

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

ANNEE : 2023

THESE 2023/TOU3/2068

THESE D'EXERCICE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PHASE D'APPROFONDISSEMENT

Interne en PHARMACIE HOSPITALIERE

Présentée et soutenue publiquement par

Audrey ROCHEFORT

Née le 11 juin 1997 à Clermont - Ferrand

**ÉVALUATION DU COÛT RÉEL ET DES SURCÔÛTS LIÉS À LA PRÉPARATION
DE PRODUITS MTI DANS LE CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE
TOULOUSE**

Le vendredi 15 septembre 2023 à TOULOUSE

Directeur de thèse : Docteur CATURLA Laëtitia

JURY

Présidente : Professeur COUDERC Bettina
1er assesseur : Docteur CATURLA Laëtitia
2ème assesseur : Docteur SORLI Sonia-Caroline
3ème assesseur : Docteur EYVRARD Frédéric
4ème assesseur : Monsieur GROSS Fabian



PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 08 mars 2023

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 COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT 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
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

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 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
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) 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
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Madame le Professeur Bettina Couderc :

Je suis honorée que vous ayez accepté de présider ma soutenance de thèse et ainsi de juger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma considération.

Madame le Docteur Laëtitia Caturla :

Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordé en me confiant ce travail. Merci pour ta disponibilité et tes conseils pour la réalisation de cette thèse. Travailler avec toi sur cette thèse ou pendant mon second semestre à la PCEC fut un plaisir.

Madame le Docteur Sonia-Caroline Sorli :

Je te remercie d'avoir accepté d'être membre du jury. J'ai beaucoup appris à tes côtés lors de mon semestre l'été dernier aux rétrocessions. J'espère exercer mon métier de pharmacien en toute bienveillance comme tu le fais.

Monsieur le Docteur Frédéric Eyvrard :

Je te remercie d'avoir accepté de prendre part à ce jury afin de juger mon travail. Je t'adresse toute ma reconnaissance et ma plus grande estime.

Monsieur Fabien Gross :

Je te remercie d'avoir accepté d'être membre du jury. Merci également pour tes conseils et ta disponibilité qui ont été précieux pour la réalisation de cette thèse.

A ma famille :

Papa et **maman** merci de m'avoir accompagné et soutenu pendant mes études. Merci également de m'avoir supporté pendant ces 26 années, j'espère qu'il vous reste assez d'énergie pour continuer de me supporter encore longtemps.

Florian, mon petit frère, la légende était donc vraie, malgré nos 5 ans d'écart tu as fini tes études un an avant moi. Merci d'être ce que tu es et malgré la distance je sais que l'on peut compter l'un envers l'autre.

Véro (alias tata pour les intimes), merci d'être venue à Toulouse assister à ma thèse (cela change de la campagne auvergnate). Merci à toi et à tonton **Fred** pour tous les moments passés à vos côtés durant ces 26 années. Merci également de m'avoir donné un super petit cousin **Simon** et une super petite cousine **Julie**.

Pépé et **mémé**, la distance et le temps font que vous ne pouvez pas assister à ce jour particulier à mes côtés mais je sais que de votre petite maison dans votre Auvergne natale vous me soutenez. Merci pour tous les moments partagés à vos côtés et j'espère en vivre plein d'autres. Je pense fort à vous en ce jour important.

Merci également à **Aline** et **Richard**, on ne se voit pas souvent mais j'ai de très bons souvenirs des moments partagés avec vous.

Merci à ma belle-famille : **Corinne**, **François**, **Romain** et **Vincent** pour tous ces week-end et vacances passés à vos côtés.

Et le meilleur pour la fin : **Maxime**. Merci d'être à mes côtés pour ce jour particulier. Merci pour ton soutien tout au long de mes études, merci pour tes conseils, pour les fous rires et pour toutes les aventures que nous avons vécues ensemble et j'espère en vivre encore de nombreuses à tes cotés qui viendront remplir notre jolie histoire de la vie qui nous réservera plein de belles surprises.

A mes amis :

Marion, ça va bientôt faire 23 ans que l'on se connaît, le temps passe vite ! Elle est loin l'époque des karaokés et des pâtes au ketchup pour le goûter, maintenant on fait des « apéros dînatoires » tout en parlant de notre vie « d'adulte ». A chaque fois, c'est un vrai plaisir de partager des moments ensemble. Merci pour ces 23 années d'amitiés.

Gaëtan, merci d'être venue assister à ma thèse. Il est loin le temps des spectacles de musique et de magie ! Maintenant on parle boulot et projet de vie. En tout cas c'est un plaisir de t'avoir à mes côtés pour ce jour spécial.

A toute l'équipe de Borderouge (un jour je suis sûre que l'on sera indépendant), merci de m'avoir accueilli lorsque j'ai débarqué à Toulouse il y a trois ans : **Yoann**, c'est toujours un plaisir de jouer au tennis, au badminton avec toi ; **Chloé**, promis je te reconnaîtrai dans les couloirs de Ranguel ; **Laura** et **Flo**, c'est toujours un plaisir de vous croiser et bon courage pour votre road trip à vélo à travers l'Europe ; **Aurore** et **Pablo**, merci pour les soirées quizz du mardi et mention spéciale à **Aurore**, merci pour ta patience sur les pistes de ski ; **Bertille** et **Michel**, à nos balades motos passées et à venir ; **Thomas** et **Hélène**, je suis sûre que vous serez de supers parents ; **Robin** et **Adélie** (nos chers voisins d'en face), merci pour tous les moments passés ensemble, mention spéciale à **Adélie**, merci pour ton soutien, tes encouragements et ta confiance; Merci également à **Justine**, **Victor**, **Teddy**, etc...

Merci à la Dream Team de la Corse (**Maxime**, **Romain**, **Floriane**, **Ludo**, **Ann-So**, **Swan**, **Ludivine**, **Anatole** et **Yoann**) de m'avoir accompagné dans ces derniers instants de relecture et de préparation du diaporama de présentation de ma thèse.

Merci à toutes les personnes que j'ai pu croiser pendant mes stages : **Isabelle R**, **Rémy C**, **Camille J**, **Anabel SP**, **Audrey T**, **Geoffrey B**, l'équipe de **Logipharma**, **Anissa Z**, **Audrey D**, **Marine T**, **Blandine JC** ainsi qu'à tous les internes que j'ai pu croiser pendant ces 6 semestres. Mention spéciale à mes deux co-internes qui m'ont supporté chacune 6 mois : **Léa**, merci d'avoir rigolé à toutes mes blagues (parfois nulles) sans jamais te lasser pendant les 6 mois à Logi. Bon courage pour ta nouvelle vie de pharmacien ! A plus dans le bus et à plus tard dans l'autocar ; **Julie** merci pour l'EXCELent semestre que l'on a passé ensemble à la COMEDIMS, j'espère que mes blagues te manquent tout autant que les tiennes me manquent.

Merci à l'équipe de la pharmacie du CH de Gaillac (**Julie**, **Corentin**, **Marie-Lou**, **Magalie**, **Auréli**, **Florence**, **Frédérique** et **Véronique**) pour votre bonne humeur, votre soutien et votre accompagnement tout au long de ce semestre où j'ai écrit ma thèse. L'aventure n'est pas finie, j'espère que vous arriverez à me supporter encore quelque temps.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES TABLEAUX.....	11
LISTE DES ABREVIATIONS.....	12
PARTIE 1 : DEFINITION MTI ET RECHERCHE CLINIQUE.....	14
1 INTRODUCTION	14
2 DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT : DÉFINITIONS.....	15
2.1 Développement d'un médicament	15
2.2 Les essais cliniques	16
2.2.1 Les différentes phases des essais cliniques.....	16
2.2.2 Les différents acteurs des essais cliniques	17
2.2.3 Les financements : grille LEEM et grille devis PUI/PCEC	20
3 Définition des MTI.....	21
3.1 Médicaments de Thérapie génique.....	22
3.2 Médicaments de thérapie cellulaire somatique.....	23
3.3 Médicaments issus de l'ingénierie tissulaire.....	24
3.4 Médicaments combinés de thérapie innovante	24
3.5 Spécificités des essais cliniques MTI	24
3.5.1 Spécificités réglementaires	24
3.5.2 Spécificités en lien avec la nature du produit	25
3.6 Etat des lieux des essais cliniques MTI.....	26
3.6.1 En Europe	26
3.6.2 En France	26
4 RÈGLEMENT MTI HISTORIQUE, SYNTHÈSE ET ÉVOLUTION BPF, BPP, LD.....	27
4.1 Droit Européen	27
4.2 Droit français	27
PARTIE 2 : ELEMENTS CARACTERISTIQUES DE LA PREPARATION DES MTI.....	30
1. Prérequis nécessaires pour la préparation des MTI.....	30
1.1 Personnel.....	30
1.1.1 Thérapie cellulaire somatique et OGM type I	30
1.1.2 OGM type II	30
1.2 Locaux.....	31
1.2.1 Thérapie cellulaire somatique et OGM type I	31
1.2.2 OGM Type II.....	32

1.3	Équipements.....	32
2.	Analyse de la nouvelle proposition de convention unique et son utilisation dans le cadre des essais cliniques MTI	33
2.1	Forfait pharmaceutique.....	33
2.2	Forfait de dispensation nominative	35
2.3	Destruction	36
2.3.1	Thérapie cellulaire somatique et OGM de type I	36
2.3.2	OGM de type II	37
2.4	Conditions de stockage	37
2.5	Étiquetage et Ré-étiquetage	38
2.6	Visites de suivi (monitoring).....	39
2.7	Acte IWRS	39
2.8	Réception/livraison	40
2.9	Reconstitution/préparation	41
2.9.1	Condition non stérile.....	41
2.9.2	Condition stérile	41
2.10	Audits.....	42
2.11	Traçabilité spécifique	43
2.12	Référencement et saisie d'un protocole dans un logiciel de pharmacie.....	43
2.13	Fourniture d'un produit de santé.....	43
2.14	Formation initiale	44
2.15	Stockage et archivage.....	45
2.16	Retour des colis consignés	45
2.17	Mise en aveugle réalisée par la pharmacie	45
2.18	Clôture de la recherche	46
2.19	Gestion et approvisionnement des produits expérimentaux et/ou auxiliaire en cas de réapprovisionnement non automatique.....	46
	PARTIE 3 : JUSTIFICATION DES COÛTS AU CHU DE TOULOUSE.....	47
1.	Réception des unités thérapeutiques	48
2.	Stockage des unités thérapeutiques	48
3.	La préparation des unités thérapeutiques	50
4.	La destruction.....	52
5.	Entretien des locaux.....	53
6.	Monitoring et audit	54
7.	Traçabilité spécifique	54
8.	Saisie d'un protocole dans un logiciel	55

9. Formation initiale et formation aux amendements	55
10. Les spécificités du CHU de Toulouse	56
10.1 Multisite	56
10.2 Certification ISO 9001.....	57
PARTIE 4 : EVALUATION DE LA GRILLE DE SURCÔTS AU CHU DE TOULOUSE.....	59
1. Rappel du contexte.....	59
2. Exemple de grille essais cliniques MTI thérapie cellulaire et OGM de type I au CHU de Toulouse	60
3. Exemple de grille Essais cliniques MTI OGM de type II	65
PARTIE 5 : DISCUSSION, PERSPECTIVE ET ANTICIPATION DES EVOLUTIONS.....	68
CONCLUSION.....	71
BIBLIOGRAPHIE.....	73
TABLE DES ANNEXES.....	77
SERMENT DE GALIEN.....	85

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Représentation des deux voies de la thérapie génique (12)	23
Figure 2 : Symbole international du risque biologique	31

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Synthèse des 4 classes de MTI.....	22
--	----

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAP : appel à projet

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANAP : agence nationale de la performance sanitaire et médico-sociale

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARC : attaché de recherche clinique

ARS : agence régionale de santé

BHN : biologie hors nomenclature

BPC : bonne pratique clinique

BPF : bonne pratique de fabrication

BPP : bonne pratique de préparation

CE : conformité européenne

CHU : centre hospitalier universitaire

CIC BT : centre d'investigation clinique biothérapie

CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés

CPCHU : commission de pharmacien des centre hospitaliers universitaires

CPP : comité de protection des personnes

CTD : common technical document

DASRI : déchets d'activité de soins à risque infectieux et assimilés

DGOS : direction générale de l'offre de soins

DM : dispositif médical

EC : essai clinique

EFS : établissement français du sang

EMA : european medicines agency

EPI : équipement de protection individuelle

GBM : génie bio médical

HCB : haut conseil des biotechnologies

HEPA : high efficiency particulate air

INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale

ISO : organisation internationale de normalisation

IWRS : interactive web response system

JO : journal officiel

LD : lignes directrices
LEEM : les entreprises du médicament
MR : méthodologie de référence
MTI : médicament de thérapie innovante
OGM : organisme génétiquement modifié
PCEC : pharmacie coordinatrice des essais cliniques
PHRC : programme hospitalier de recherche clinique
PPH : préparateur en pharmacie hospitalière
PSM : poste de sécurité microbiologique
PUI : pharmacie à usage intérieur
RIPH : recherche impliquant la personne humaine
TTC : toutes taxes comprises
UE : union européenne
UO : unités d'œuvre
ZAC : zone à atmosphère contrôlée

PARTIE 1 : DEFINITION MTI ET RECHERCHE CLINIQUE

1 INTRODUCTION

Les médicaments de thérapie innovante (MTI) appartiennent à une classe de médicaments en plein essor. L'intérêt thérapeutique qu'ils promettent incite de plus en plus d'industriels pharmaceutiques et d'institutionnels à les développer.

Les médicaments de thérapie innovante ont fait leur apparition dans les années 1990 mais c'est avec la directive européenne 2003/63/CE (1) qu'ils obtiennent le statut de « médicament ». Cette directive sera complétée par le règlement européen 1394/2007/CE (2) qui sera transposé en droit français en 2011 avec la loi 2011-302 du 22 Mars 2011, article 8 (3). Du fait de leur statut de médicament, les MTI appartiennent au monopole pharmaceutique. Le pharmacien est donc un acteur incontournable dans la gestion et la sécurisation du circuit des MTI.

Face à cet engouement, les établissements de santé ont dû s'adapter pour obtenir les locaux, les compétences et les autorisations adaptés à la préparation de ces médicaments, que ce soit dans le cadre des essais cliniques mais aussi après leur commercialisation. Le pharmacien est un acteur indispensable dans le déploiement de cette activité.

Actuellement les essais cliniques pour des médicaments « classiques » sont facturés aux promoteurs selon une grille de facturation qui est déjà préétablie en collaboration avec la commission des pharmaciens de CHU (CPCHU) et le LEEM (les entreprises du médicament) et qui est utilisée par tous les établissements de santé : c'est ce qu'on appelle la convention unique. (4)

Parmi les différents frais retrouvés dans cette convention, certains sont attribués au service de la pharmacie qui a pour mission la gestion et la sécurisation du circuit du médicament expérimental.

Cette convention unique est ensuite signée entre le promoteur, le directeur de l'établissement de santé et le médecin investigateur de l'essai. Celle-ci permet d'harmoniser les coûts entre les différents établissements. Pour les industriels, cette grille permet d'anticiper les budgets nécessaires à la réalisation de la recherche dont ils sont promoteurs.

Jusqu'à peu, la grille de tarification unique n'existait pas pour les essais cliniques de MTI, chaque établissement de santé applique ses propres coûts. Il n'y a donc pas encore d'harmonisation nationale définitive.

La grille de surcoûts des MTI a été développée en collaboration entre les intervenants ci-dessus mais n'est pour l'instant pas dans sa version définitive.

De plus, avec la professionnalisation des métiers de la recherche clinique et l'augmentation des contraintes réglementaires, les promoteurs sont de plus en plus exigeants dans la justification des coûts demandés par les établissements de santé pour la réalisation des prestations de recherche clinique pour le compte des promoteurs.

Ce travail vise à détailler et justifier l'adéquation ou non des surcoûts prévus par la grille initiale et les comparer à la fois à la grille MTI en cours de validation et aux coûts réels dans le CHU de Toulouse.

2 DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT : DÉFINITIONS

2.1. Développement d'un médicament

Le développement d'un médicament est un parcours long et très réglementé. La majorité des molécules potentiellement intéressantes ne deviendront pas un médicament car elles seront finalement mal tolérées ou insuffisamment efficaces.

Parmi les différentes étapes de développement du médicament, deux sont des étapes clefs :

- L'étape préclinique : elle marque les premiers pas du développement du médicament et elle apporte les données préliminaires (données d'ordre pharmacologique, pharmacocinétique et toxicologique) sur le comportement d'une molécule dans des cellules en culture (in vitro) et chez l'animal (in vivo). Concernant les études in-vivo, elles se font sur trois espèces différentes dont au moins une non rongeur. Pour limiter le recours aux animaux et améliorer leurs conditions de traitement, de nouveaux modèles de cellules en culture ou encore des programmes informatiques de simulation d'effets thérapeutiques sur des cibles données sont développés.
- L'étape clinique : expérimentation chez l'Homme. Cette phase permet d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la molécule chez des volontaires sains puis chez les malades. C'est dans cette phase que l'on retrouve les essais cliniques. Pour démarrer ces essais cliniques, en France, il faut obtenir l'avis favorable d'un comité consultatif de protection des personnes (CPP) et une autorisation de l'agence nationale de sécurité du

médicament et des produits de santé après dépôt d'un dossier complet (protocole de recherche clinique et annexes).

2.2. Les essais cliniques

2.2.1 Les différentes phases des essais cliniques

Les essais cliniques se déroulent en 4 phases. Pendant les 3 premières phases, la pharmacocinétique, la tolérance sur le court et moyen terme ainsi que la dose efficace vont être déterminées. Ainsi, le médicament arrivera sur le marché si la balance bénéfice/risque est favorable.

- La phase I : c'est la première administration à l'Homme, elle se déroule sur un petit nombre (en général une vingtaine) de volontaires sains ou malades (selon le type de molécule). Elle permet de déterminer l'évolution du médicament au sein de l'organisme en fonction du temps, de son absorption à son élimination (pharmacocinétique) ainsi que d'évaluer son éventuelle toxicité. Pendant cette phase, les volontaires sont surveillés étroitement par l'équipe médicale et ils subissent une batterie d'examen (cardiaque, respiratoire, etc...). Au cours de cette phase, les doses administrées aux volontaires sont en général faibles et on ne cherche pas à observer un effet thérapeutique du produit.
- La phase II : celle-ci se déroule en deux étapes (appelée phase IIa et phase IIb) sur des volontaires malades. Elle permet de déterminer la dose minimale efficace du médicament et permet également d'identifier ses éventuels effets indésirables les plus fréquents. La première étape (phase IIa) se déroule sur un petit groupe de malades et va permettre de déterminer la dose minimale efficace pour laquelle les effets indésirables sont inobservables ou minimes. La deuxième étape (phase IIb) consiste en l'administration du médicament à une centaine (jusqu'à 300) de volontaires malades pour rechercher le bénéfice thérapeutique et préciser la dose efficace. Afin de s'affranchir des biais statistiques, les volontaires malades dans les phases 2 sont en général peu atteints par la pathologie d'intérêt et avec peu ou pas de pathologies associées. La plupart des défaillances organiques concomitantes sont de fait exclues.

- La phase III : c'est la dernière phase avant la mise sur le marché du médicament. Elle se déroule sur un plus grand groupe de volontaires malades (plusieurs centaines voire milliers de personnes) et va évaluer l'efficacité thérapeutique du médicament. Les volontaires sont souvent répartis en deux groupes (un groupe placebo ou traitement de référence et un groupe avec le médicament à l'essai) afin de permettre la comparaison relative de l'efficacité du médicament à l'essai avec un placebo ou une substance de référence (si elle existe). Cette phase est également la plus longue des trois phases, elle dure généralement plusieurs années afin de recruter et de suivre les nombreux volontaires. Les critères d'inclusion sont dans le cas des essais cliniques de phase III plus larges que pour les phases précédentes, d'une part pour permettre de recruter un nombre suffisant de patients permettant de répondre à la question posée par la recherche, et d'autre part pour permettre de mieux connaître le profil de sécurité de la molécule à l'essai avant sa mise sur le marché et son utilisation dans la population générale.

