

THESE
pour le
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Sébastien RUAUD

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 2010

Suivi des surcoûts hospitaliers des essais cliniques dans
le Centre Hospitalier du Mans : identification des
éléments clés pour son amélioration.

Président : Mr Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

Membres du jury :

Mr Fabrice CLERFEUILLE, Maître de
Conférences en Sciences de Gestion

Mme Catherine NAVEAU, Pharmacien

Résumé

Les essais cliniques nécessitent la réalisation d'actes supplémentaires à la prise en charge classique d'une pathologie. Ces actes représentent des surcoûts pour le centre investigateur et font l'objet d'une négociation avec le promoteur sous forme d'une convention financière. Depuis juin 2004, ce calcul a été facilité et standardisé au niveau national par la mise en place d'une grille harmonisée de calcul des surcoûts hospitaliers établie entre les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU), LEs Entreprises du Médicament (LEEM) et la Fédération Hospitalière de France (FHF). Les surcoûts sont calculés par patient inclus et estimés en fonction du nombre espéré de patients dans le centre. Cependant les modifications du protocole, les patients exclus en cours d'essai, les actes difficilement comptabilisables avant la clôture de l'essai, la fermeture anticipée de l'essai, les éventuels actes facultatifs répertoriés dans le protocole et les aléas observés lors du suivi des patients (examens non réalisés, report d'une injection, etc...) sont autant d'éléments susceptibles de modifier les surcoûts hospitaliers. L'évaluation des surcoûts des études industrielles clôturées en 2008 au Centre Hospitalier du Mans a pu mettre en évidence que 23% des frais n'étaient pas facturés. La nécessité de mettre en place un système de suivi des surcoûts semble donc essentiel.

Mots clés : Surcoûts hospitaliers, essais cliniques, hôpital, gestion financière.

Sébastien Ruaud
4 Square Jean Launois
85300 Challans

Title: Follow-up of hospital cost in clinical trials at Le Mans Hospital: fundamental elements for its improvement.

Summary

Clinical trials involve additional acts than usual disease care. They increase hospital costs, drug-company should reimburse them and financial agreement is needed between hospital and drug-company. Since June 2004, a grid was created by University Hospitals, LEs Entreprises du Médicament (LEEM) and la Fédération Hospitalière de France (FHF) to calculate the cost of these additional acts. They are estimated for each patient who participates in all trials and then, these costs are multiplied by number of patients that investigator think include. However protocol amendments, exclusion of patients, unpredictable acts, premature closing of trial, optional acts listed in protocol and all unpredictable events during the follow-up of patients (unrealized examination, postponement of an injection, etc.) can change predicted costs. In Le Mans Hospital, 23% of the additional acts of drug-company sponsored trials closed in 2008 haven't been charged. Therefore the follow-up of additional acts seems essential.

Keywords: Costs, clinical trial, hospital, financial management.

Sébastien Ruaud
4 Square Jean Launois
85300 Challans

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS	6
GLOSSAIRE	8
INTRODUCTION	12
PARTIE I : LES BASES DE LA GESTION FINANCIERE DES SURCOUTS HOSPITALIERS LIES AUX ESSAIS CLINIQUES	14
1 LE FONDEMENT DES ESSAIS CLINIQUES ACTUELS	15
2 DEFINITION DES SURCOUTS HOSPITALIERS	16
3 LE CIRCUIT D'ELABORATION DES SURCOUTS HOSPITALIERS	17
4 LA CONVENTION FINANCIERE	18
5 L'ELABORATION DES SURCOUTS HOSPITALIERS A LA MISE EN PLACE DE L'ESSAI	19
5.1 LA PROBLEMATIQUE	19
5.2 LES ORGANISMES PARTICIPANT A L'ETABLISSEMENT DE LA GRILLE DES SURCOUTS HOSPITALIERS	20
5.2.1 <i>La Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation : DRCl</i>	20
5.2.2 <i>LEs Entreprises du Médicament : LEEM</i>	20
5.2.3 <i>La Fédération Hospitalière de France : FHF</i>	21
5.2.4 <i>Le Centre National de Gestion des Essais des Produits de Santé : CeNGEPS</i>	21
5.3 LA GRILLE DE CALCUL DES SURCOUTS HOSPITALIERS DES ESSAIS CLINIQUES INDUSTRIELS	22
5.3.1 <i>Les frais fixes administratifs</i>	22
5.3.2 <i>La pharmacie</i>	23
5.3.2.1 <i>Prestation standard</i>	23
5.3.2.2 <i>Actes pharmaceutiques supplémentaires</i>	24
5.3.2.3 <i>Achat de produits pharmaceutiques ou dispositifs médicaux supplémentaires par rapport au traitement habituel des patients</i>	27
5.3.3 <i>Les actes médico-techniques supplémentaires par rapport au traitement habituel des patients</i>	27
5.3.4 <i>Les temps paramédicaux non nomenclaturés</i>	28
5.3.5 <i>Les forfaits d'hébergement</i>	29
5.3.6 <i>Les frais spécifiques</i>	29
5.3.7 <i>La mise à jour de 2008</i>	29
5.4 LE CALCUL DES SURCOUTS.....	33
PARTIE II : LA GESTION DES ESSAIS CLINIQUES AU CENTRE HOSPITALIER DU MANS	36
1 GENERALITES	37
2 L'ORGANISATION DE LA RECHERCHE AU CENTRE HOSPITALIER DU MANS	38
2.1 LA COMMISSION DE LA RECHERCHE CLINIQUE.....	38
2.2 LES RESSOURCES HUMAINES.....	38
2.2.1 <i>Les investigateurs et techniciens d'études cliniques</i>	38
2.2.2 <i>La pharmacie</i>	39
2.2.2.1 <i>Gestion des essais cliniques dans la pharmacie du Centre Hospitalier du Mans</i>	39
2.2.2.2 <i>Mise en place de l'essai dans le service de la pharmacie</i>	40
2.2.2.3 <i>La gestion des stocks des médicaments en expérimentation</i>	41
2.2.2.4 <i>La dispensation</i>	42
2.2.3 <i>Le service financier</i>	43
2.3 LE CIRCUIT DES SURCOUTS HOSPITALIERS AU CENTRE HOSPITALIER DU MANS.....	43
3 LE BILAN D'ACTIVITE DE LA RECHERCHE CLINIQUE AU CENTRE HOSPITALIER DU MANS EN 2008	44
3.1 LES ESSAIS CLINIQUES.....	44
3.2 L'INTERET ECONOMIQUE DES ESSAIS CLINIQUES.....	46
3.3 LES ACTIVITES DIVERSES.....	46

