifs Médicaux / Financement / Promoteur / Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier - Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers 31400 TOULOUSE

Directeur de thèse : JURADO Camille