Il existe une quatrième phase qui a lieu après l'obtention de l'AMM et elle permet de suivre l'utilisation du médicament sur le très long terme, et ce pour toute la durée de la commercialisation du produit et dans les conditions réelles d'utilisation. Dans cette phase on peut détecter les effets indésirables (rares ou exceptionnels) ou des complications tardives, qui ne peuvent pas être détectés en raison du faible nombre de personnes traitées lors des phases précédentes.

2.2.2 Les différents acteurs des essais cliniques

Le promoteur : c'est une personne physique ou morale ou un organisme qui prend l'initiative de réaliser l'essai clinique. Il peut s'agir d'un laboratoire pharmaceutique, d'une société de biotechnologie ou d'un organisme de recherche académique (fondations, sociétés savantes, INSERM) ou un établissement de santé. Le promoteur est en lien avec les autorités réglementaires. Il est responsable de la bonne conduite réglementaire de l'essai et de sa conformité avec les textes applicables. Il assume la responsabilité et de la fourniture du produit expérimental le cas échéant. Il peut faire appel à des experts dans les différents domaines pour obtenir les garanties et pièces nécessaires à la réalisation de l'essai (méthodologistes, pharmacie, imagerie, statisticiens, centres d'investigations cliniques, monitoring, vigilance...). Les missions de ces experts sont décrites dans des contrats et le promoteur doit s'assurer de la compétence et de la légitimité de ces experts par le biais d'audits et de contrôle de conformités de cette prestation. Lorsque celui-ci est institutionnel, il peut déléguer les tâches spécifiques en

interne auprès des services supports disponibles dans l'institution mais peut aussi, en cas de lacune faire appel à un prestataire extérieur. Dans le cadre du CHU de Toulouse promoteur, les tâches et missions pharmaceutiques liées aux essais cliniques sont déléguées au service de la pharmacie coordinatrice des essais cliniques (PCEC). Ces missions comprennent, de façon non exhaustive, la faisabilité de la recherche, l'éventuelle mise en forme du traitement, du placebo, l'adaptation de dose, l'importation, la distribution, la dispensation, le dosage, la stabilité et la gestion des écarts liés au circuit du produit à l'essai. En cas d'impossibilité technique de réaliser l'essai en interne, la PCEC participera à la rédaction du cahier des charges et des exigences nécessaires pour le choix du prestataire capable de répondre à la demande.

La PCEC est aussi chargée de réaliser le devis de la prestation pharmaceutique demandée pour les différents centres associés participant à la recherche.

L'investigateur : il est responsable de la réalisation de l'essai clinique proposé par le promoteur. Lorsque le promoteur confie la réalisation d'un essai clinique à plusieurs investigateurs, il désigne parmi ceux-ci un investigateur coordonnateur qui sera chargé de la rédaction de la partie scientifique du protocole de l'essai clinique. Au sein de son centre, l'investigateur coordonnateur sera également l'investigateur principal. Dans chaque centre de l'étude, il y a un investigateur principal, c'est l'investigateur responsable de l'étude. Les autres investigateurs de l'équipe seront appelés associés. L'investigateur est un médecin et travaille avec son équipe directement au contact du patient. Il est également responsable de la synthèse des données recueillies sous forme d'un rapport. Il est autorisé à déléguer certaines tâches d'investigation au personnel formé à l'essai clinique comme par exemple le screening des patients, la collecte de certaines données pendant la durée de l'étude, etc... Il délègue également les responsabilités pharmaceutiques à un pharmacien hospitalier de la PUI comme la réception, le stockage, la mise en forme éventuelle et la dispensation des produits de santé.

Les autorités compétentes : elles autorisent la mise en œuvre des essais cliniques et pour cela elles vont d'une part vérifier la qualité scientifique et méthodologique de la recherche, la pertinence et l'intérêt attendu et d'autre part valider la justification du risque associé à la recherche au vu du bénéfice attendu. Au niveau européen l'autorité compétente est l'EMA et, en France, l'ANSM. Les autorités compétentes pour assurer leurs missions demandent aux promoteurs de fournir un certain nombre de documents réglementaires répondant aux principales questions d'intérêt scientifique mais aussi de la compétence et de la formation des personnes, de la conformité des locaux et de la détention des autorisations nécessaires pour

mener une recherche clinique. Les autorités compétentes peuvent demander des éclaircissements ou des justifications quant au contenu de la recherche.

Elles doivent être tenues au courant de tout changement important ou problématique de sécurité qui pourrait interférer avec le bon déroulement de la recherche. L'autorisation de réaliser l'essai clinique peut être retirée à tout moment si ces déviations sont trop importantes ou si le rapport bénéfice risque de la recherche devient défavorable.

Les comités de protection des personnes (CPP) : ils vérifient et statuent que l'essai qui leur est présenté va être réalisé dans le respect des droits des volontaires. Pour donner leur avis, ces comités peuvent s'appuyer sur la déclaration d'Helsinki promulguée en 1964 par l'association médicale mondiale (5) ainsi que sur les nombreuses lois qui en découlent comme la « loi Jardé » (loi n°2012-300 du 5 mars 2012, relative aux recherches impliquant la personne humaine) (6) applicable en France. Les membres des CPP exercent leurs fonctions bénévolement. Leur composition pluridisciplinaire comprend 28 membres répartis sur deux collèges (7) :

- Le premier collège comprend :
 - Des personnes ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale et des personnes qualifiées en biostatistique ou épidémiologie
 - Des médecins généralistes
 - Des pharmaciens hospitaliers
 - Des auxiliaires médicaux
- Le deuxième collège comprend :
 - Des personnes qualifiées en matière éthique
 - Des personnes qualifiées en raison de leurs compétences en sciences humaines et sociales ou de leurs expériences dans le domaine de l'action sociale
 - Des personnes qualifiées en matière juridique
 - Des représentants d'associations agréées de malades d'usagers du système de santé

Les 28 membres élisent parmi eux le président du comité à la majorité absolue des présents. Ce dernier est élu pour un mandat de 3 ans renouvelable une fois. En France, il y a 39 CPP qui sont répartis sur l'ensemble du territoire. On retrouve par exemple 2 CPP à Toulouse.

Afin de faciliter le recueil de données pendant les essais cliniques, il existe des méthodologies de référence :

- La méthodologie référence 001 ou MR-001 qui encadre les traitements comprenant des données de santé et présentant un caractère d'intérêt public, réalisés dans le cadre de recherches nécessitant le recueil du consentement de la personne concernée ou celui de ses représentants légaux. (8)
- La méthodologie référence 004 ou MR-004 qui encadre les traitements de données à caractère personnel à des fins d'étude, évaluation ou recherche n'impliquant pas la personne humaine. (9)

La signature de ses méthodologies de référence par le promoteur atteste que les données recueillies sont conformes aux exigences. Si les données recueillies ne rentrent pas dans ces exigences, la CNIL (comité national informatique et liberté) est alors sollicitée pour garantir le respect et la sécurisation des données du patient.

2.2.3 Les financements : grille LEEM et grille devis PUI/PCEC

Depuis le 17 juin 2014, il existe un contrat unique qui est élaboré entre le laboratoire (promoteur) et le centre coordonnateur (centre investigateur qui est « chef de projet »). Une fois ce contrat élaboré, il est dupliqué et transmis pour signature aux autres centres investigateurs (centres associés). Ce contrat est signé entre le promoteur industriel, l'établissement de santé et l'investigateur. Il permet la mise à disposition de documents prêts à l'emploi : convention, grille de surcoût. En France, une première version du Contrat unique est publiée au JO (journal officiel) en 2016 (4). Depuis 2022, une nouvelle version a été publiée au JO. (10)

Dans la grille de surcoût de ce contrat unique, tous les coûts identifiés d'un essai clinique sont représentés et quantifiés. Parmi tous les coûts, on retrouve ceux liés à l'activité pharmaceutique (réception, stockage, dispensation des médicaments expérimentaux, etc...).

Les coûts pharmaceutiques sont retrouvés au niveau de l'annexe 2 et de l'annexe 3 (optionnelle) de cette convention unique. Concernant les coûts de l'annexe 2, ils sont non modifiables : le centre coordonnateur décide de ceux qui sont pertinents pour le protocole en question. Concernant l'annexe 3 qui est optionnelle, chaque centre associé peut y ajouter des coûts non présents dans l'annexe 2. Souvent ces coûts sont liés à une spécificité de l'établissement (certification ISO 9001 par exemple) ou des contraintes organisationnelles (par exemple : le transport du médicament expérimental entre le lieu de production et le lieu d'injection qui ne

sont pas situés sur un même lieu géographique non anticipé par défaut dans l'annexe 2 de la grille).

Les essais cliniques menés par un promoteur institutionnel (organisme de recherche académique ou un établissement de santé) sont financés par des programmes hospitaliers de recherche clinique (PHRC). Chaque année, la direction générale de l'offre de soins (DGOS) lance un appel à projet de recherche qui sera financé par différents PHRC (national, régional ou local). Chaque équipe hospitalière est alors invitée à déposer un dossier auprès de la DGOS. Ce dossier contient entre autres le protocole de l'essai clinique ainsi que la grille budgétaire de cet essai. Dans la dernière version de la grille budgétaire AAP 2022 (11) les coûts sont répartis en 3 chapitres :

- Titre I : dépenses de personnels affectés à la réalisation du projet où l'on retrouve l'investigateur coordonnateur, le chef de projet, le personnel avec des missions de gestion et analyse des données, etc...
- Titre II : dépenses à caractère médical pour la réalisation du projet où l'on retrouve les surcoûts de pharmacie, de biologie, d'imagerie, etc...
- Titre III : dépenses à caractère hôtelier et général pour la réalisation du projet où l'on retrouve les surcoûts informatiques liés au frais de documentation, maintenance et réparation, etc...

Les surcoûts liés à la pharmacie présents dans la grille budgétaire AAP 2022 sont également détaillés dans une grille de surcoûts qui est établie en interne et qui est propre à chaque essai et à chaque établissement de santé.

3 DEFINITION DES MTI

Les médicaments de thérapie innovante sont définis comme des médicaments biologiques par la directive européenne 2003/63/CE. Un médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. (1)

Le règlement européen n°1394/2007 définit 4 catégories de MTI (2) : les médicaments de thérapie génique, les médicaments de thérapie cellulaire somatique, les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire et les médicaments combinés de thérapie innovante.

Médicament de thérapie génique	Médicament de thérapie cellulaire somatique	Médicament issu de l'ingénierie tissulaire	Médicament combiné de thérapie innovante
<p>Médicament contenant un acide nucléique recombinant</p> <p>Son utilisation peut être thérapeutique, diagnostique ou prophylactique.</p> <p>Ex : ZOLGENSMA[®] (onasemnogene abeparvovec) indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale.</p>	<p>Cellules ou tissus qui ont subi une modification substantielle ou qui ne sont pas destinés à être utilisés pour les mêmes fonctions.</p> <p>Son utilisation a pour but de traiter, prévenir et/ou diagnostiquer la maladie.</p> <p>Ex : ALOFISEL[®] (darvdstrocel) indiqué dans le traitement des fistules périanales complexes chez les patients adultes atteints de maladie de Crohn luminale non active ou légèrement active.</p>	<p>Cellules ou tissus qui ont subi une modification substantielle ou qui ne sont pas destinés à être utilisés pour les mêmes fonctions.</p> <p>Son utilisation a pour but de réparer, régénérer ou remplacer un tissu humain.</p> <p>Ex : La peau artificielle pour recouvrir les plaies des grands brûlés (encore en développement).</p>	<p>Médicament répondant à une des trois définitions précédentes et intégrant un DM.</p>

Tableau 1 : Synthèse des 4 classes de MTI

3.1. Médicaments de Thérapie génique

Ce sont des médicaments qui contiennent un acide nucléique recombinant, administré à des personnes en vue de réguler, de réparer, de remplacer, d'ajouter ou de supprimer une séquence génétique. Son effet thérapeutique, prophylactique ou diagnostique dépend directement de la séquence d'acide nucléique recombinant qu'il contient ou du produit de l'expression génétique de cette séquence. (1)

L'administration de l'acide nucléique peut se faire soit in-vitro soit in-vivo :

- In-vitro : des cellules du patient sont prélevées puis l'acide nucléique y est introduit. Elles sont ensuite ré-injectées au patient
- In-Vivo : l'acide nucléique est directement injecté au patient le plus souvent par le biais d'un vecteur de transfert.

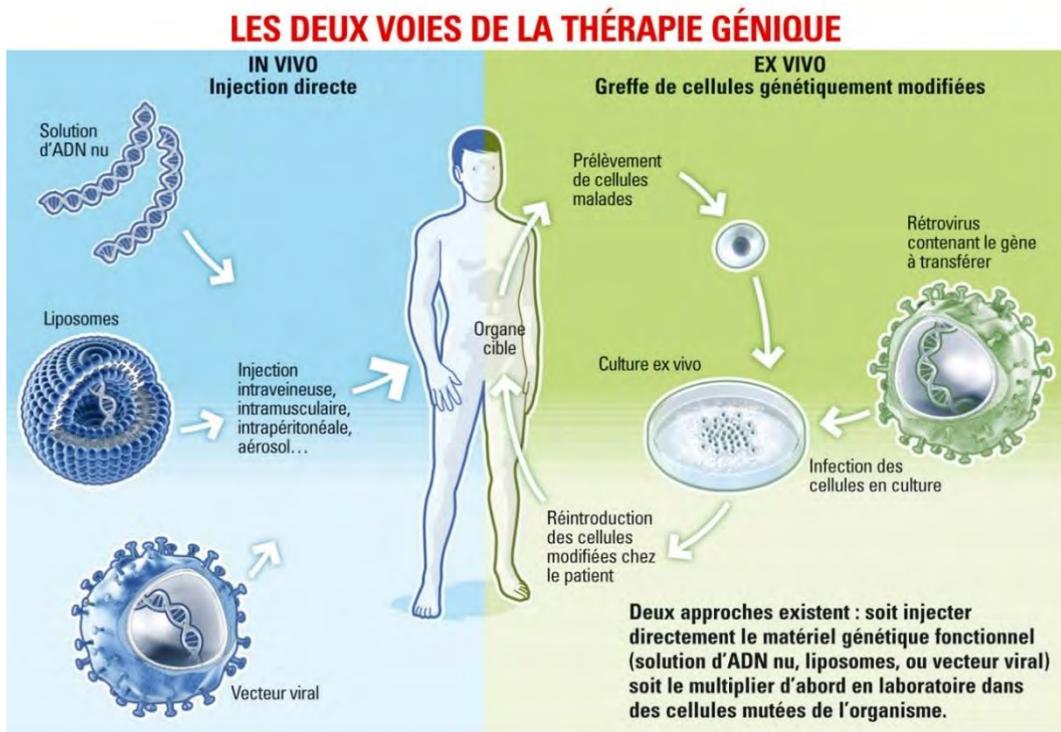


Figure 1 : Représentation des deux voies de la thérapie génique (12)

3.2. Médicaments de thérapie cellulaire somatique

Ce sont des médicaments qui contiennent des cellules ou des tissus qui ont fait l'objet d'une modification substantielle de façon à modifier leurs caractéristiques biologiques, leurs fonctions physiologiques ou leurs propriétés structurales. Cela concerne aussi les cellules ou tissus qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la même fonction chez le receveur et le donneur. Ils sont également présentés comme possédant des propriétés permettant de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie à travers l'action métabolique, immunologique ou pharmacologique de ces cellules ou tissus ou bien utilisés ou administrés à une personne dans une telle perspective. (1). L'annexe 1 du règlement européen 1394/2007/CE (2) décrit les manipulations non substantielles : reprises ici en Annexe 2.

3.3. Médicaments issus de l'ingénierie tissulaire

Ce sont des produits qui contiennent des cellules ou tissus issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire, comme des cellules ou tissus soumis à une manipulation substantielle, ou qui ne sont pas destinés à être utilisés pour la même fonction essentielle chez le receveur et chez le donneur. Ils sont présentés comme possédant des propriétés leur permettant de régénérer, réparer ou remplacer un tissu humain, ou est utilisé chez l'être humain ou administré à celui-ci dans ce but. (2)

3.4. Médicaments combinés de thérapie innovante

Ce sont des médicaments qui intègrent un dispositif médical en plus de sa partie tissulaire ou cellulaire. Le dispositif médical doit répondre au nouveau règlement européen n°2017/745 (pour les dispositifs médicaux qui obtiennent leur marquage CE à partir du 26 mai 2020) (13) ou aux directives 93/42/CE (14) ou 90/385/CE (15) pour les DM dont le marquage CE est antérieur au 26 mai 2020.

3.5 Spécificités des essais cliniques MTI

3.5.1 Spécificités réglementaires

Au sein des établissements de santé l'activité de préparation et de gestion des essais cliniques est soumise à une autorisation auprès de l'ARS. Pour obtenir cette autorisation, l'établissement doit disposer de locaux adaptés et du personnel formé. Cette autorisation est nécessaire pour réaliser la gestion pharmaceutique des essais cliniques au sein de l'établissement. Depuis 2019, l'activité des essais cliniques MTI est soumise à autorisation supplémentaire, toujours auprès de l'ARS pour une durée de 5 ans renouvelable (16) (17).

Les MTI étant des médicaments d'origine biologique, leurs essais cliniques ont quelques spécificités supplémentaires par rapport aux essais cliniques classiques. Ces spécificités sont à la fois d'origine réglementaire mais sont également en lien avec les caractéristiques physico-chimiques du produit.

Concernant les spécificités réglementaires, le médicament doit à la fois répondre à la réglementation des essais cliniques (règlement européen n°536/2014 (18) et Décret n° 2016-

1537 du 16 novembre 2016 (19)) mais il doit également répondre à la réglementation qui est en vigueur selon sa nature. Par exemple, les essais cliniques concernant des médicaments de thérapie génique doivent en plus répondre à la Directive 2001/18/CE (20) et à la Directive 98/81/CE du Conseil du 26 octobre 1998. (21)

3.5.2 Spécificités en lien avec la nature du produit

Conditions particulières de conservation :

- La complexité du stockage à des températures inférieures à -20°C obligeant l'établissement qui réalise l'essai clinique de se munir de dispositifs de stockages pouvant atteindre ces températures (congélateurs super-froid, cuve d'azote et/ou Dry Shippers).

Risque environnemental et risque pour le manipulateur :

- La sensibilité aux agents pathogènes ainsi que le risque de contamination de l'environnement et du personnel donc des mesures de confinement et d'hygiène sont à adaptées par le biais de la nature des vecteurs selon leurs risques. Les zones à atmosphère contrôlée (classées en 4 catégories conformément à la norme EN/ISO 14644-1) (22) doivent répondre à un classement de niveau supérieur par rapport aux essais classiques. Pour vérifier que les zones à atmosphère contrôlée répondent aux caractéristiques de leur classe, les contrôles bactériologiques et particuliers doivent être réalisés plus souvent pour les MTI. De plus, tout dispositif en contact avec la substance doit subir une décontamination (chimique ou thermique) avant d'être jeté dans le circuit classique d'élimination des déchets dangereux.
- L'origine biologique du produit thérapeutique, qu'elle soit autologue ou allogénique de la matière première, elle impose un suivi de la traçabilité à chaque étape du processus de préparation pour que la préparation finale soit bien injectée au même patient prélevé (autologue) ou que l'on puisse remonter à tout moment à l'origine de celle-ci (allogénique). Cette traçabilité doit être conservée au minimum 30 ans.

L'adaptation des locaux pour le stockage et la fabrication, l'hygiène de ces derniers, les contrôles plus réguliers ainsi qu'une traçabilité plus importante impliquent une certaine organisation au niveau des PUI réalisant des essais cliniques MTI.

Fragilité du produit :

- Les produits issus de la thérapie cellulaire doivent être manipulés avec précaution, les cellules devant être viables pour espérer obtenir l'activité recherchée. La manipulation du produit doit donc se faire en adéquation stricte avec les recommandations du fabricant et les modalités de mise en forme (décongélation, mise en solution, dilution, viabilité, stérilité environnementale) doivent être décrites et justifiées pour garantir une efficacité optimale du MTI.

3.6 Etat des lieux des essais cliniques MTI

3.6.1 En Europe

Le nombre d'essais cliniques MTI actuellement en cours est difficile à évaluer précisément. En effet, les dernières données précises datent de 2019, suite à un état des lieux des MTI en France et en Europe (23). En 2019, il y avait 233 essais cliniques MTI déclarés en Europe. Les principaux pays impliqués étaient la France, l'Allemagne, la Pologne et la Suisse. Actuellement, 364 essais cliniques sont référencés sur le site Clinicaltrial.gov et dont 41 ont le statut « terminé ». Cette information est parcellaire car le référencement sur le site Clinicaltrials.gov n'est pas obligatoire. Cependant, la tendance croissante de ce type d'essai clinique laisse présager une augmentation dans les années à venir... Parmi ces 364 essais cliniques, 140 des phases I et 138 sont des phases II. Ce constat montre que le développement des thérapies innovantes est encore à ses débuts, avec des études de petite taille, peu de patients et peu de centres, mais laisse présager l'émergence d'essais ambitieux de phase III de plus grande envergure dans les prochaines années pour les phases précoces ayant montré un intérêt thérapeutique.

3.6.2 En France

Aujourd'hui en France, il y a 85 essais cliniques de référencés sur le site Clinicaltrial.gov. Sur les données de 2019 (23), on retrouvait 63 essais cliniques sur les MTI. La tendance à l'augmentation du nombre d'essais cliniques au niveau national suit la tendance européenne. Parmi les 85 essais, 10 sont en statut « terminé ». On retrouve également un peu plus de la moitié de ces essais dans la phase I (21 essais cliniques) et la phase II (26 essais cliniques). La répartition nationale est donc semblable à la répartition Européenne. On peut inférer que la centralisation des dépôts recommandée pour les nouveaux essais (nouveau règlement européen)

et la nécessité d'étendre pour les industriels pharmaceutiques le pool de leurs patients éligibles va montrer une augmentation du nombre de déclaration d'essais cliniques MTI en France. Les indications ciblées par les essais cliniques actuellement en cours sont l'oncologie, l'ophtalmologie puis viens ensuite les maladies cardiovasculaires.

4 RÈGLEMENT MTI HISTORIQUE, SYNTHÈSE ET ÉVOLUTION BPF, BPP, LD

4.1. Droit Européen

Dans les années 1990, suite au développement technologique de la culture cellulaire, de la transfection et de la connaissance du génome, on voit apparaître les premiers produits de thérapie génique et de thérapie cellulaire. Ils sont alors apparentés réglementairement aux produits transfusionnels et aux préparations cellulaires. Jusqu'en 2003, ces nouveaux produits n'avaient qu'un statut national et seulement dans certains pays avec, pour certains, différents statuts réglementaires (DM, médicament, etc...). Par la suite, et à partir de 2003, ils apparaissent dans la réglementation européenne par le biais de la Directive 2003/63/CE (1) venant modifier la directive européenne 2001/83/CE (24). Dans cette nouvelle directive, la commission européenne propose une définition pour les produits de thérapie génique et de thérapie cellulaire et les classe parmi les médicaments. Cette décision réglementaire engendre la création d'une nouvelle classe de médicaments : les MTI.

Cette nouvelle directive ne mentionne cependant pas les produits issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire. Ceux-ci font leur première apparition dans le règlement européen 1394/2007/CE (2) qui a pour objectif d'harmoniser et de faciliter l'accès au marché des MTI.

Il confirme le statut de médicaments des MTI et définit le format de dossier de demande d'AMM : le *common technical document* (CTD). Cette demande d'AMM devra obligatoirement être faite selon une procédure centralisée et évaluée par l'EMA.

4.2. Droit français

En France, ce règlement européen a été transposé par la loi 2011-302 du 22 Mars 2011, article 8 (3). Antérieurement à cela, les MTI, étaient encadrés par la directive 2001/20/CE (25) abrogée par le règlement UE n°536/2014 (18) qui est entré en vigueur le 31 janvier 2022.

Les essais cliniques MTI mis en place avant l'entrée en vigueur du règlement UE n°536/2014 sont également encadrés par la réglementation des recherches impliquant la personne humaine (RIPH) (ils relèvent des RIPH de type I : « recherche interventionnelle qui comporte une intervention sur la personne humaine non justifiée par sa prise en charge habituelle »). Cette réglementation est soumise au décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016 (19) et le décret rectificatif n°2017-884 du 9 mai 2017. (26)

Suite à l'application du règlement UE n°536/2014, les essais cliniques MTI sont encadrés par la réglementation des recherches interventionnelles qui comporte une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle. (27).

A ceci s'ajoute, pour les MTI répondant à la classification des OGM la directive 2001/18/CE (20) relative à la dissémination volontaire d'OGM et la directive européenne 98/81/CE (21) relative à l'utilisation confinée des OGM lors des essais cliniques. Cette dernière a été transposée en France par la loi n°2008-595 du 25 juin 2008. (28)

A partir de ces différents textes de loi, les bonnes pratiques de fabrication (BPF) (applicables pour les industriels) (29) et les bonnes pratiques de préparation (BPP) (applicable pour les PUI des établissements de santé) ont été mises à jour avec l'intégration d'une partie sur les MTI.

Les bonnes pratiques décrivent les recommandations et les prérequis en termes de locaux, équipements ressources humaines et système de management de la qualité convenant à la préparation des MTI. Les bonnes pratiques servent de référence et de guide pour répondre aux exigences de ces préparations. La conformité et le respect des bonnes pratiques permettent de garantir que les exigences minimales de la préparation sont respectées. Les modalités pratiques spécifiques de cette préparation sont cependant décrites dans le manuel pharmacie associé au protocole de recherche clinique.

Les principaux points mentionnés sont résumés ci-dessous, et détaillés plus avant dans la suite de ce travail :

- La manipulation des MTI doit se faire sous des postes à flux d'air unidirectionnel de type II ou des isolateurs qui sont installés dans une zone à atmosphère contrôlée (ZAC) de classe B minimum. Si la manipulation se fait au sein d'un isolateur, il est possible d'être dans une ZAC de classe C.
- Les pré-requis généraux s'appliquent comme la nécessité d'une cascade de pression, murs sols lisses.

Concernant le personnel, il doit être formé à la manipulation et se doit d'être protégé des substances qu'il manipule. Le niveau de protection avec des équipements de protection individuelle (EPI) diffère selon le classement du risque des OGM décrit en Annexe 1.

L'élimination des déchets doit se faire après inactivation chimique ou thermique (autoclavage obligatoire pour les OGM de type II).

Au niveau européen, des lignes directives relatives à la préparation des MTI expérimentaux sont également publiées et elles précisent certains points concernant la préparation, la traçabilité, la mise en place d'une échantillothèque, etc... Concernant la traçabilité, il est précisé qu'il est indispensable de créer un système (souvent sous forme de dossier de lot) qui permet le suivi ascendant et descendant des cellules/tissus contenus dans les MTI durant toute la fabrication, depuis le don jusqu'à la livraison du produit fini au destinataire. Ce dossier de lot est à conserver 30 ans après la date de péremption du produit.

PARTIE 2 : ELEMENTS CARACTERISTIQUES DE LA PREPARATION DES MTI

Dans cette partie je décrirai plus en détails les points particuliers de la préparation des médicaments de thérapie innovante en insistant plus particulièrement sur les exigences de la classe la plus à risque (OGM de type II) versus les autres classes de MTI.

1. PREREQUIS NECESSAIRES POUR LA PREPARATION DES MTI

1.1 Personnel

Pour toutes préparations pharmaceutiques, à fortiori MTI, le personnel doit être en nombre suffisant et avoir les qualifications nécessaires. Il est important que l'ensemble du personnel, y compris celui chargé de l'entretien soit formé et évalué sur les spécificités des locaux contenant des produits MTI. Au sein d'une même équipe, les différents rôles et postes doivent être clairement définis compris et régulièrement réévalués.

Le personnel doit être formé à la manipulation en milieu aseptique, il est également formé sur les règles d'hygiène à respecter pour évoluer dans une ZAC (règles vestimentaires, ne pas boire ni manger dans le milieu de production, etc...).

1.1.1 Thérapie cellulaire somatique et OGM type I

En plus de ses règles de base pour la manipulation en milieu aseptique, il existe une formation sur les spécificités de la thérapie cellulaire somatique et OGM de type I.

Il est important de faire un vide de ligne entre chaque essai et de s'assurer que le personnel soit formé à la préparation et aux spécificités de chaque essai clinique géré.

Des modes opératoires précis, compréhensibles et à jour doivent être rédigés afin que la prise en charge des préparations et la gestion des produits MTI concernés soient gérées de façon harmonisée et conforme aux recommandations, à la fois du promoteur et selon les réglementations qui s'appliquent.

1.1.2 OGM type II

Le personnel manipulant les OGM de type II est à la fois formé à la manipulation aseptique mais également sur les risques liés à la manipulation des OGM de classe II (une formation théorique est obligatoire).

Tous les ans, il est évalué sur le respect des exigences vestimentaires et régulièrement, il est soumis à une surveillance médicale adaptée.

Afin de protéger au mieux le personnel au risque d'exposition à des médicaments biologiques, le service doit disposer d'un kit de décontamination adapté d'un mode opératoire détaillé pour réaliser cette décontamination et d'une trousse d'urgence.

1.2 Locaux

Les locaux doivent être adaptés et qualifiés pour réaliser les différentes tâches de préparation des MTI. Concernant les zones d'atmosphère contrôlés elles sont qualifiées selon la norme NF EN ISO 14644-1 (30) : « Salles propres et environnement maîtrisés apparentés - partie 1 : classification de la propreté particulaire de l'air » (*cf* Annexe 3) ; et sont requalifiées à intervalle régulier selon la norme NF EN ISO14944-2 (31) : « Salles propres et environnements maîtrisés apparentés – partie 2 : surveillance du maintien des performances de la salle propre pour la propreté particulaire de l'air ». Les BPF (29) et BPP (32) se sont calquées sur les normes citées précédemment pour établir leur propre classification des zones à atmosphère contrôlée en fonction du nombre de particules présentes dans l'air lorsque la salle est au repos et en activité ainsi que la limite de contamination microbiologique acceptable (*cf* Annexe 3). Il est nécessaire de rédiger et de valider le mode opératoire du nettoyage des locaux. Il faut, de plus identifier les locaux par le symbole international du risque biologique.



Figure 2 : Symbole international du risque biologique

1.2.1 Thérapie cellulaire somatique et OGM type I

Les médicaments de thérapie cellulaire somatique et les OGM de type I peuvent être préparés sous un PSM de type II qui se trouve dans une ZAC de classe B mais ils peuvent également être préparés dans des isolateurs qui peuvent se trouver dans une ZAC de classe C.

Ces derniers ne sont pas spécialement dangereux pour l'Homme et l'environnement donc il est préférable de protéger la préparation des contaminations microbiologiques. Pour cela, la ZAC est alors placée en surpression.

1.2.2 OGM Type II

Les OGM de type II doivent être manipulés dans un isolateur placé dans une ZAC de classe B. Il existe un risque de contamination de l'environnement et du manipulateur lors de la préparation de ces derniers. Les flux d'air doivent être confinés, la salle se doit d'être en dépression afin d'éviter la contamination de l'environnement ou du manipulateur.

1.3 Équipements

Tout le matériel de production et de contrôle doit être adapté à l'usage prévu et ne doit présenter aucun risque pour les produits. Les surfaces des équipements de production en contact avec les produits ne doivent pas réagir avec ceux-ci pour ne pas altérer la qualité de ces derniers. De plus, les surfaces en contact avec les cellules/tissus doivent être stériles.

Les équipements doivent être clairement identifiés et doivent être installés de façon à éviter toute contamination croisée.

Les différents équipements sont qualifiés : on s'assure qu'ils répondent aux caractéristiques techniques qui leur sont demandés. Afin de maintenir leur qualification et leur performance dans le temps, les équipements doivent être étalonnés, contrôlés ou vérifiés à intervalle régulier. Les enregistrements de ces contrôles doivent être conservés.

Si des logiciels informatiques sont utilisés, il est important d'évaluer leur capacité du système à garantir l'intégrité des données.

Le nettoyage et le stockage du matériel doivent être adaptés pour éviter les contaminations : il est recommandé d'utiliser des produits nettoyant adaptés et du matériel à usage unique lorsque cela est possible.

Toutes les procédures de nettoyage (que la surface soit en contact avec les produits ou non) sont validées et enregistrées sous forme de documents écrits.

Concernant les opérations de réparation et d'entretien, celles-ci ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des produits (29) et sont à réaliser lorsqu'il n'y a pas d'activité de production.

Il est important d'utiliser des équipements de protection individuelle adaptés au produit manipulé. Leur temps d'utilisation doit être adapté et permettre de travailler dans des conditions n'affectant ni la santé de l'opérateur, ni la qualité de la préparation. (32)

2. ANALYSE DE LA NOUVELLE PROPOSITION DE CONVENTION UNIQUE ET SON UTILISATION DANS LE CADRE DES ESSAIS CLINIQUES MTI

Actuellement les centres investigateurs utilisent la convention unique publiée par l'arrêté du 28 mars 2022 (10). Pour rappel, cette dernière dispose de 2 parties :

- Annexe 2 dont les items sont non modifiables. Les centres investigateurs peuvent seulement les « désactiver » dans le cas où ceux-ci sont non applicables à l'essai clinique.

- Annexe 3 (maintenant appelé Annexe 4) où chaque centre peut rajouter des items qui ne sont pas présents dans l'annexe 2.

Depuis quelque temps, la CPCHU en concertation le LEEM font une révision de cette convention unique. Début juin 2023, une proposition de cette révision a été envoyée aux différents centres réalisant des essais cliniques.

Dans la suite de ce travail nous allons comparer la convention unique qui est appliquée actuellement et la nouvelle proposition et voir si cette dernière peut être applicable aux essais cliniques MTI.

2.1 Forfait pharmaceutique

Le forfait pharmaceutique correspond aux frais engendrés par les activités suivantes :

- Visite de pré-sélection
- Evaluation de la faisabilité
- Revue de la grille de surcoût pharmaceutique
- Mise en place de l'essai en présence du pharmacien
- Rédaction des procédures écrites concernant l'essai : définition de l'organisation et rédaction des documents du circuit pharmaceutique (ordonnance, formulaire de comptabilité, fiche de traçabilité, procédure de destruction modalités de transfert au service etc...)

- Clôture administrative de l'essai

Ce forfait est scindé en deux lignes sur la convention unique : une première ligne pour la première année (500€) et une deuxième ligne correspondant à chaque année supplémentaire (200€ par année supplémentaire).

Dans la nouvelle proposition de convention unique, ce forfait est également scindé en deux lignes mais les coûts sont échelonnés sur 3 niveaux en fonction de la complexité de la recherche :

- Le niveau 1 c'est un essai clinique simple sans préparation : la première année est facturée à 600€ et les années supplémentaires sont facturées à 250€
- Le niveau 2 c'est un essai clinique avec préparation « classique » : la première année est facturée à 1 200€ et les années supplémentaires sont facturées à 500€
- Le niveau 3 c'est un essai clinique avec une préparation complexe : la première année est facturée à 1 800€ et les années supplémentaires sont facturées à 750€

Lorsqu'un essai clinique est mis en place dans un centre d'investigation, le pharmacien doit évaluer la faisabilité de l'essai concernant le circuit des produits thérapeutiques.

Depuis le nouveau règlement européen cette faisabilité doit être vérifiée par le promoteur par le biais d'un entretien téléphonique ou d'une réunion en visioconférence. Les points concernant la réception, stockage, préparation, dispensation doivent être discutés et validés.

De plus, le pharmacien et son équipe valide la grille des surcoûts pharmaceutiques, il rédige également les procédures nécessaires au bon déroulement de l'essai clinique (réception, stockage, dispensation, etc...). Le temps pharmacien dédié à ces activités est plus important pour les essais cliniques MTI. En effet, la rédaction des documents et procédures prend plus de temps du fait des caractéristiques des MTI : la manipulation de chaque MTI est spécifique du produit et il est difficile d'anticiper les exigences du promoteur. Il est possible que pour une même substance active il y ait deux essais cliniques différents nécessitant chacun leur propre procédure.

Avant de débiter un essai clinique MTI, les promoteurs demandent généralement de faire une simulation à blanc du circuit pharmaceutique : de la réception du MTI jusqu'à l'administration afin de valider et d'anticiper les problématiques qui pourraient survenir au cours du circuit pharmaceutique. Cette mise en situation est chronophage et mobilise le personnel de l'unité.

A première vue, les essais cliniques MTI se rapprochent d'une recherche de niveau 3 mais il est important de noter que dans la nouvelle proposition on retrouve quelques items dédiés au MTI dont un qui s'appelle « Forfait supplémentaire MTI/OGM » qui correspond au coût engendré par la rédaction et mise à disposition des procédures liées à la gestion des MTI/OGM et au maintien du système qualité associé. Le coût estimé dans la proposition est de 2 000€ et vient s'ajouter aux forfaits pharmaceutiques de première année et d'années supplémentaires.

Il est à noter qu'il existe également un item concernant le forfait pharmaceutique de coordination qui ne sera appliqué que si l'établissement investigateur est l'établissement coordonnateur. Cet item n'est pas présent dans l'annexe 2 de la convention unique mais on le retrouve dans la nouvelle proposition. Le coût de ce forfait est de 400€. Cette activité de coordination nécessite une anticipation des surcoûts liés aux autres centres en tenant compte des particularités des centres associés. Par exemple transfert des produits à l'essai dans différents sites, (anticipation du transport spécifique) existence ou non d'un stockage à très basse température, transport extrêmement urgent si le produit à l'essai a une stabilité très courte etc...

Cette position de coordinateur est un temps supplémentaire et une interaction plus importante avec le promoteur bien en avant du début effectif de l'essai clinique. Il nécessite de connaître la plupart des particularités des centres associés et d'avoir une vision claire des contraintes liées à l'essai en particulier.

2.2 Forfait de dispensation nominative

Ce forfait correspond à la validation pharmaceutique, l'analyse d'ordonnance ainsi que l'acte de délivrance. Il est appliqué pour chaque ligne dispensées sur l'ordonnance et il est de 28 € dans la convention unique.

Concernant la nouvelle proposition cet item est basé sur le taux horaire pharmacien avec un temps estimé à 30 minutes pour la dispensation soit un coût de 51 € par ligne de dispensation. Ce forfait comprend l'analyse pharmaceutique, la validation de l'ordonnance, la préparation éventuelle des doses à administrer, la délivrance des unités thérapeutiques, le conseil patient, la gestion des retours patient durant la recherche. On retrouve également une ligne spécifique au MTI avec un coût de 200 € par dispensation qui correspond à la coordination avec le service investigateur, à l'acheminement du MTI/OGM par un pharmacien avec conditions particulières de transport et à l'accompagnement à l'administration du MTI/OGM.

Il est important de noter qu'à part les trois dernières spécificités décrites plus haut, lors d'un essai clinique MTI la validation de l'ordonnance, la délivrance des unités thérapeutiques et le conseil patient ne sont pas plus complexes qu'un médicament « classique ».

2.3 Destruction

Concernant la destruction sur la convention unique, on retrouve 2 lignes :

- Une ligne pour les destructions au fil de l'eau avec un coût à 8€ par destruction
- Une ligne pour les destructions par campagne avec un coût à 80€ par campagne

Très souvent les établissements de santé ne font qu'une mise à destruction car la destruction est réalisée par un prestataire de service (filère DASRI par exemple).

Cette mise à destruction comprend, le regroupement des unités thérapeutiques, leur tri éventuel, leur stockage en tant que déchets (zone différente de la zone de stockage des unités thérapeutiques non utilisées) en attente de leur enlèvement ainsi que l'organisation de leur enlèvement (appel au transporteur qui acheminera les déchets jusqu'au lieu de destruction).

Dans la nouvelle proposition les coûts n'ont pas été modifiés et sont toujours de 8€ pour une destruction au fil de l'eau et de 80€ pour une destruction par campagne. Mais il existe une ligne spécifique au MTI qui est facturable pour tout frais de désactivation ou d'autoclavage et qui est de 500€ par acte de destruction.

Concernant les obligations et spécificités de destruction des MTI, la destruction des unités thérapeutiques se fera en majorité au fil de l'eau. Il convient de séparer la prise en charge de destruction les MTI de thérapie cellulaire somatique ainsi que les MTI d'OGM de type I de celle les MTI d'OGM de type II.

2.3.1 Thérapie cellulaire somatique et OGM de type I

Avant la mise à destruction des MTI de thérapie cellulaire somatique et des OGM de type I, une inactivation chimique est demandée. Cette inactivation chimique est le plus souvent réalisée avec de l'eau de javel ou selon les modalités décrites par le fabricant ou le promoteur de l'essai clinique.

Si le promoteur exige une inactivation physique par la chaleur, alors il faudra appliquer le coût d'utilisation de l'autoclave qui est décrit dans la partie ci-dessous.

2.3.2 OGM de type II

Les flacons contenant la substance active (classées OGM de type II) ainsi que les annexes ayant servis à sa manipulation (aiguilles, seringues, etc...), doivent subir une inactivation physique par la chaleur avant la mise en destruction. Ainsi il est nécessaire d'utiliser un autoclave avant de mettre à destruction les différents déchets.

En plus du coût d'achat d'un autoclave, il est important de former le personnel à son utilisation et à son entretien afin de garantir son efficacité (normes NF EN ISO 17665-1 et NF CEN ISO/TS 17665-2). Il est de plus nécessaire de réaliser des tests de conformité et de maintenance de premier niveau de façon très régulière, même en dehors de toute destruction d'OGM.

Ensuite le temps d'autoclavage et l'utilisation restreinte à cet usage pour l'autoclave expliquent ce surcoût.

Une fois le cycle de stérilisation réalisé, les produits vont pouvoir suivre le chemin « classique » de mise en destruction qui est appliqué habituellement dans l'établissement de santé.

2.4 Conditions de stockage

Dans la convention unique, le coût de stockage est de 50€ par année par lieu de stockage différents (par exemple : un essai clinique avec deux molécules dont une qui se conserve à température ambiante et la deuxième au frigo se verra appliquer un coût de 100€ par année).

Dans la nouvelle proposition on retrouve deux items liés au stockage :

- Les conditions de conservation hors cryoconservation avec un coût de 50 € par zone de stockage et par année d'étude
- La cryoconservation avec un coût de 1 000€ par année d'étude

Les conditions de stockage des spécialités MTI sont très souvent plus complexes car elles nécessitent des températures extrêmes (-20°C, -80°C).

La majorité des unités MTI dispose de congélateurs pouvant atteindre des températures de -60°C ainsi que des cuves d'azote liquide pour permettre le stockage des unités thérapeutiques. Il est nécessaire de former le personnel à l'utilisation de ces cuves et la manipulation des produits congelés sous azote, d'avoir les locaux adaptés avec un système d'enregistrement et d'alarme concernant la concentration d'azote ainsi que des EPI adaptés à la manipulation des unités thérapeutiques.

Quel que soit le système de stockage utilisé, les promoteurs demandent obligatoirement un suivi des températures avec un système d'alerte. Il est donc nécessaire de s'équiper en sondes d'enregistrement de température pouvant enregistrer de manière fiable sur l'intervalle -20°C - 80°C. Afin de garantir le fonctionnement de ces sondes, elles sont régulièrement calibrées et entretenues soit par l'équipe du GBM de l'établissement de santé soit par un prestataire extérieur qui est formé à l'entretien des équipements utilisés dans le cadre des essais cliniques MTI. De plus ce suivi de température doit se faire 24h sur 24 : l'établissement de santé doit donc se munir d'un logiciel d'enregistrement continu compatible avec les sondes et doit rédiger une procédure détaillant la marche à suivre en cas d'excursion de température. Cette procédure doit décrire la conduite à tenir pendant les horaires d'ouverture de la pharmacie mais aussi en dehors de celle-ci, nécessitant parfois le déplacement d'un pharmacien d'astreinte sur les lieux pour prendre en charge rapidement les unités thérapeutiques qui pourraient être dégradées par l'excursion de température.

2.5 Étiquetage et Ré-étiquetage

Sur la convention unique cet item est divisé en trois lignes :

- Le ré-étiquetage de moins de 10 unités : 15€
- Le ré-étiquetage de 10 à 50 unités : 25€
- Le ré-étiquetage de plus de 50 unités : 50€

Dans les essais classiques l'étiquetage ou le ré-étiquetage est souvent dû à une extension de péremption. Ainsi ces 3 lignes seront destinées aux MTI d'origine allogénique.

Pour rappel, l'acte de ré-étiquetage est un acte pharmaceutique soumis à autorisation de l'ARS.

Une procédure au sein de l'établissement concernant l'acte de ré-étiquetage doit être écrite et à chaque ré-étiquetage, le pharmacien doit valider le certificat de ré-étiquetage avant la libération des unités thérapeutiques. Cette procédure doit être rédigée pour chaque essai clinique et doit décrire précisément les modalités de ce ré-étiquetage.

Dans la nouvelle proposition le coût du ré-étiquetage est basé sur taux horaire pharmacien avec un forfait campagne de 30 minutes auquel on ajoute 30 minutes supplémentaires par tranche de 10 unités étiquetées. Ce coût s'applique pour toutes les opérations d'étiquetage ou de ré-

étiquetage et concerne à la fois les médicaments et DM expérimentaux ou non fournis ou remboursés par le promoteur.

2.6 Visites de suivi (monitoring)

Chaque visite de monitoring demande un temps de préparation en amont. Ce temps de préparation mobilise principalement le préparateur mais également le pharmacien. Lorsque l'attaché de recherche clinique du promoteur réalise la visite, le pharmacien est très souvent sollicité par ce dernier afin de répondre à certaines interrogations mais également pour signer les documents conformément aux BPC. Parmi les documents à signer on retrouve : le compte rendu de la visite, les différentes « notes to file » qui correspondent à la justification des écarts observés lors du monitoring ou la description d'actions menées pour corriger un écart dans le cadre de la gestion d'un essai clinique donné, les comptabilités nominatives et globales, les accusés de réception des nouveaux documents reçus, chaque nouvelle version du site binding plan, etc...

Dans la convention unique, le coût d'une visite de monitoring est de 30€. Pour information, dans le cadre d'un essai clinique classique, l'ARC promoteur reste environ 3h pour monitorer une dizaine de patient.

Dans la nouvelle proposition, les visites de monitoring sont facturées selon le niveau de la recherche. Pour une recherche de niveau 1, le coût est de 60€, pour le niveau 2 il est de 120€ et pour le niveau 3 il est de 180€.

Au vu des exigences administratives demandées par les MTI, le temps pharmacien concernant la préparation de cette visite ainsi que le temps de monitoring de l'ARC promoteur seront plus importants que pour les essais cliniques classiques. Ceci est dû aux traçabilités demandées dans le cadre des essais MTI qui sont bien supérieures aux essais classiques, ce qui implique des vérifications supplémentaires pour l'ARC moniteur mais aussi des risques d'erreur supplémentaires et donc des justifications plus importantes pour l'équipe pharmaceutique.

2.7 Acte IWRS

L'IWRS (Interactive Web Response Système) est un service Internet qui permet l'attribution des traitements de l'essai à un patient donné. En plus de l'attribution des traitements, le centre investigateur peut être amené à tracer les réceptions, la dispensation et parfois l'administration des produits thérapeutiques. Dans la convention unique, l'actes IWRS est facturé à 10€ l'actes.

Dans la nouvelle proposition, cet acte est facturé à 25€.

Concernant les essais cliniques des médicaments de thérapie innovante, les plateformes resteront les mêmes que celles qui existent actuellement et l'équipe pharmaceutique sera amenée à les utiliser de la même manière que pour des essais classiques.

2.8 Réception/livraison

La réception des produits expérimentaux est une étape cruciale et très chronophage de la gestion des essais cliniques. En effet, il est important de réaliser toutes les étapes clés décrites dans les BPC (vérifier l'intégrité des produits, la quantité, la date de péremption et le numéro de lot ainsi que l'adéquation du contenu avec le bordereau de livraison et/ou bon de commande ; s'assurer que les conditions de conservation ont été respectées pendant le transport ; veiller à la présence d'un certificat de libération des lots correspondant au lot fourni daté et valide pour chaque lot livré). Il est également demandé de remplir et de retourner au promoteur tous les documents nécessaires à la traçabilité du produit expérimental.

Dans la convention unique, chaque réception qui a lieu au cours de l'essai clinique est facturée 20€.

Concernant la nouvelle proposition, l'acte de réception est basé sur le taux horaire pharmacien avec un temps estimé à 30 minutes soit un coût de 51€ par réception. On retrouve également une ligne spécifique aux MTI dans le cas d'une réception en carboglace ou LN2 (ex : dryshipper) avec un coût également basé sur le taux horaire du pharmacien mais avec cette fois-ci un temps de réception estimé à 90 minutes soit un coût de 153€.

Il est important de noter qu'au vu de la complexité d'une réception d'un produit expérimental classé MTI, les réceptions se font bien souvent en binôme (soit un pharmacien et un préparateur en pharmacie hospitalière, soit un pharmacien et un interne en pharmacie hospitalière, soit deux pharmaciens).

2.9 Reconstitution/préparation

2.9.1 Condition non stérile

Dans la grille de convention unique chaque préparation est facturée 20€.

Concernant la nouvelle proposition on retrouve également cet item mais le coût de la préparation en milieu non stérile dépend du niveau de la recherche. Pour une recherche de niveau 1, la préparation en milieu non stérile est facturée à 50€ ; pour le niveau 2, elle est facturée à 100 € et pour le niveau 3 elle est facturée à 150€.

Concernant les MTI, les actes de préparation sont listés dans les BPF (partie IV chapitre 16) (33). Ainsi les étapes de décongélation, lavage, changement de tampon, centrifugation, élimination des impuretés (filtration), la dissolution la dilution, la division du produit (adaptation de dose) et le changement dans des dispositifs d'administration font partis de l'activité de reconstitution du produit de thérapie innovante si le promoteur justifie que ces étapes ne peuvent être réalisées au moment de la préparation (délétère pour le produit).

Dans le cas des MTI seule la décongélation simple (sans retirer le produit expérimental de son emballage primaire) pourra se faire en milieu non stérile. Cependant sur la nouvelle proposition, il est notifié que si la préparation concerne un MTI il faut alors se référer à l'item « Reconstitution/préparation de MTI/OGM » qui se trouve plus bas dans la grille.

2.9.2 Condition stérile

Dans la grille de convention unique chaque préparation est facturée 60€.

Dans la nouvelle proposition de grille, le coût de la préparation en milieu stérile dépend du niveau de la recherche. Pour une recherche de niveau 1, la préparation en milieu non stérile est facturée à 100€ ; pour le niveau 2, elle est facturée à 150 € et pour le niveau 3 elle est facturée à 200€. Mais ce dernier ne concerne pas les préparations pour les produits expérimentaux MTI.

Concernant la ligne « Reconstitution/préparation MTI/OGM » présente dans la nouvelle proposition, son coût est de 300€ par préparation. Ce dernier comprend l'utilisation et la maintenance d'une enceinte dédiée, la décontamination pré et post-manipulation et le fait qu'une préparation pharmaceutique d'un MTI monopolise au minimum deux personnes formées.

Il est, par ailleurs, important de noter que les exigences en termes de locaux et d'équipement diffèrent selon la nature du MTI.

Concernant les MTI de thérapie cellulaire somatique et OGM de type I, ils peuvent être manipulés sous un PSM de classe II se trouvant dans une ZAC de type B ou bien dans un isolateur se trouvant dans une ZAC de type C.

Pour les MTI OGM de type II, ils ne peuvent être manipulés qu'au sein d'un isolateur se trouvant dans une ZAC de Classe B, avec une ventilation dite en « dépression ». Celle-ci permet d'éviter une contamination environnementale mais nécessite une salle spécifique fermée avec la cascade de pression adéquate. Pour réaliser la préparation des OGM de type II il est demandé par les bonnes pratiques de préparation d'avoir une salle séparée afin d'éviter tout risque de contamination croisée et en dépression pour éviter la dissémination environnementale de ce produit à risque.

Le personnel manipulant les OGM de type II doit régulièrement changer d'EPI au cours de la journée et sera soumis à une surveillance médicale rapprochée.

Au final les contrôles particuliers et bactériologiques ainsi que l'entretien des locaux et équipements seront plus fréquents dans l'espace dédié à la manipulation des OGM de type II.

2.10 Audits

Ces audits peuvent être soit des audits internes soit des audits demandés par le promoteur. Ils ne concernent pas les inspections des autorités compétentes.

Concernant la convention unique et la nouvelle proposition, chaque audit qui a lieu au cours d'un essai est facturé 300€.

Concernant les MTI, le temps d'audits et de préparation de ce dernier, diffère peu de ceux réalisés dans le cadre des essais cliniques de médicament classique.

2.11 Traçabilité spécifique

Dans la convention unique des essais cliniques classiques, cette ligne est activée pour les produits expérimentaux de type stupéfiant ou médicaments dérivés du sang et son coût est de 70€ par centre.

Dans la nouvelle proposition, cette traçabilité spécifique est également facturée à 70€ par centre par recherche mais ne concerne pas les MTI. En effet il existe une ligne spécifique pour la traçabilité des MTI et l'identitovigilance des produits autologues qui est facturée à 210€ par centre et par recherche.

2.12 Référencement et saisie d'un protocole dans un logiciel de pharmacie

Dans le cadre de la sécurisation du circuit du médicament et afin d'éviter les erreurs de traçabilité ou les risques induits par une traçabilité papier, la gestion pharmaceutique des médicaments peut être réalisée avec l'aide de logiciels informatiques sécurisés. Il existe de nombreux logiciels qui aident le pharmacien à réaliser ses missions et certains sont spécifiquement conçus pour la gestion des essais cliniques.

Dans la convention unique cet acte est facturé 150€ par saisie de protocole. Concernant la nouvelle proposition, le coût de ce dernier est basé sur le taux horaire du pharmacien avec un temps estimé à 90 minutes soit un coût de 153€ par séquence de prescription informatisée ou manuscrite.

Les logiciels informatiques développés dans le cadre des essais cliniques sont peu nombreux et ne sont pas adaptés aux exigences de traçabilité des MTI. Il est donc probable que l'établissement investigateur ait à créer des documents concernant la réception, le suivi des stocks, les fiches de fabrication, etc... pour chacun de ces essais cliniques.

2.13 Fourniture d'un produit de santé

Dans certains essais cliniques, tous les produits de santé nécessaire à la réalisation de l'essai clinique ne sont pas fournis par le promoteur. Ce sont souvent des médicaments annexes à l'essai comme par exemple la prémédication, des anti-allergiques ou des traitements accessoires prévenant les effets indésirables fréquents (antiémétiques, anti-inflammatoires, etc...).

Le pharmacien du centre investigateur doit donc réaliser l'achat, l'approvisionnement et la gestion pharmaceutique de ces produits de santé.

Dans la convention unique cet item est facturé selon le prix d'achat du produit de santé auquel s'ajoute le taux horaire du pharmacien (1h) pour la gestion de l'approvisionnement (commande et gestion pharmaceutique).

Dans la nouvelle proposition, cet item est facturé également selon le prix d'achat du produit de santé (qui doit être celui du JO) et la mise à disposition (inclut l'achat, l'approvisionnement, l'étiquetage, la gestion pharmaceutique, la sortie comptable, la facturation et son suivi) qui est estimé à 10 000€ (ou 10% du prix d'achat TTC du produit expérimental s'il est supérieur à 10 000€) par mise à disposition.

Concernant les MTI, la fourniture de produit de santé sera essentiellement des médicaments annexes comme la prémédication ou des dispositifs médicaux particuliers pour l'administration et la protection des personnels réalisant l'administration au patient, ainsi que d'éventuels dispositifs de protection du patient.

2.14 Formation initiale

Les promoteurs exigent que le personnel soit formé aux différentes spécificités de leur essais (formation en ligne sur le protocole, les différents amendements, l'utilisation de l'IWRS, etc...). Ces formations ne se substituent pas à la formation continue et aux BPC il y a donc un temps de formation supplémentaire pour l'équipe pharmaceutique et ce pour chaque nouvel essai.

Au niveau de la convention unique, la formation initiale à l'essai clinique est de 85€/h pour le pharmacien et de 42€/h pour le préparateur en pharmacie hospitalière.

Dans la nouvelle proposition, le temps de la formation initiale est directement estimé à 1h et est facturée 102€ pour le pharmacien et 50,40€ pour un préparateur en pharmacie hospitalière.

Les MTI sont à la fois très sensibles à la contamination extérieure mais certains (OGM de type II) peuvent être également dangereux pour le manipulateur et l'environnement. La formation initiale à ces essais prendra plus d'une heure pour le pharmacien et le préparateur en pharmacie hospitalière pour être réalisée.

Sur la nouvelle proposition, il y également une nouvelle ligne pour la formation aux différents amendements et modifications substantielles. La traçabilité des changements et de l'impact éventuel sur le circuit pharmaceutique nécessite un véritable effort de relecture et de modification des documents impactés. Ces amendements et modifications doivent être pris en compte le plus rapidement possible après leur parution et doivent être intégrés de manière claire dans les procédures tout en traçant la version des documents impactés.

Il est de plus nécessaire de s'assurer que le personnel soit formé et informé de la teneur de l'amendement ou de la modification substantielle. Ainsi le temps estimé pour se former à l'amendement est de 30 minutes et correspond donc à un coût de 51€ pour la formation du pharmacien et de 25,20€ pour celle d'un préparateur en pharmacie hospitalière.

2.15 Stockage et archivage

Cet item correspond à l'archivage des dossiers papiers pharmacie conformément à la réglementation : pour les MTI, il y a une obligation d'archivage des documents pendant 30 ans (Chapitre 6.6 de la partie IV des BPF)(33). Dans la convention unique ainsi que dans la nouvelle proposition des essais cliniques classiques ce coût est de 10€ par année d'archivage. Il n'y a pas de contraintes d'archivage spécifiques au MTI excepté la durée.

2.16 Retour des colis consignés

Cet item n'est pas présent dans la convention unique mais il est très souvent rajouté dans l'Annexe 4. Ainsi dans la nouvelle proposition, une ligne concernant le retour des colis consignés est ajoutée à l'Annexe 2 et son coût est basé sur le taux horaire pharmacien avec un temps estimé à 15 minutes soit un coût de 25,50€ par retour.

Concernant les MTI, la gestion des colis consignés reste relativement la même que pour les essais cliniques classiques.

2.17 Mise en aveugle réalisée par la pharmacie

Cet item fait son apparition dans la nouvelle proposition et il comprend : la rédaction du plan de maintien de l'aveugle (site binding plan), organisation du circuit pour garantir l'aveugle,

mise en place de l'ensemble des procédures spécifiques à ce circuit pour l'ensemble des actes pharmaceutiques (y compris étiquetage en aveugle des préparations), maintien de l'aveugle en continu sur la durée totale de l'étude (procédure supplémentaires et donc temps pharmacien ou préparateurs supplémentaires). Il est facturé à 1 000€ par recherche.

Concernant les MTI, il est possible d'appliquer ce forfait lorsque la mise en aveugle par la pharmacie sera demandée par le promoteur. Le circuit et l'organisation est plus complexe que les médicaments classiques mais le principe de mise en aveugle reste le même.

2.18 Clôture de la recherche

Avant la nouvelle proposition cet item n'existait pas, soit il était compris dans le forfait pharmaceutique de première année soit il était ajouté à l'Annexe 4 et son coût dépendait des établissements investigateurs.

Dans la nouvelle proposition, le coût de la clôture est basé sur le temps pharmacien mais dépend du niveau de complexité de la recherche : Pour le niveau 1 il est de 102€ (pour un temps estimé à 1h) ; pour le niveau 2 il est à 153€ (pour un temps estimé à 1h30) et pour le niveau 3 il est de 204€ (pour un temps estimé à 2h).

2.19 Gestion et approvisionnement des produits expérimentaux et/ou auxiliaire en cas de réapprovisionnement non automatique

Cette ligne n'est pas présente dans l'annexe 2 de la convention unique mais est parfois ajoutée à l'annexe 4. Dans la nouvelle proposition cette ligne est directement présente dans l'annexe 2. Ce nouveau forfait comprend les commandes selon les requis du promoteur et le suivi des stocks et des péremptions. Il est de 250€ par centre et par année de recherche.

Ce forfait est intéressant dans le cadre des essais cliniques MTI car les PUI seront amenées à utiliser de nombreux auxiliaires dans le cadre des préparations. La gestion des stocks de ces auxiliaires est chronophage et comprend à la fois la gestion des péremptions, l'approvisionnement au sein de l'unité MTI, etc...

PARTIE 3 : JUSTIFICATION DES COÛTS AU CHU DE TOULOUSE

Afin de construire la grille de surcoûts des essais cliniques MTI adaptée au CHU de Toulouse, je suis partie de la grille de surcoûts des essais cliniques nationales utilisées au CHU de Toulouse, mais aussi des anciennes grilles mises en œuvre pour les essais cliniques MTI antérieurs réalisés dans l'établissement.

Par ailleurs, j'ai pu m'entretenir avec le personnel du CIC BT du CHU de Toulouse afin de recueillir leur retour d'expérience sur les différents essais cliniques MTI déjà réalisés au sein de l'établissement. J'ai également eu la chance de discuter avec un pharmacien des essais cliniques MTI au CHU de Montpellier afin d'obtenir d'avoir un retour d'expérience d'un centre hospitalier ayant déjà une unité MTI.

En plus de ses entretiens, j'ai également obtenu les devis concernant les équipements qui vont être installés au sein de l'unité MTI du CU de Toulouse qui sera opérationnelle début d'année 2024.

Au vu de la complexité du calcul d'un certain nombre de coûts (nombre de gants stériles utilisés au cours de l'essai, quantité de produit nettoyant utilisé pour l'entretien des locaux et équipement, etc...) et leur valeur marginale par rapport aux autres lignes de coût nous avons estimé leur valeur grossièrement sous forme de forfait intégré à la préparation.

Afin de permettre une lecture plus simple, et faciliter la comparaison par la suite, je vais reprendre les items de la grille validée en détaillant les coûts associés aux médicaments de thérapie innovante. Je vais donc détailler plus avant les points concernant la réception des unités thérapeutiques, leur stockage, leur préparation, leur destruction, l'entretien des locaux, les monitorings et les audits, la traçabilité spécifique, la saisie d'un protocole dans un logiciel informatique, la formation initiale et la formation aux amendements de l'équipe pharmaceutique. Puis nous détailleront les deux spécificités du CHU de Toulouse.

1. RECEPTION DES UNITES THERAPEUTIQUES

L'acte de réception, ne nécessite aucun équipement particulier. On sait que la réception des unités thérapeutiques MTI est plus complexe qu'une réception classique, du fait même de la nature de la substance et de sa fragilité. Après discussion avec un pharmacien de l'unité MTI du CHU de Montpellier, il m'a été confirmé qu'une réception d'essai clinique MTI est complexe car, en plus des exigences réglementaires, il faut également respecter celles du promoteur. Afin de limiter le risque d'erreur, **il est important de réaliser cette réception à deux**. Dans la PUI de Montpellier, le binôme est obligatoirement composé d'un pharmacien (qui pourra signer les différents documents liés à la réception des unités thérapeutiques et ainsi valider cette dernière) et soit d'un préparateur en pharmacie hospitalière, soit d'un interne en pharmacie hospitalière ou d'un autre pharmacien. Une réception d'essai clinique MTI au complet prend environ 1h de temps. Il m'a donc paru nécessaire de valoriser le temps passer par l'équipe pharmaceutique à la réalisation de chaque réception. Nous avons estimé à 1 heure le temps d'une réception d'essai clinique MTI. Ainsi le coût d'une réception correspond au taux horaire d'un pharmacien soit 100€ ajouté à celui du taux horaire du préparateur en pharmacie qui est de 50€ (binôme le plus souvent retrouvé). Nous appliquerons donc un coût total de 150€ par réception.

2. STOCKAGE DES UNITES THERAPEUTIQUES

Comme nous l'avons vu précédemment la température de stockage des MTI est souvent comprise entre -20°C et -80°C pour cela le site doit disposer d'équipements spécifiques comme des dry-shipper, des cuves d'azote liquide ou encore de congélateurs pouvant atteindre des températures de -20°C. Ceci implique une salle suffisamment grande pour pouvoir stocker les équipements mobiles et les équipements fixes, ventilée et contrôlée en température, de plus facilement accessible pour effectuer la réception des unités thérapeutiques, les colis étant volumineux, lourds et encombrants. Il est de plus nécessaire de stocker les containers vides avant récupération par le transporteur lors d'une tournée ultérieure.

Au CHU de Toulouse nous avons fait le choix d'utiliser une cuve d'azote pour le stockage des unités thérapeutiques. Ainsi une cuve cryogénique coûte environ 3 300 € TTC (toutes taxes comprises). Il faut également rajouter une embase afin d'y poser la cuve. Nous avons fait le choix de poser la cuve sur une embase à roulette pour pouvoir la déplacer si nécessaire dont le

prix est dans les 430€ TTC. Il est également important de prendre en compte le prix du petit matériel permettant une utilisation optimum de cette cuve comme un kit de serrage, un bouchon et du matériel de suremballage. Tout ce petit matériel a un coût avoisinant les 3 000 € TTC.

De plus, au sein de l'espace de stockage, les unités thérapeutiques doivent être identifiées et rangées dans un espace dédié à l'essai clinique : on ne peut pas mélanger les unités thérapeutiques de deux essais cliniques différents même si la substance active est identique. Pour cela nous avons fait le choix d'acheter trois racks de différentes catégories pour pouvoir stocker un maximum d'unités thérapeutiques quel que soit leur présentation (tubes, poches, etc...). Nous retrouvons donc les racks suivants :

- Un rack de deux étages qui a la capacité de stocker des boîtes de 81 tubes de 5ml et dont le coût est estimé à 200 € TTC
- Un rack de trois étages qui a la capacité de stocker des poches de 25ml et dont le coût est estimé à 480 € TTC
- Un rack de 1 étage permettant de stocker 6 poches DF700 et dont le coût est estimé à 130€ TTC

Au-delà des équipements de stockage, il faut également compter le coût de l'azote liquide. Le prix de l'azote liquide varie selon les fournisseurs et la consommation que l'on va avoir. Pour le moment nous n'avons pas eu de devis précis mais nous retrouvons des prix compris entre 2€ et 7€ le litre d'azote liquide sur les sites de différents fournisseurs. Afin de remplir en toute sécurité la cuve, une procédure devra être écrite par l'équipe des MTI en collaboration avec le fournisseur. Une formation spécifique à la manipulation de l'azote liquide ainsi que les conduites à tenir en cas d'anomalie doivent être réalisées. Des procédures écrites doivent être rédigées et connues par tous les personnels susceptibles d'entrer dans la zone de stockage.

Il faut également comptabiliser le prix des équipements nécessaires à la manipulation des cuves d'azote : les gants isolants thermiques, lunettes de sécurité et écran facial intégral. Pour lesquelles les prix varient selon le nombre d'EPI commandé. Ainsi que les différents équipements de sécurité qui sont obligatoires au sein d'une pièce ayant une cuve d'azote.

L'unité MTI de Ranguel va également être équipée d'un drychipper qui permet de stocker et/ou transporter des unités thérapeutiques sous forme congelée de manière adéquate et sécuritaire. Le prix de celui retenu pour notre établissement est d'environ 2 200€ TTC.

Tout le long de l'essai clinique, l'investigateur doit justifier auprès du promoteur des bonnes conditions de conservation des unités thérapeutiques. Les équipements listés ci-dessus permettent la conservation adéquate, mais les promoteurs demandent des preuves de conformité de la conservation des unités thérapeutiques au cours du temps, il est donc nécessaire pour l'établissement investigateur de se munir de sondes de température pouvant enregistrer des températures très froides et qui seraient également compatibles avec notre logiciel de suivi des températures afin de garantir l'enregistrement en continu des températures de conservation au cours du temps. Pour les sondes permettant le suivi des températures il faut compter au minimum 500 € TTC à l'achat et entre 150 € TTC et 600 € TTC pour l'étalonnage annuel selon le nombre de sondes à étalonner.

3. LA PREPARATION DES UNITES THERAPEUTIQUES

Pour la préparation des essais cliniques MTI, nous avons vu qu'il est nécessaire d'avoir soit un PSM de type II (pour les préparations de thérapie cellulaire somatique et OGM de type I) et/ou d'un isolateur (pour les OGM de type II). De plus, la préparation des OGM de type II nécessite d'être dans une salle en dépression alors que celle des médicaments de thérapie cellulaire somatique doit se faire dans une salle en surpression. Afin de pouvoir préparer des MTI quel que soit leur origine, il peut être intéressant d'avoir deux salles différentes avec chacune leurs équipements adéquats. L'installation d'un isolateur avec une balance intégrée au plan de travail (choix fait par le CHU de Toulouse) revient environ à 32 000€. Parmi ses 32 000€, 27 000€ correspondent à l'isolateur de type GloveFast CYTO2-4-2.

Au-delà des gros équipements, l'unité doit se munir de petits équipements tels qu'une centrifugeuse (environ 7 000 € TTC) et un bain marie par exemple

Concernant la décongélation des unités thérapeutiques, il est important de disposer du matériel adapté à la substance active. En effet certaines molécules ne peuvent être décongelées dans un bain marie classique et nécessitent l'utilisation de bain marie particulier (bain marie à sable par exemple). A titre informatif, pour un bain marie thermostaté et ses accessoires (couvercle et différents plateaux et portoirs pour les tubes), il faut compter environ 5 500€ TTC. Nous souhaitons également nous équiper d'un bain marie pour petits tubes. Dans notre cas, nous avons choisi le Thermomixer epENDORF et il faut compter environ 5 000€ TTC pour l'achat du bain marie et de ses accessoires.

Afin d'estimer le coût de l'action de décongélation j'ai contacté le Centre de Ressources Biologiques du CHU. Ce dernier applique un coût de 37 € pour la décongélation des produits stockés à l'azote liquide. Ce coût correspond à la valeur remboursée par les instances pour cette activité. Le CHU de Toulouse a également réalisé quelques essais cliniques MTI pour lesquels les coûts suivants ont été appliqués : 40€ pour le placebo et 80€ pour un MTI.

Chaque préparation est spécifique d'un essai clinique. Cette préparation est souvent décrite dans le manuel pharmacie mais elle doit systématiquement être adaptée selon les centres, les pratiques et les contraintes spécifiques de chaque site. Le promoteur doit fournir des fiches de préparation qui serviront de guide pour la personne qui préparera le traitement mais qui devront être adaptées aux pratiques locales et qui mentionneront aussi les éléments nécessaires de traçabilité à relever pour cette préparation spécifique. Ces éléments de traçabilité seront repris à minima dans la nouvelle procédure de préparation et seront en général complétés par les éléments de traçabilité nécessaires demandés sur le site. Le format et le contenu de ces fiches de préparations est fonction du promoteur, et n'est pas harmonisé. Afin de limiter les oublis, les risques d'erreur et pour un gain de temps, au CHU de Toulouse, nous avons pour habitude d'utiliser une trame type, qui sera adaptée à chaque essai clinique et qui reprend à la fois les données concernant le patient, le suivi des unités thérapeutiques et des accessoires mais également les étapes précises de la préparation.

Les DM auxiliaires utilisés pour la préparation sont rarement fournis par les promoteurs, il est alors nécessaire d'utiliser les DM au marché de l'établissement et leur prix dépend alors du marché négocié. Il peut, toutefois, arriver que le matériel dont nous disposons ne réponde pas aux exigences du promoteur et nous devons alors commander du matériel spécifique pour l'essai. Dans tous les cas c'est à l'équipe pharmaceutique des essais cliniques de gérer les stocks, le remboursement du coût du matériel ayant lieu à posteriori par le promoteur. Cependant, il est nécessaire de valoriser cette activité de gestion de DM auxiliaires en créant une nouvelle ligne, car le remboursement des promoteurs ne concerne que le coût d'achat du DM et pas sa gestion (commande, approvisionnement réception gestion des stocks et des péremptions...) d'autant plus qu'à l'heure actuelle le pharmacien peut être amené à gérer des ruptures de ces produits. Sur toute la durée de l'essai clinique nous estimons ce temps à minimum 2h30 par an.

4. LA DESTRUCTION

Lorsque l'on manipule des MTI quel que soit leur origine, le conditionnement primaire et les DM utilisés pour la préparation (aiguilles, seringues, etc...) doivent être décontaminés avant d'être jetés dans la filière de tri des déchets biologiques.

Ainsi pour les MTI de thérapie cellulaire somatique et OGM de type I, la décontamination peut être faite chimiquement. Le plus souvent on utilise l'eau de Javel (sauf recommandation différente du promoteur). Le prix de l'eau de Javel utilisée étant dérisoire, cela ne représente pas de surcoût particulier par rapport à la destruction du matériel dans un essai clinique classique.

Concernant les OGM de type II, il est indispensable de faire une décontamination par un autoclavage, à la fois des conditionnements primaires mais aussi de l'ensemble des éléments ayant servi à réaliser la préparation et des EPI. Il existe différents types d'autoclaves avec différentes caractéristiques (capacité de stockage, circuit de l'eau, etc...). Actuellement, nous n'avons pas reçu le devis concernant l'autoclave mais il faut compter environ 50 000€ TTC pour l'achat d'un autoclave répondant aux besoins dans le cadre de la préparation des MTI.

Au-delà du coût d'achat il y a également le coût de l'entretien de cet autoclave. Pour cela je me suis renseignée auprès du service de stérilisation du CHU de Toulouse. Le coût de stérilisation est calculé selon la méthode de l'UO (unité d'œuvre) ANAP (agence nationale de la performance sanitaire et médico-sociale) qui prend en compte la complexité de la composition (nombre de DM) et la méthode de stérilisation. Le coût de l'UO est fixé par chaque établissement et il est 0,33€ HT au CHU de Toulouse. La stérilisation à la vapeur d'eau correspond à 15 UO soit un total de 4,45€ HT par DM stérilisé.

Au-delà du matériel et des équipements nécessaires à la mise en destruction, le personnel doit être formé à l'utilisation de l'autoclave, à la validation du cycle de ce dernier afin de s'assurer que la décontamination est efficace. Il est également important d'écrire des procédures concernant la décontamination chimique mais également physique avec la conduite à tenir en cas de problème technique sur l'autoclave. Il existe des offres de formation en interne au sein de l'unité de stérilisation mais ces formations durent une journée et doivent être régulièrement mises à jour. Le diplôme de conducteur d'autoclave est de plus nécessaire pour au moins les responsables des unités. Il est délivré par des sociétés externes et coûte 360€ hors taxe par personne formée.

Une fois que les déchets sont décontaminés, ils sont jetés dans la filière de tri des déchets biologiques. Au CHU de Toulouse nous utilisons la filière DASRI. C'est à l'équipe pharmaceutique de gérer l'approvisionnement des cartons « poubelle » et de commander le transport pour l'évacuation des cartons rempli de déchets.

5. ENTRETIEN DES LOCAUX

Concernant l'entretien des locaux, il est important que le personnel qui réalise le ménage au sein de ses derniers soit formé aux procédures d'entrée en ZAC, aux procédures d'habillage et déshabillage, aux modalités de nettoyage quotidiennes et cycliques (mise à blanc) à cela s'ajoutent les spécificités des habillages des salles MTI (salle B) matériel et formation de ces personnels afin d'éviter les contaminations de la salle et de l'environnement.

Afin de garantir l'intégrité des locaux et pour s'assurer que ces derniers respectent bien les normes imposées, des contrôles bactériologiques de surfaces et des contrôles particuliers sont réalisés régulièrement.

Pour les contrôles bactériologiques, je suis donc allée me renseigner auprès du laboratoire de bactériologie-hygiène du CHU de Toulouse. Actuellement la cotation pour les contrôles de surfaces est BHN 85 avec un B à 0,27 €. Ainsi un prélèvement de surface revient donc à 22,95 € (soit $85 \times 0,27$). Ce chiffre est à multiplier par le nombre de prélèvement de surface réalisés dans la ZAC. En effet lorsque l'on fait un test bactériologique, plusieurs lieux critiques au sein de la zone de préparation sont testés.

Le contrôle particulier est bien souvent sous-traité à une société spécialisée dans le contrôle particulier. En plus de se faire sur des lieux stratégiques (entrée d'aire au niveau des filtres HEPA par exemple), ces tests doivent à la fois être réalisés lorsque la ZAC est en activité et lorsque qu'elle ne l'est pas. Après avoir pris contact avec le responsable GBM hygiène et sécurité, le contrôle particulier est facturé 250€ TTC par salle (les sas comptent comme des salles).

Au-delà de l'entretien général de ces locaux, il ne faut pas oublier qu'entre chaque préparation, un nettoyage rigoureux est demandé avec des produits spécifiques pour la désinfection de surfaces dans le cadre de préparation de MTI.

Bien évidemment l'équipe pharmaceutique rédigera une procédure pour la désinfection générale des locaux, la désinfection après chaque préparation et doit également rédiger une procédure qui concernera les contrôles bactériologiques et la conduite à tenir en cas de test positif à l'un de ses contrôles.

6. MONITORING ET AUDIT

Concernant les monitorings et audits des essais cliniques MTI, je me suis renseignée auprès d'un pharmacien de l'unité MTI du CHU de Montpellier mais également auprès d'un ARC du CIC BT de Toulouse. Tous les deux s'accordent à dire qu'un audit d'un essai clinique MTI est identique à celui pour un essai clinique classique. En effet bien souvent dans le cadre d'un audit, le promoteur vient vérifier que toutes ses exigences sont bien prises en compte et respectées. Bien souvent le promoteur va auditer le circuit pharmaceutique dans sa globalité : de la réception jusqu'à la dispensation (voir administration au patient).

Concernant les monitorings des essais cliniques MTI, ils sont bien différents de ceux des essais cliniques classiques. En effet la réglementation MTI étant plus strict, il y a donc plus de documents à remplir et à contrôler. Ainsi d'après l'expérience des deux personnes interrogées, la préparation en amont est plus longue pour les essais cliniques MTI et la durée du monitoring est environ trois fois plus longue que pour un essai clinique classique pour un même nombre de patient.

7. TRAÇABILITE SPECIFIQUE

Cet item est à la base fait pour les médicaments dérivés du sang où les médicaments ayant le statut de stupéfiants. Les MTI étant des médicaments biologiques, ils sont eux aussi également concernés par cet item. Au début de ma réflexion, je me suis dit que cet item était inutile car il serait forcément activé et l'on peut transférer son coût au niveau du forfait pharmaceutique de première année et des années supplémentaires. Après discussion avec le pharmacien de l'unité MTI du CHU de Montpellier il s'avère qu'il est important de garder cet item à part entière afin de ne pas oublier que les MTI nécessitent un suivi de la traçabilité rigoureux et cela passe par de nombreux échanges de mail ou appels téléphoniques entre le centre investigateur et le promoteur. Il est cependant difficile d'estimer le nombre d'échanges de mail et le temps des

communications téléphoniques. C'est pour cela que nous avons pris le parti de rester sur un tarif de 70€ par centre.

8. SAISIE D'UN PROTOCOLE DANS UN LOGICIEL

Au CHU de Toulouse, nous utilisons le logiciel PHARMESSAI® mais ce dernier n'est pas totalement adapté pour les essais cliniques avec préparation. Actuellement pour les essais cliniques classiques sans préparation, le temps de saisie des différentes informations concernant l'essai clinique dans le logiciel est d'environ 1h. A cela s'ajoute également le temps passé à la mise à jour des stocks à chaque réception, dispensation et retour patient. Concernant les essais cliniques classiques avec préparation, ce logiciel nous permet seulement de tracer les réceptions, les dispensations et les retour patient (s'il y en a). Il est donc indispensable de réaliser des documents supplémentaires comme une fiche de résumé de l'essai clinique, une fiche de fabrication, etc... Le temps estimé à la création de ces différents documents est également estimé à 1h. Avec un double contrôle des calculs et de la conformité avec le schéma thérapeutique, et la correspondance avec les recommandations du promoteur pour la réalisation de la préparation d'une demi-heure par le pharmacien responsable.

Concernant les essais cliniques MTI, ces derniers ayant quelques spécificités supplémentaires nous pensons que 120 minutes seront nécessaires pour la réalisation des nombreux documents en plus de la saisie sur le support informatique.

9. FORMATION INITIALE ET FORMATION AUX AMENDEMENTS

Après avoir discuté avec des pharmaciens responsables d'essais cliniques classiques, les promoteurs demandent de plus en plus à l'équipe pharmaceutique et surtout aux pharmaciens de réaliser des formations à partir d'e-learning qui sont plus ou moins long avec une durée moyenne d'une heure. Le pharmacien des essais cliniques MTI de Montpellier m'a confirmé que ces formations étaient également demandées par les promoteurs d'essais cliniques MTI mais qu'elles étaient légèrement plus longues avec une durée moyenne d'une heure et demie.

Au-delà de la formation initiale, pendant toute la durée de l'essai cliniques, des amendements concernant la partie pharmacie peuvent nous être transmis. Il est indispensable que l'équipe pharmaceutique soit vigilante et prenne en compte le plus rapidement possible pour toute modification pouvant impacter le circuit pharmaceutique, les modalités de préparation, le suivi

et du produit à l'essai (commande conservation etc.). Il faut compter environ une heure par personne sur la durée de l'essai pour prendre connaissance des différents amendements qui sont publiés. Et sur une modification du circuit pharmaceutique une heure sera nécessaire pour mettre à jour l'ensemble des documents impactés et réaliser la modification de la fiche technique ainsi que la formation de l'équipe aux modifications.

10. LES SPECIFICITES DU CHU DE TOULOUSE

Le travail de cette thèse a pour objectif d'établir une grille de surcouts pour les essais cliniques MTI au sein du CHU de Toulouse. Il est important de prendre en compte quelques spécificités du site pour la prise en compte de ces coûts. Pour ce faire, j'ai colligé les différents coûts appliqués lors essais cliniques MTI déjà réalisés dans l'établissement et j'ai échangé avec le personnel du CIC BT.

10.1. Multisite

Au CHU de Toulouse les services de soins sont répartis sur plusieurs entités géographiques, éloignées de plusieurs kilomètres : on retrouve, le site de Purpan avec l'hôpital des enfants, la maternité Paul de Viguiet et le bâtiment Pierre Paul Riquet dans lequel on retrouve les services d'hospitalisation de neurologie, orthopédie, médecine interne ; puis le site de Rangueil dans lequel on va retrouver entre autre les services cardiovasculaire, digestif, de pneumologie et également de la médecine interne. Enfin, le site de La Grave situé au centre-ville de Toulouse qui renferme les unités d'essais cliniques gériatriques.

L'unité de préparation des MTI se trouvera sur le site de Rangueil. En plus de réaliser une procédure concernant l'acheminement des médicaments de la zone de préparation jusqu'au services d'hospitalisation de Rangueil, il faut également prévoir une procédure pour transporter les unités thérapeutiques préparées jusqu'au site de Purpan. Celle-ci devra intégrer un transporteur certifié et validé pour le transport des unités thérapeutiques biologiquement contaminantes. De plus la stabilité courte des préparations de médicaments MTI peut nécessiter le recours à des transporteurs très urgents (motos).

Bien souvent pour les services du site de Rangueil se sont les ARC du services investigateurs qui vont venir chercher les médicaments directement au niveau de la PUI. Pour le cas des MTI, les unités thérapeutiques doivent être dans un emballage secondaire identifiant (pictogramme de risque biologique) voire ternaire, permettant une conservation aux températures contrôlées

demandées par le promoteur (glacière et pain de glace, sonde de température intégrée) eux même identifiés avec le pictogramme de risque biologique.

Pour acheminer les médicaments d'un site à l'autre le CHU de Toulouse dispose d'un service de transport interne habilité dans le transport d'unités thérapeutiques. Lors des essais cliniques classiques, les unités thérapeutiques sont mises dans des glacières calibrées permettant de maintenir pendant 24h une température comprise entre 15°C et 25°C (pour les glacières dites de « température ambiante ») et une température comprise entre 2°C et 8°C (pour les glacières dites de « froid »).

Le transport de MTI nécessite une formation du personnel de transport et disposer de glacières sur lesquels est apposé le pictogramme du risque biologique. Les unités thérapeutiques devront également être emballées dans un emballage secondaire pour les produits de thérapie cellulaire somatique et OGM de type II et dans un emballage tertiaire pour les MTI OGM de type II avant d'être mises en glacière. Nous avons estimé ce transport à 250 € pour toute la durée d'un essai clinique classique. Nous augmentons ce coût à 300 € pour les essais MTI (formation du personnel de transport et parfois nécessité de faire appel à un prestataire extérieur pour faire face à l'urgence) et nouvelle glacière calibrées identifiées avec le pictogramme de risque biologique et désinfection secondaire du contenu de la glacière pour éviter toute contamination résiduelle.

La solution de transport via le service de transport interne n'est possible que si la stabilité du MTI préparé le permet. Parfois la stabilité du produit est tellement courte que la réception du traitement à la PUI en vue de sa dispensation n'est pas possible, il est donc nécessaire dans ce cas qu'un pharmacien des essais cliniques se déplace dans le service pour assurer la traçabilité de la réception et l'identitovigilance préalable à l'administration du traitement MTI au patient. Dans certains cas, une préparation en milieu propre non stérile (décongélation, prélèvement du flacon avec une seringue) et la dispensation peut être réalisée par le pharmacien formé, au lit du malade avant administration par le médecin. Ainsi lorsque le pharmacien est amené à se déplacer nous allons facturer l'acte que celui-ci réalise lors de son déplacement auquel s'ajoutent 22 € qui sont les frais de déplacement (applicables pour chaque déplacement).

10.2. Certification ISO 9001

L'unité des essais cliniques est certifiée selon la norme ISO 9001 depuis 2019. L'unité fonctionnelle PHARE, à laquelle appartiennent l'unité des essais cliniques sera certifiée à

l'automne 2023. Dans un objectif d'harmonisation des pratiques, l'unité des essais cliniques MTI appartenant à la fois aux essais cliniques et à PHARE entrera à son ouverture dans le périmètre de la certification. L'obtention et maintien de cette certification demande un investissement conséquent de la part de l'équipe pharmaceutique. La certification ISO 9001, nécessite la rédaction de nombreuses procédures, mode opératoires et formulaires d'enregistrement, leur maintien, communication et connaissance dans une démarche d'amélioration continue, afin de limiter, éviter gérer les risques des pratiques. Les documents rédigés doivent être faciles à lire, à jour, doivent être disponibles rapidement et connus pour toutes les personnes travaillant dans les unités. Le système qualité mis en place, nécessite de plus, un questionnement sur la pertinence des actions et un pilotage des non conformités, des indicateurs de performance et d'activité qui garantissent la qualité du produit et des services réalisés par la pharmacie. Le suivi des non conformités, l'anticipation du risque et la mise en place d'actions correctives (et le suivi de leur efficacité). Cette garantie de qualité de suivi et de gestion, demandée par les bonnes pratiques et objectivée par la certification doit être valorisée auprès des promoteurs d'essais cliniques.

PARTIE 4 : EVALUATION DE LA GRILLE DES SURCOUTS AU CHU DE TOULOUSE

1. RAPPEL DU CONTEXTE

En novembre 2005, le CHU de TOULOUSE crée en collaboration avec l'INSERM son centre d'investigation clinique (CIC) dans le domaine des biothérapies : le CIC BT.

Pour rappel les CIC sont des structures en co-tutelle Inserm et CHU. Il en existe 36 en France qui sont organisés en 54 modules thématiques. Ils offrent aux chercheurs et cliniciens les ressources nécessaires pour transférer au profit des malades les résultats de la recherche fondamentale : c'est ce que l'on appelle la recherche clinique translationnelle.

Le CIC BT du CHU de Toulouse a pour activité principale la recherche clinique translationnelle en Thérapie Cellulaire, Génétique et Moléculaire. Les équipes du CIC BT aident également au montage réglementaire, à la coordination d'études cliniques et à l'investigation clinique des différentes études promues par le CHU de Toulouse dans le domaine des MTI. Ce dernier travaille donc en étroite collaboration avec les équipes médicales (médecins, biologistes et pharmaciens) qui interviennent dans les essais cliniques.

Dans les années faisant suite à sa création, le CIC BT a assuré l'organisation et le suivi de 3 grandes études de phase I dont le CHU de Toulouse était le promoteur. Deux de ces études ont fait l'objet d'une phase 2 qui a débuté simultanément à la mise en application du règlement européen 1394/2007/CE (2). Le CIC BT a joué un rôle fondamental dans la mise à jour des différents documents des essais cliniques MTI. Avant cette réglementation, la production des produits de thérapie cellulaire était réalisée par l'EFS de Toulouse. Mais suite à la nouvelle réglementation, l'EFS de Toulouse ne pouvait plus répondre aux exigences de cette dernière : les MTI pour le CHU de Toulouse ont été produits par d'autre EFS en France, par un partenaire industriel de la région toulousaine et sont actuellement préparés par l'Oncopole.

Le développement des thérapies innovantes a amené de plus en plus de promoteurs industriels à développer ces nouvelles voies thérapeutiques. Le CIC BT a fait face à une augmentation d'activité et gère actuellement, une douzaine de projets institutionnels ou industriels. Afin de faciliter l'accès aux MTI, et pour se mettre en conformité avec la réglementation et l'obligation pharmaceutique d'autorisation ARS pour la préparation des MTI, le CHU de Toulouse, va se doter en 2024 d'une unité pharmaceutique de préparation des MTI.

2. EXEMPLE DE GRILLE ESSAIS CLINIQUES MTI THERAPIE CELLULAIRE ET OGM DE TYPE I AU CHU DE TOULOUSE

Suite aux nombreuses exigences des essais cliniques MTI décrites précédemment, après analyse de certains devis concernant l'achat et l'entretien du matériel ainsi que le retour d'expérience de certain centre proche de la région toulousaine, nous proposons une grille de surcoût à destination des promoteurs industriels pour les essais cliniques MTI thérapie cellulaire et OGM de type I dont les coûts sont les suivants :

- Forfait pharmaceutique de première année : 1 500 €
- Forfait pharmaceutique par année supplémentaire : 600 €
- Forfait de dispensation nominative : 28 € par ligne d'ordonnance
- Forfait de gestion est approvisionnement des produits de santé et/ou auxiliaires en cas de réapprovisionnement non automatique : 250 € par centre et par année
- Destruction au fil de l'eau : 8 € par produit expérimental et annexe
- Destruction par campagne : 80 €
- Condition de stockage : 150 € par lieu de stockage différent
- Etiquetage et ré-étiquetage : 15 € pour moins de 10 unités ; 25 € entre 10 et 50 unités et 50 € pour plus de 50 unités
- Visite de suivi de monitoring : 90 € par visite
- Actes IWRS : 10 € par acte
- Réception/livraison : 150 € par réception
- Reconstitution/préparation non stérile : 60 € par préparation
- Reconstitution/préparation stérile : 180 € par préparation
- Déplacement du pharmacien dans les services de soins : 20 € par déplacement
- Audits : 300 € par audits
- Traçabilité spécifique : 70 € par centre
- Référencement et saisie d'un protocole dans un logiciel de pharmacie : 150 € par centre et par protocole
- Fourniture d'un produit de santé : coût d'achat de la fourniture + 102 €
- Formation initiale : 150 € pour la formation d'un pharmacien et 75,6 € pour la formation d'un préparateur en pharmacie hospitalière
- Formation aux amendements : 102 € pour la formation d'un pharmacien et 50,4 € pour la formation d'un préparateur en pharmacie hospitalière
- Stockage et Archivage : 10 € par année soit 300 € par essai clinique

- Le transport logistique entre les différents sites : 300 € pour l'étude
- Certification ISO 9001 : 360 € pour une étude

Sur cette proposition, certains coûts sont identiques à ceux de la convention unique et d'autres sont plus élevés que la convention unique et se rapprochent de la nouvelle proposition. Nous allons les détailler ci-dessous :

- **Les forfaits pharmaceutiques** : Après discussion avec les différents intervenants, nous avons estimé que le temps passé pour évaluer la faisabilité, valider la grille des surcoûts, écrire les différentes procédures pour la réalisation de l'essai prend environ trois fois plus de temps pour un essai clinique MTI par rapport à un essai clinique classique, notamment en raison de la spécificité de chaque produit MTI.
- **Le forfait de dispensation nominative** : il comprend l'analyse de l'ordonnance, la validation pharmaceutique ainsi que le conseil patient. Ces étapes ne sont pas plus compliquées pour un médicament MTI que pour d'autres médicaments classiques comme les anticancéreux par exemples d'où le maintien du prix à 28€ comme pour la convention unique.
- **Forfait de gestion et approvisionnement des produits de santé et/ou auxiliaires en cas de réapprovisionnement non automatique** : la préparation des MTI nécessite l'utilisation de nombreux auxiliaires qui sont rarement fournis par le promoteur. C'est au pharmacien et à son équipe de gérer les stocks. Pour cela, il est nécessaire d'écrire une procédure de gestion des stocks et mettre en place un système permettant un réapprovisionnement. Il faut, de plus anticiper et gérer les éventuelles ruptures. Il est important de valoriser le temps passé à la gestion de ces produits.
- **La destruction au fil de l'eau et par campagne** : pour les MTI de thérapie cellulaire somatique et OGM de type I il est demandé de faire une décontamination chimique (par exemple par trempage dans l'eau de Javel). Le coût de l'eau de Javel est difficile à estimer donc nous avons décidé de rester sur un coût identique aux essais cliniques classiques. Si le promoteur exige une décontamination physique par autoclavage il faut alors se reporter aux coûts de destruction des OGM de type II.
- **Les conditions de stockage** : les MTI nécessitent des conditions particulières de stockage avec des température entre -20°C et -80°C par exemple. Les équipements permettant d'atteindre ces températures ont un coût tout comme leur entretien (le personnel doit être formé et qualifié pour réviser, réparer et calibrer ces équipements de stockage). Le personnel de l'unité MTI doit être formé pour utiliser ces équipements et

lieux de stockage afin d'en connaître les dangers et d'avoir les bons réflexes en cas de défaillance.

- **Le stockage** dans des cuves d'azote nécessite un approvisionnement régulier en azote liquide, une salle de stockage avec les éléments de sécurité spécifique et des EPI particuliers. Le coût du stockage en azote ne diffère cependant pas beaucoup du coût pour un stockage dans un congélateur – 20°C car là aussi il est nécessaire de former le personnel, d'avoir des EPI pour manipuler les produits et d'avoir également des sondes de températures adaptées pour ces températures.
- **L'étiquetage et le ré-étiquetage** : il est bien souvent réalisé en cas d'extension de péremption, pour les MTI cela ne concernera que ceux d'origine allogénique. Cette activité reste la même que l'on soit en présence d'un MTI ou d'un produit expérimental classique il nous a semblé logique, dans ce cas que les coûts restent ceux de la convention unique.
- **Les visites de monitoring** : Par expérience dans différents centres réalisant des essais cliniques MTI la préparation des monitorings pour les essais cliniques MTI demande beaucoup de temps (exigences réglementaires) et les ARC promoteurs prennent plus de temps pour monitorer le dossier d'un patient donné. Nous estimons qu'un monitoring d'essais cliniques MTI dure trois fois plus longtemps que le monitoring d'un essai clinique classique d'où le coût de la convention unique multiplié par 3.
- **L'acte IWRS** : les plateformes pour les essais cliniques MTI seront les même que celles utilisées actuellement pour les essais classiques. Il n'y a donc pas de nécessité d'augmenter le prix par actes. Cependant la multiplication des logiciels peut engendrer un temps de formation pour toute l'équipe qui sera comptabilisé dans la rubrique formation (comptabilisation du temps pharmaceutique, interne et préparateur en pharmacie hospitalière).
- **Réception/livraison** : La réception des MTI est longue et complexe et nécessite d'être en binôme pour garantir l'exactitude des traçabilités. Ce binôme est systématiquement composé d'un pharmacien accompagné soit d'un préparateur en pharmacie hospitalière, soit d'un interne en pharmacie hospitalière, soit d'un deuxième pharmacien. Nous avons estimé le temps de réception à 1h avec un taux horaire pharmacien à 100€ et un taux horaire préparateur en pharmacie hospitalière à 50€.
- **Reconstitution/préparation non stérile** : parmi les actes de préparation pharmaceutique des MTI on retrouve la décongélation. Cet acte peut être réalisé dans un milieu non stérile mais doit cependant respecter des contraintes, durées températures

spécifiques à chaque produit de MTI. La procédure doit être décrite précisément et adaptée au site préparateur.

Les équipements nécessaires doivent être fonctionnels, maintenus et entretenus selon leurs caractéristiques et doivent correspondre aux exigences des promoteurs. D'autre part, le manipulateur doit, selon la nature du produit à manipuler porter des EPI afin de protéger le produit expérimental et se protéger lui-même. Etant donné que les MTI sont des produits sensibles et fragiles, et de manipulation est complexe nous avons estimé d'où un prix de 60€ par préparation.

- **Reconstitution/préparation stérile** : Comme vu précédemment les salles et les équipements dans lesquelles sont réalisés ces préparations sont soumises à des contrôles bactériologiques plus réguliers. Actuellement ces contrôles bactériologiques correspondent au BHN 85 et le B est de 0,27€ ce qui revient à un coût de 22,95€ par prélèvement de surface. Concernant le contrôle particulière qui lui aussi doit être réalisé plus régulièrement lorsqu'il s'agit d'un essai MTI et son coût est de 250€ par salle contrôlée. L'hygiène de ces salles est surveillée et il est nécessaire de former le personnel de ménage sur les modalités t'entretien de ces salles afin d'éviter toute contamination croisée, ou par l'environnement des produits expérimentaux et du personnel. La manipulation des produits expérimentaux MTI est souvent plus complexe car ce sont le personnel qui les manipule doit être formé spécifiquement à leur prise en charge et au risques et dangers de chacun de ces produits.
- **La formation** : Le personnel doit se former, à la manipulation aseptique classique, aux bonnes pratiques cliniques pour la gestion des produits en essai et plus spécifiquement dans le cas des MTI aux généralités de leur mise en forme et aux spécificités de chaque nouveau produit en essai. L'ensemble du personnel doit de plus, se former aux différents logiciels IWRS et aux procédures et exigences du promoteur pour les différentes étapes du circuit. Ceci est vrai pour l'ensemble des essais cliniques et pas seulement pour les MTI. Les procédures MTI sont comme précisé plus longues plus complexes et certains équipements sont uniquement utilisés pour les MTI (stockage etc...).
- **Audits** : les audits sont relativement identiques entre les essais cliniques classiques et les essais cliniques MTI. D'où un coût de 300€ qui est identique à celui de la convention unique.
- **Traçabilité spécifique** : tous les MTI nécessitent une traçabilité spécifique. Au-delà des exigences réglementaires en termes de documentation à remplir, tout au long de l'essai clinique, le pharmacien échange souvent par mail et/ou appel avec le promoteur

(que ce soit pour programmer des réceptions, s'il y a un problème de température de stockage, ou autres questions spécifiques à l'essai clinique). Ces temps d'échanges prennent du temps et sont à valoriser d'où l'importance de garder cette ligne active.

- **Référencement et saisie d'un protocole dans un logiciel de pharmacie** : au-delà du temps pharmacien consacré à la saisie du protocole, il y a également le temps pharmacien consacré à la formation du personnel à l'utilisation du logiciel et également l'agrément de ce dernier au fur et à mesure des préparations, dispensation, etc... On estime que le pharmacien passe 90 minutes en moyenne par protocole sur le logiciel de saisie.
- **Fourniture d'un produit de santé** : lors des essais MTI les fournitures de produits seront généralement des traitement annexe qui n'ont pas de caractéristique particulière d'où le système d'un coût calculé à partir du prix d'achat du produit de santé et le coût de gestion pharmaceutique estimé à une heure.
- **Formation initiale** : nous avons estimé qu'une formation initiale à un essais clinique MTI prend entre 1h30 et 2h pour le pharmacien et le préparateur en pharmacie hospitalière.
- **Formation aux amendements** : il est important que toute l'équipe pharmaceutique soit formée aux différents amendements. Pour un MTI, il faut compter environ 1h de formation soit un coût de 102€ pour un pharmacien et un coût de 50,4€ pour un préparateur en pharmacie.
- **Stockage et Archivage** : les dossiers cliniques MTI doivent être conservés jusqu'à 30 ans après la fin de l'essais clinique. Pour un essai clinique classique l'archivage du dossier est de 25 ans.

Le CHU de Toulouse dispose de quelques spécificités qu'il faut prendre en compte dans la grille de surcoût. Nous allons les détailler ci-dessous :

- **Déplacement du pharmacien dans les services de soins** : certains sont très sensibles et leur durée de conservation après décongélation est très courte (de l'ordre de quelques minutes). Le CHU de Toulouse est divisé en deux entités géographiques principales : le site de Purpan et le site de Rangueil. L'unité dédiée à la préparation des MTI sera sur le site de Rangueil mais il est possible que le traitement soit administré sur le site de Purpan. En cas de demi-vie courte du médicament expérimental, le pharmacien peut se déplacer dans le service de soin où aura lieu l'injection afin d'y décongeler le produit. Chaque déplacement est facturé 20€ en plus des 60€ du forfait la préparation en milieu

non stérile. Il est à noter que d'autres sites sont amenés à être livrés, La grave, Larrey, mais leur localisation ne change pas le coût du déplacement du pharmacien.

- **Transport logistique entre les différents sites** : comme vu dans le paragraphe précédent le CHU de Toulouse est divisé en quatre sites géographiques principaux, et l'unité MTI se trouve que dans un seul des deux sites. Lorsque la stabilité du produit après préparation le permet, le produit expérimental sera pris en charge par le transporteur interne du CHU qui sera formé pour transporter des produits avec un risque biologique : il est important d'étiqueter les glacières de transport avec le logo international du risque biologique. Nous avons augmenté le coût par rapport à un essai clinique classique car en plus du coût habituel des glacières qui sont calibrées régulièrement, il faut compter le coût de la formation du personnel ainsi que le risque du transport de ces produits expérimentaux.
- **Certification ISO 9001** : L'unité des essais cliniques du CHU de Toulouse est certifiée ISO 9001 ce qui offre au promoteur une garantie concernant le suivi qualité. De nombreuses procédures sont écrites, il y a un suivi des non conformités avec une amélioration continue du service. Il est important de valoriser cette certification qui demande un certain investissement de la part de l'équipe pharmaceutique afin de le maintenir.

Vous trouverez en Annexe 5 un tableau comparant à la fois la convention unique avec la nouvelle proposition de la CPCHU avec notre proposition de grille adaptée au CHU de Toulouse.

3. EXEMPLE DE GRILLE ESSAIS CLINIQUES MTI OGM DE TYPE II

En plus d'une grille de surcoût concernant les essais clinique MTI thérapie cellulaire et OGM de type I, nous proposons une grille de surcoût à destination des promoteurs industriels pour les essais cliniques MTI OGM de type II :

- Forfait pharmaceutique de première année : 1 500 €
- Forfait pharmaceutique par année supplémentaire : 600 €
- Forfait de dispensation nominative : 28 € par ligne d'ordonnance
- Forfait de gestion est approvisionnement des produits de santé et/ou auxiliaires en cas de réapprovisionnement non automatique : 250 € par centre et par année
- Destruction au fil de l'eau : 16 € par produit expérimental et annexe
- Destruction par campagne : 160 €

- Condition de stockage : 150 € par lieu de stockage différent
- Etiquetage et ré-étiquetage : 15 € pour moins de 10 unités ; 25 € entre 10 et 50 unités et 50 € pour plus de 50 unités
- Visite de suivi de monitoring : 90 € par visite
- Actes IWRS : 10 € par acte
- Réception/livraison : 150 € par réception
- Reconstitution/préparation non stérile : 80 € par préparation
- Reconstitution/préparation stérile : 250 € par préparation
- Déplacement du pharmacien dans les services de soins : 20 € par déplacement
- Audits : 300 € par audits
- Traçabilité spécifique : 70 € par centre
- Référencement et saisie d'un protocole dans un logiciel de pharmacie : 150 € par centre et par protocole
- Fourniture d'un produit de santé : coût d'achat de la fourniture + 102 €/h
- Formation initiale : 204 € pour la formation d'un pharmacien et 100,8 €/h pour la formation d'un préparateur en pharmacie hospitalière
- Formation aux amendements : 150 € pour la formation d'un pharmacien et 75,6 € pour la formation d'un préparateur en pharmacie hospitalière
- Stockage et Archivage : 10 € par année soit 300 € par essai clinique
- Le transport logistique entre les différents sites : 300 € pour l'étude
- Certification ISO 9001 : 360 € pour une étude

Cette grille pour les essais cliniques des OGM de type II est quasiment identique à celle des essais cliniques MTI de thérapie cellulaire somatique et OGM de type I. Seuls quelques coûts changent et nous allons voir pourquoi ci-dessous :

- **Destruction au fil de l'eau et par campagne** : les OGM de type II doivent obligatoirement être désactivés par une méthode physique. La méthode qui est le plus souvent utilisée est l'autoclavage. L'achat d'un autoclave, son entretien ainsi que la réalisation des nombreux tests à blanc pour certifier de son efficacité dans le temps ont un coût supplémentaire ce qui implique de doubler le forfait de destruction que ce soit au fil de l'eau et par campagne. Il est peu probable que pour des OGM de type II il y ait des destructions par campagne.
- **Reconstitution/préparation non stérile et stérile** : Les OGM de type II sont des substances à manipuler avec précaution car ils représentent un danger potentiel pour

l'environnement et le manipulateur. Les équipements nécessaires à la manipulation (isolateur et EPI) sont plus onéreux, la formation du personnel est plus longue, le nettoyage de la salle est plus long tout comme la formation du personnel d'entretien et il y a une surveillance médicale rapprochée pour le personnel manipulant ces produits expérimentaux.

- **Formation initiale et aux amendements** : les OGM de type II étant des produits sensibles avec un risque pour l'environnement et le personnel qui les manipule, nous avons estimé un temps de formation de 2h pour la formation initiale aux essais cliniques et de 1h30 pour celle aux amendements.

Vous trouverez en Annexe 5 un tableau comparant à la fois la convention unique avec la nouvelle proposition de la CPCHU avec notre proposition de grille adaptée au CHU de Toulouse.

PARTIE 5 : DISCUSSION, PERSPECTIVES ET ANTICIPATION DES EVOLUTIONS

La grille que je viens de proposer sera celle qui sera appliquée au CHU de Toulouse mais elle est vouée à évoluer dans le temps. En effet lorsque la proposition de convention unique faite par la CPCHU avec le LEEM début juin 2023 sera validée officiellement, nous l'utiliseront comme grille de validation des surcoûts à la fois pour les essais cliniques classiques et également pour les essais cliniques MTI. En effet sur cette proposition nous avons vu qu'il existait de nouveaux items concernant les MTI. Nous remarquons que les coûts réels que nous avons calculés se rapprochent pour la plupart des coûts d'une préparation de niveau 3 de cette nouvelle proposition. Il est à noter que certains coûts présents dans la nouvelle proposition sont supérieurs à ceux que l'on avait estimé (dispensation nominative, étiquetage et ré-étiquetage des unités thérapeutique par exemple). Il y a également de nouveaux items dans cette proposition que nous n'avions pas prévu comme le retour des colis consignés, la cryoconservation, forfait coordonnateur, etc... Cependant pour certains items, cette nouvelle proposition n'est pas entièrement à notre faveur. En effet certains coûts de cette nouvelle proposition sont inférieurs aux coûts réels que nous avons calculés et d'autres coûts qui sont importants pour notre établissement n'y sont pas présents. Concernant les items dont les coûts de la proposition de la CPCHU et du LEEM sont inférieurs aux coûts réels calculés dans cette thèse, il est important d'ajouter en Annexe 3 la différence entre ces derniers. De plus les coûts supplémentaires correspondants aux spécificités de l'établissement devront être ajoutés en Annexe 3 comme nous le faisons actuellement dans les essais classiques avec la convention unique actuelle. Ainsi lorsque cette nouvelle proposition de convention unique sera validée officiellement, l'équipe pharmaceutique devra être vigilante au moment de la validation des surcoûts des essais MTI.

Au-delà de la grille de surcoût pour les essais cliniques dont le promoteur est industriel, il est important également de ne pas oublier celle qui est utilisée dans les essais cliniques à promotion institutionnelle. Cette dernière n'existant pas pour les essais MTI, il est probable que les établissements de santé se basent sur la grille utilisée dans les essais à promotion industrielle. Lors de la budgétisation des coûts liés à la recherche, il est important de prendre en compte ces frais supplémentaires pour les études dont le CHU de Toulouse est promoteur. De même lorsque le CHU de Toulouse est investigateur d'une recherche promue par un autre établissement de santé il convient de s'assurer que les coûts prévus sur la grille coordinateur sont en adéquation avec les coûts réels du CHU de Toulouse. C'est une des raisons pour lesquelles ce travail a été

réalisé. Lors des sollicitations d'autres établissements promoteurs, nous serons à même de justifier des surcoûts spécifiques du CHU de Toulouse. Ce travail sera de plus transmis à la CPCHU Essais cliniques pour appuyer la nécessité de validation des nouveaux coûts de la grille industrielle de contrats unique en cours de relecture au sein du ministère

Les essais cliniques ont pour finalité la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). En ce qui concerne les MTI, cette demande doit obligatoirement être centralisée auprès de l'EMA. En septembre 2021, 19 MTI avait obtenu leur AMM (il y a des MTI de thérapie génique, de thérapie cellulaire somatique et issus de l'ingénierie tissulaire) (cf annexe 4).

Le développement des MTI est récent mais également complexe. Le coût d'achat de ses médicaments varie entre 10 000 € pour les moins chers jusqu'à 2 millions d'euros pour les prix les plus élevés. La préparation de ses médicaments au sein des services sera quasiment impossible car elle est trop spécifique et nécessite des équipements non disponibles au sein des services de soin et une formation conséquente du personnel soignant. Ainsi la mise en forme de ses médicaments avant administration se fera en quasi-totalité au sein de l'unité de préparation des MTI qui est sous responsabilité pharmaceutique.

Ces prix élevés et la complexité du circuit pharmaceutique de ces traitements limitent l'accès de ces thérapies au sein du territoire français. Aujourd'hui, un petit établissement de santé ne pourra disposer de ces traitements faute d'équipements, de compétences, d'autorisations réglementaires et de locaux adaptés. Par conséquent, de fait, ces traitements sont actuellement réservés aux centres hospitaliers universitaires. Qu'il s'agisse de traitements en essai clinique ou de traitement MTI avec AMM, l'accès au soin sera plus complexe pour les patients vivant loin des centres hospitaliers universitaires. Se pose la question du développement d'une médecine à deux vitesses extrêmement onéreuse accessible aux patients proches des gros centres hospitaliers.

Les principales indications des MTI développés depuis ces dernières années les placent dans la médecine de pointe sur des indications particulières.

Se pose aussi la connaissance à long terme des effets de certaines de ces thérapeutiques et le positionnement éthique lié à leur développement.

Au-delà de la question d'accès aux soins au niveau national, il y a la grande problématique de l'accès à ses médicaments dans les pays en voie de développement qui ont déjà du mal à s'approvisionner dans certains médicaments coûteux.

On peut cependant envisager que la démocratisation des AMM permettra d'envisager une prise en charge pharmaceutique allégée et un abaissement des coûts liés à ces thérapeutiques du fait du jeu de la concurrence.

CONCLUSION

La réalisation des essais cliniques MTI est une activité en développement au sein des établissements de santé et elle ne cesse d'augmenter du fait du développement des techniques et des connaissances permettant d'obtenir des OGM. La France est un acteur majeur au niveau européen dans le développement des MTI. Les MTI sont des médicaments et appartiennent donc au monopole pharmaceutique ce qui fait du pharmacien un acteur incontournable pour la gestion des produits expérimentaux MTI. Cette orientation thérapeutique a engendré une modification de la réglementation les concernant. Dans une optique d'optimisation et de sécurisation du circuit pharmaceutique.

Ainsi les exigences réglementaires et physico-chimiques des produits expérimentaux demandent beaucoup de rigueur et d'investissement de la part de l'unité pharmaceutique des MTI d'un établissement de santé. La spécificité de ces thérapeutiques nécessite une adaptation constante aux modifications et une formation des personnels travaillant dans ce milieu.

Le secteur des essais cliniques est le premier touché par ces innovations thérapeutiques et a la responsabilité de comprendre et mettre en place ces nouveautés et de s'adapter en permanence aux évolutions qu'elles soient réglementaires ou thérapeutiques. Cela passe par une rétribution adaptée aux nouvelles exigences et standards de ces médicaments de thérapie innovante.

La convention unique utilisée dans les essais cliniques classiques, telle que validée aujourd'hui est peu adaptée pour calculer les surcoûts d'un essai clinique MTI. Cependant la nouvelle proposition de convention unique faite par la CPCHU en collaboration avec le LEEM revalorise d'une part les coûts des essais cliniques classiques et prévoit les surcoûts des essais cliniques MTI à venir. Les coûts estimés dans cette proposition se rapprochent des coûts calculés par notre établissement pour la réalisation d'un essai clinique MTI au CHU de Toulouse. La validation de cette nouvelle grille en l'état permettra de réaliser la prestation pharmaceutique d'une étude MTI promue par un industriel.

Cependant il est important de rester vigilant concernant l'estimation de ces coûts. En effet la grille des surcoûts pour les essais à promotion industrielle pourra être utilisée pour estimer les coûts lorsque l'essai est à promotion institutionnelle. Les pharmacies coordinatrices des essais cliniques des structures qui vont promouvoir des essais cliniques MTI vont devoir faire face à une augmentation des coûts demandés par les centres investigateurs qu'il faudra anticiper pour la réalisation des essais cliniques. Cela implique de faire des choix judicieux lors de la recherche

de financements dans le cadre de la promotion des essais cliniques. Il est important d'estimer ces coûts à leur juste valeur pour faciliter la réalisation des essais cliniques et permettre à long terme, l'arrivée des MTI sur le marché répondant à des besoins non couverts par les thérapeutiques disponibles dans des maladies rares ou incurables.

BIBLIOGRAPHIE

1. Parlement européen et Conseil européen. Directive 2003/63/CE de la Commission du 25 juin 2003, modifiant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.
2. Parlement Européen et Conseil européen. Règlement (CE) 1394/2007/CE du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) 726/2004.
3. Ministère en charge de la santé. Loi n° 2011-302 du 22 mars 2011 portant diverses dispositions d'adaptation de la législation au droit de l'Union européenne en matière de santé, de travail et de communications électroniques (1). 2011-302 mars 22, 2011.
4. Arrêté du 16 novembre 2016 fixant le modèle de convention unique prévu à l'article R1121-4 du code de la santé publique.
5. WMA - The World Medical Association-Déclaration d'Helsinki de l'AMM – Principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains [Internet]. [cité 12 avr 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/>
6. Ministère en charge de la santé. Loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (1). 2012-300 mars 5, 2012.
7. Article R1123-4 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045303453
8. Délibération n° 2018-153 du 3 mai 2018 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement de la personne concernée (MR-001) et abrogeant la délibération n° 2016-262 du 21 juillet 2016 - Légifrance [Internet]. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000037187386>

9. Délibération n° 2018-155 du 3 mai 2018 portant homologation de la méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine, des études et évaluations dans le domaine de la santé (MR-004) - Légifrance [Internet]. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000037187498>
10. Arrêté du 28 mars 2022 fixant le modèle de convention unique prévu à l'article R. 1121-3-1 du code de la santé publique.
11. Google Docs [Internet]. AAP-DGOS_GBudget. Grille budgétaire AAP 2022 - Financement par la DGOS des établissements de santé, GCS, maisons de santé ou centres de santé pour les appels à projets : PHRC-N, PHRC-K, PHRC-I, PRME, PREPS et PHRIP. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/l-innovation-et-la-recherche-clinique/appels-a-projets/innovarc>
12. Image - Les deux voies de la Thérapie génique [Internet]. [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: http://www2.cnrs.fr/image.php?id_media=1366&id_site=18
13. Parlement européen et conseil européen. Règlement (UE) 2017/ 745 du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/ 83/ CE, le règlement (CE) 178/ 2002 et le règlement (CE) 1223/ 2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/ 385/ CEE et 93/ 42/ CEE.
14. Journal officiel n° L 169 du 12/07/1993 p. 0001 - 0043; édition spéciale finnoise: chapitre 13 tome 24 p. 0085 ; édition spéciale suédoise: chapitre 13 tome 24 p. 0085 ; [Internet]. OPOCE; [cité 12 avr 2023]. Directive 93/42/CEE du Conseil, du 14 juin 1993, relative aux dispositifs médicaux. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A31993L0042>
15. Journal officiel n° L 189 du 20/07/1990 p. 0017 - 0036; édition spéciale finnoise: chapitre 13 tome 19 p. 0192 ; édition spéciale suédoise: chapitre 13 tome 19 p. 0192 ; [Internet]. OPOCE; [cité 12 avr 2023]. Directive 90/385/CEE du Conseil, du 20 juin 1990, concernant le rapprochement des législations des États membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A31990L0385>

16. Article L4211-9-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 31 mars 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000043896333?isSuggest=true
17. Article L4211-9-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 31 mars 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031921712?isSuggest=true
18. Parlement européen et Conseil européen. Règlement UE n°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE.
19. Ministère en charge de la Santé. Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine. 2016-1537 nov 16, 2016.
20. Parlement européen et Conseil européen. Directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil.
21. Journal officiel n° L 330 du 05/12/1998 p. 0013 - 0031; [Internet]. OPOCE; [cité 12 avr 2023]. Directive 98/81/CE du Conseil du 26 octobre 1998 modifiant la directive 90/219/CEE relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A31998L0081>
22. Afnor EDITIONS [Internet]. [cité 31 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/Store/Preview/DisplayExtract?ProductID=46904&VersionID=6>
23. La France et les MTI - Synthese.pdf.
24. Parlement européen et Conseil européen. Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

25. Parlement européen et Conseil européen. Directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain.
26. Ministère en charge de la santé. Décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine. 2017-884 mai 9, 2017.
27. Article L1121-1 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 15 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000046125746/2022-07-31>
28. Ministère en charge de la santé. Loi n° 2008-595 du 25 juin 2008 relative aux organismes génétiquement modifiés (1). 2008-595 juin 25, 2008.
29. 2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps_0.pdf [Internet]. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-11/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps_0.pdf
30. Afnor EDITIONS [Internet]. [cité 19 juill 2023]. NF EN ISO 14644-1. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-146441/salles-propres-et-environnements-maitrises-apparentes-partie-1-classificati/fa162637/46904>
31. Afnor EDITIONS [Internet]. [cité 19 juill 2023]. NF EN ISO 14644-2. Disponible sur: <https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-iso-146442/salles-propres-et-environnements-maitrises-apparentes-partie-2-surveillance/fa162636/46900>
32. 20220920-bonnes-pratiques-de-preparation-09-2022-2.pdf.
33. 20210111-guide-bpf.pdf.
34. manueduconfine2019.pdf [Internet]. [cité 10 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/manueduconfine2019.pdf>
35. Clean Air Control [Internet]. [cité 10 août 2023]. Disponible sur: <http://www.cleanaircontrol.com/normes>

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Les différents groupes de risque des OGM et leur niveau de protection.....	78
ANNEXE 2 : Manipulation considérées comme non substantielles dans le règlement européen 1394/2007/CE(2)	79
ANNEXE 3 : Classification des zones à atmosphère contrôlée.....	80
ANNEXE 4 : MTI ayant l'autorisation de mise sur le marché dans l'union européenne et leur indication.....	81
ANNEXE 5 (partie 1) : Comparaison des 3 exemples de grilles de surcoûts.....	82
ANNEXE 5 (partie 2) : Comparaison des 3 exemples de grilles de surcoûts.....	83
ANNEXE 5 (partie 3) : Comparaison des 3 exemples de grilles de surcoûts.....	84

ANNEXE 1 : LES DIFFÉRENTS GROUPES DE RISQUE DES OGM ET LEUR NIVEAU DE PROTECTION

Groupe de risque des OGM	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
Définition	N'est susceptible ni de provoquer une maladie chez l'Homme, les animaux ou les végétaux ou de causer des effets négatifs sur l'environnement	Peut provoquer une maladie chez l'Homme et constituer un danger pour les travailleurs ou causer des effets négatifs sur l'environnement. Leur propagation dans la collectivité est peu probable et il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficace	Peut provoquer une maladie grave chez l'Homme et constituer un danger sérieux pour les travailleurs, ou causer des effets négatifs sur l'environnement. Leur propagation dans la collectivité est possible mais il existe une prophylaxie ou un traitement efficace	Provoque des maladies graves chez l'Homme et constitue un danger sérieux pour les travailleurs, ou causent des effets négatifs sur l'environnement. Le risque de leur propagation dans la collectivité est élevé et il n'existe généralement ni prophylaxie ni traitement efficace

Source : Adapté du manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés (34)

PROTECTION	EPI	AGENT BIOLOGIQUE		
		GROUPE 1	GROUPE 2	GROUPE 3
Corps	Blouse en coton	✓		
	Blouse jetable en matériau non tissé		✓	
	Blouse jetable en matériau non tissé Norme EN 14126		✓ *	✓ Blouse à boutonnage dorsal
	Surchaussures		✓	✓
	Charlotte		✓ *	✓
Mains	Gants EPI de catégorie III		✓ *	✓ Double gantage préconisé
Yeux et visage	Lunette ou masque	✓ *	✓ *	✓ *
Voies respiratoire	Masque FFP1 ou filtre P1	✓ *		
	Masque FFP2 ou filtre P2		✓ *	✓
	Masque FFP3 ou filtre P3			✓ *

* Selon les résultats de l'évaluation des risques

Source : Adapté du cahier de prévention du risque biologique du CNRS

ANNEXE 2 : MANIPULATIONS CONSIDÉRÉES COMME NON SUBSTANTIELLES DANS LE
RÈGLEMENT EUROPÉEN 1394/2007/CE(2)

- Découpage,
- Broyage,
- Façonnage,
- Centrifugation,
- Trempage dans des solutions antibiotiques ou antimicrobiennes,
- Stérilisation,
- Irradiation,
- Séparation, concentration ou purification de cellules,
- Filtration,
- Lyophilisation,
- Congélation,
- Cryoconservation,
- Vitrification.

ANNEXE 3 : CLASSIFICATION DES ZONES A ATMOSPHERE CONTRÔLÉE

Tableau des niveaux de classification ISO de la norme NF EN ISO14644-1

Numéro de Classification	NF EN ISO 14644-1-1999					
	concentrations maximales admissibles (particules/m ³ d'air) en particules de taille égale ou supérieure à celle donnée ci-dessous					
	> 0.1 µm	> 0.2 µm	> 0.3 µm	> 0.5 µm	> 1 µm	> 5 µm
Classe ISO 1	10	2				
Classe ISO 2	100	24	10	4		
Classe ISO 3	1 000	237	102	35	8	
Classe ISO 4	10 000	2 370	1 020	352	83	
Classe ISO 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
Classe ISO 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
Classe ISO 7				352 000	83 200	2 930
Classe ISO 8				3 520 000	832 000	29 300
Classe ISO 9				35 200 000	8 320 000	293 000

Source : Clean Air Control (35)

Les BPF se sont inspirées du tableau ci-dessus pour caractériser les différentes zones d'atmosphère contrôlée lorsque celles-ci sont au repos ou en activité :

Classe	Au repos		En activité	
	Nombre maximal autorisé de particules par m ³ , de taille égale ou supérieure à :			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3520	20	3520	20
B	3520	29	352 000	2900
C	352 000	2900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Non défini	Non défini

Tableau de correspondance entre la classe ISO et la classification des zones d'atmosphère contrôlée

Classe	ISO
A	5
B	5
C	7
D	8

Recommandation pour la surveillance microbiologique des zones à atmosphère contrôlée

Limites recommandées de contamination microbiologique (a)				
Classe	Echantillon d'air ufc/m ³	Boîtes de Pétri (diam.: 90 mm), ufc/4heures (b)	Géloses de contact (diam. : 55 mm), ufc/plaque	Empreintes de gant (5 doigts) ufc/gant
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

ANNEXE 4 : MTI AYANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS L'UNION
EUROPÉENNE ET LEUR INDICATION

Princeps	DCI	Indications
Produits de thérapie génique		
KYMRIAH	tisagenlecleucel	Enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus. Adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique. Adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire après la deuxième ligne ou plus d'un traitement systémique
YESCARTA	axicabtagene ciloleucel	Lymphome diffus à grandes cellules B
TECARTUS	Cellule T du sang périphérique autologue CD4 et CD8 + et CD3 et CD 28 activé transduit par un rétrovirus qui exprime l'antigène chimérique CD19CD28/CD3-zeta	Lymphome à cellule du manteau et Leucémie aiguë lymphoblastique
IMLYGIC	Talimogène laherparepvec	Mélanome
GLYBERA	alipogène tiparvovec	Hyperlipoprotéïnémie de type I
STRIMVELIS	Fraction enrichie de CD34 + autologue transduit avec un vecteur rétroviral codant la séquence d'ADN humain de l'ADA	Déficit immunitaire combinée sévère
LUXTURNA	voretigène neparvovec	Dystrophie rétinienne héréditaire
ZYNTGLO	betibéglogène autotemcel	β-thalassémie
ZOLGENSMA	onasémogène abeparvovec	Amyotrophie spinale
LIBMELDY	atidarsagène autotemcel	β-thalassémie
ABECMA	idecabtagène vicleucel	Myélome multiple
SKYSONA	elivaldogène autotemcel	Adrenoleucodystrophie
Produits de thérapie cellulaire somatique		
PROVENGE	sipuleucel-T	Cancer de la prostate métastatique
ZALMOXIS	Lymphocyte T allogénique génétiquement modifiés via un vecteur rétroviral codant la forme tronquée du récepteur humain de faible affinité du facteur de croissance et la thymidine kinase de l'herpes simplex virus	Maladie du greffon contre l'hôte suite à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques
ALOFISEL	darvadstrocel	Fistules rectales
Produits issus de l'ingénierie tissulaire		
CHONDROCELECT	Cellule de cartilage humain autologues	Réparation des lésions cartilagineuses localisées et symptomatiques des condyles fémoraux du genou
MACI	Chondrocytes autologue appliqué sur matrice	Fractures, réparation cartilage
SPHEROX	Sphéroïdes de chondrocytes autologues associés à un	Maladie cartilagineuse
HOLOCLAR	Cellules épithéliales cornéennes humaines autologues amplifiées ex vivo contenant des cellules souches	Déficience en cellules souches limbiqes modérée à sévère

ANNEXE 5 : COMPARAISON DES 3 EXEMPLES DE GRILLES DE SURCOÛTS
(partie 1)

Désignation item	Convention unique	Proposition de grille de surcoût de la CPCHU et du LEEM	Proposition d'une grille de surcoûts adaptée au MTI au CHU de Toulouse
Forfait pharmaceutique ou radiopharmaceutique 1ère année	500€ par centre	Niveau 1 : 600€ par centre Niveau 2 : 1 200€ par centre niveau 3 : 1 800€ par centre	1 500€ par centre
Forfait pharmaceutique coordination		400€ par centre	
Forfait pharmaceutique ou radiopharmaceutique Année Supplémentaire	200€ par centre	Niveau 1 : 250€ par centre Niveau 2 : 500€ par centre Niveau 3 : 750€ par centre	600€ par centre
Forfait gestion de l'approvisionnement des produits expérimentaux et/ou auxiliaires en cas de réapprovisionnement non automatique		250€ par centre et par année	250 € par centre et par année
Forfait dispensation nominative <i>Lister les visites</i>	28€ par ligne de dispensation	51€ par lignes de dispensation	28€ par ligne de dispensation
Retour colis consignés		50€ par retour	
Destruction au fil de l'eau	8€ par destruction	8€ par destruction	Thérapie cellulaire somatique et OGM type I : 8€ OGM type II : 16€
Destruction par campagne	80€ par destruction	80€ par destruction	Thérapie cellulaire somatique et OGM type I : 80€ OGM type II : 160€
Conditions particulières de conservation	50€ par lieu de stockage et par centre	50€ par lieux de stockage et par centre	150 € par lieu de stockage différent
Cryoconservation		1 000€ par année	
Etiquetage ou Ré-étiquetage < 10 unités	< 10 unités : 15€ entre 10 et 50 unités : 25€ > 50 unités : 50€	< 10 unités : 51 € par tranches de 10 unités supplémentaires : 51€	< 10 unités : 15€ entre 10 et 50 unités : 25€ > 50 unités : 50€

**ANNEXE 5 : COMPARAISON DES 3 EXEMPLES DE GRILLES DE SURCOÛTS
(partie 2)**

Désignation item	Convention unique	Proposition de grille de surcoût de la CPCHU et du LEEM	Proposition d'une grille de surcoûts adaptée au MTI au CHU de Toulouse
Visite de suivi (de monitoring)	30 € par visite de monitoring	Niveau 1 : 60€ par visite Niveau 2 : 120€ par visite niveau 3 : 180€ par visite	90€ par visite
Actes IVRS ou @VRS Tous les actes : réception, dispensation, retours et autres actes validés par ce mode sont concernés, notamment l'attribution du traitement au patient.)	10 € par acte	25€ par acte	10€ par acte
Réception/Livraison supplémentaire (au-delà de 4 par an)	20€ par livraison	20€ par réception	150€ par réception
Attribution d'un traitement au patient (appel d'un serveur vocal - IVRS)	10€ par appel		
Reconstitution/préparation de médicaments/assemblage de DM conditions non stérile MED et/ou DM <i>Lister les visites</i>	20€ par acte	Niveau 1 : 50€ par acte Niveau 2 : 100€ par acte Niveau 3 : 150€ par acte	Thérapie cellulaire somatique et OGM de type I : 60€ par acte OGM de type II : 80€ par acte
Reconstitution/préparation de médicaments/assemblage de DM conditions stérile MED et/ou DM <i>Lister les visites</i>	60€ par acte	Niveau 1 : 100€ par acte Niveau 2 : 150€ par acte Niveau 3 : 200€ par acte	Thérapie cellulaire somatique et OGM de type I : 180€ par acte OGM de type II : 250€ par acte
Frofait de mise en aveugle réalisée par la pharmacie		1 000€ par essai	
Audits (y compris temps de préparation)	300€ par audit	300€ par audit	300€ par audit
Traçabilité spécifique Un seul forfait à 70 € pour la totalité de l'essai: MDS, DMI et stupéfiants	70€ par centre	70€ par acte	70€ par centre
Frofait clôture de la recherche		Niveau 1 : 102€ par recherche Niveau 2 : 153 €par recherche Niveau 3 : 204€ par recherche	
Référencement et saisie d'un protocole dans un logiciel de prescription (uniquement au cas par cas sur justificatif si reconstitution complexe de produits à l'essai (par ex. : cytotoxiques, anticorps monoclonaux)	150€ par centre	153€ par séquence de prescription informatisée ou manuscrite	150€ par centre et par protocole

**ANNEXE 5 : COMPARAISON DES 3 EXEMPLES DE GRILLES DE SURCOÛTS
(partie 3)**

Désignation item	Convention unique	Proposition de grille de surcoût de la CPCHU et du LEEM	Proposition d'une grille de surcoûts adaptée au MTI au CHU de Toulouse
Fourniture de produit de santé achat de produit pharmaceutique...	Prix d'achat + 85€	prix d'achat + 10 000€ ou 10% du prix d'achat TTC s'il est > 10 000€ par mise à disposition	Prix d'achat + 102 €
Formation initiale	85€/h pour pharmacien et 42€/h pour le PPH	102€ pour le pharmacien et 50,4€ pour le PPH	Thérapie cellulaire somatique et OGM de type I : 150€ pour le pharmacien et 75,6€ pour le PPH OGM de type II : 204€ pour le pharmacien et 100,8€ pour le PPH
Formation amendement		51€ pour le pharmacien et et 25,2€ pour le PPH	Thérapie cellulaire somatique et OGM de type I : 102€ pour le pharmacien et et 50,4€ pour le PPH OGM de type II : 150€ pour le pharmacien et 75,6€ pour le PPH
Stockage/archivage pour PUI	10€ par année	10€ par année	10€ par année
Forfait supplémentaire MTI/OGM		2 000€ par centre	
Réception en carboglace ou LN2		153€ par acte	
Reconstitution/préparation de MTI/OGM		300€ par acte	
Forfait dispensation MTI/OGM		200€ par dispensation	
Traçabilité spécifique MTI/OGM et identitovigilance des produits autologues		210€ par centre	
Mise à destruction de MTI/OGM		500€ par acte	
Déplacement du pharmacien dans le service de soin			20€ par déplacement
Transport logistic entre les différents sites			300€ pour l'étude
Certification ISO 9001			360€ par étude

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres 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 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 es promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

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

TITLE : ASSESSMENT OF REAL AND ADDITIONAL COSTS OF ATMP'S FORMULATION IN TOULOUSE UNIVERSITY-AFFILIATED HOSPITAL

The advanced therapy medical products (ATMP) are in full development. Pharmaceuticals companies and institutions are developing new clinical trials with advanced therapy medical products. Actually, for classic drugs' clinical trials there is a billing contract validated by industrials and hospitals which is used and harmonized between all health care facilities : it's the unique convention. Since the first June of 2023, the CPCHU and the LEEM proposed a new contract with some ATMP's items. However the unique convention doesn't exist yet for ATMP's clinical trials so every health care facility uses its own costs calculations.

With good manufacturing practices, guidelines and other health care facilities' feedback help we are spelling out and explain the pharmaceuticals costs for all ATMP's clinical trials' step in Toulouse university hospital and compare it to the unique convention and to the proposed yet not validated national costs .

ATMP's clinical trials management impacts and need a important supply's and staff's investment. In order to value pharmaceutical staff's work time and help for supply's maintenance, ATMP's clinical trials' costs three times as much as « classic » clinical trials. This increase of costs is one cause of ATMP expensive prices. Leading to the question of accessibility of ATMP treatment in some french health care facilities and in some World's population.

AUTEUR : Audrey ROCHEFORT

TITRE : ÉVALUATION DU COÛT RÉEL ET DES SURCOÛTS LIÉS À LA PRÉPARATION DE PRODUITS MTI DANS LE CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE TOULOUSE

DIRECTEUR DE THESE : Dr. CATURLA Laëtitia

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université Paul Sabatier Toulouse III, le 15 septembre 2023

RESUME : Les médicaments de thérapie innovante (MTI) sont une typologie de médicaments en plein essor. De plus en plus d'industriels pharmaceutiques et d'institutionnels développent des nouveaux traitements de thérapie innovante. Actuellement les essais cliniques pour des médicaments « classiques » sont facturés aux promoteurs selon une grille de facturation qui est déjà préétablie et qui est utilisée par tous les établissements de santé : c'est ce qu'on appelle la convention unique. Cette convention unique est aujourd'hui en cours de révision et en juin 2023 la CPCHU et le LEEM ont fait une nouvelle proposition de convention unique dans laquelle quelques items sur les MTI ont été ajoutés. En effet jusqu'à présent les établissements de santé appliquent leurs propres coûts concernant les essais cliniques MTI.

Avec l'aide des bonnes pratiques de préparation, des bonnes pratiques de fabrication et des lignes directrices, et grâce au retour d'expérience de certains centres de la région toulousaine, nous allons établir une grille de surcoûts pharmaceutique des essais cliniques MTI adaptée au CHU de Toulouse. Nous allons justifier les coûts pharmaceutiques engendrés dans les différentes étapes des essais cliniques MTI et les comparer aux coûts de la convention unique et à ceux de la nouvelle proposition.

La réalisation des essais cliniques MTI demande beaucoup d'investissement matériel mais également en temps personnel. Afin de valoriser le temps de travail des équipes pharmaceutiques et continuer l'entretien du matériel, les coûts des essais cliniques MTI sont environ 3 fois plus élevés que ceux des essais cliniques « classiques ». L'augmentation de ces coûts pour les essais cliniques est l'une des causes du coût très élevé de ces médicaments une fois qu'ils sont commercialisés. Ainsi se pose la question de l'accessibilité de ces traitements pour certains établissements de santé sur le territoire national et pour certaines populations mondiales.

ABSTRACT : Voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Diplôme d'Études Spécialisées de Pharmacie Hospitalière

MOTS-CLES : Médicaments de thérapie innovante, essais cliniques, convention unique

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des Maraîchers
31062 Toulouse Cedex