PARTIE III : IDENTIFICATIONS DES POINTS CLES POUR L'OPTIMISATION DU SUIVI DES SURCOUTS AU CENTRE HOSPITALIER DU MANS.....	48
1 MATERIEL ET METHODE	49
1.1 L'ECHANTILLON	49
1.2 LE CALCUL	51
1.2.1 <i>Les frais fixes administratifs</i>	51
1.2.2 <i>Les actes de soins</i>	51
1.2.3 <i>Les actes pharmaceutiques</i>	52
2 RESULTATS	54
2.1 LES ACTES DE SOINS	57
2.2 LES ACTES PHARMACEUTIQUES	59
3 DISCUSSION	61
3.1 LES FRAIS FIXES ADMINISTRATIFS ET LES ACTES DE SOINS	61
3.2 LES ACTES PHARMACEUTIQUES	62
4 BILAN	63
CONCLUSION	68
ANNEXES	70
ANNEXE 1 : CONVENTION FINANCIERE	71
ANNEXE 2 : GRILLE NATIONALE HARMONISEE DE CALCUL DES SURCOUTS HOSPITALIERS GENERES PAR UN ESSAI CLINIQUE A PROMOTION INDUSTRIELLE (JUN 2008)	76
ANNEXE 3 : DOCUMENTS SOURCES UTILISES POUR LA COMPTABILITE DES SURCOUTS HOSPITALIERS.....	89
ANNEXE 4 : FICHE DE RECUEIL POUR L'EVALUATION DES SURCOUTS PHARMACEUTIQUES.....	90
ANNEXE 5 : DETAILS DES SURCOUTS HOSPITALIERS CALCULES POUR LES ESSAIS CLINIQUES A PROMOTION INDUSTRIELLE CLOTURES DANS LE CENTRE HOSPITALIER DU MANS EN 2008	91
ANNEXE 6 : DETAILS DES SURCOUTS HOSPITALIERS FACTURES POUR LES ESSAIS CLINIQUES A PROMOTION INDUSTRIELLE CLOTURES DANS LE CENTRE HOSPITALIER DU MANS EN 2008	97
BIBLIOGRAPHIE	103

Liste des abréviations

ACPUR	Association de la Conférence des Présidents d'Université pour la Recherche
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARC	Attaché de Recherche Clinique
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CeNGEPS	Centre National de Gestion des Essais des Produits de Santé
CH	Centre Hospitalier
CHM	Centre Hospitalier du Mans
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPP	Comité de Protection des Personnes
CSP	Code de la Santé Publique
DIRC	Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique
DMI	Dispositif Médical Implantable
DRCI	Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation
ECG	Electrocardiogramme
ETP	Equivalent Temps Plein
FHF	Fédération Hospitalière de France
FNLCC	Fédération Nationale de Lutte Contre le Cancer
GIP	Groupement d'Intérêt Public
INSERM	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IVRS	Interactive Voice Response Systems
LEEM	LEs Entreprises du Médicament
MDS	Médicament Dérivé du Sang
MIDHOV	Médecine Interne, Dermatologie, Hématologie, Oncologie médicale, Vénérologie, VIH
NA	Non Applicable
ONDAM	Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie
PACTES	Pôle des Activités Cliniques Transversales d'Education et de Support
PHRC	Programme Hospitalier de Recherche Clinique
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur

TEC Technicien d'Etudes Cliniques
URA Urgence, Réanimation, Anesthésie

Glossaire

Amendement au protocole : « Description écrite des modifications apportées au protocole de la recherche biomédicale » (Les bonnes pratiques cliniques, 2006)¹.

Cahier d'observations : « Document quel que soit son support (par exemple support papier, optique, magnétique ou électronique) destiné à recueillir par écrit toutes les informations requises par le protocole concernant chaque personne qui se prête à la recherche et devant être transmises au promoteur » (Les bonnes pratiques cliniques, 2006).

Centre coordonnateur : centre désigné par le promoteur pour coordonner l'essai clinique.

Centre investigateur ou lieu de recherche : « Lieu mentionné à l'article L. 1121-1 du Code de la Santé Publique, y compris lieu de soins, service hospitalier ou tout autre lieu d'exercice des professionnels de santé, disposant de moyens humains, matériels et techniques adaptés à la recherche et compatibles avec les impératifs de sécurité des personnes qui s'y prêtent, dans lequel se déroule une recherche biomédicale.

Certaines recherches biomédicales nécessitent d'être réalisées dans des lieux autorisés, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur » (Les bonnes pratiques cliniques, 2006).

Convention : « Accord écrit, daté et signé entre deux ou plusieurs personnes physiques ou morales définissant des dispositions relatives à la délégation et à la répartition des fonctions et des obligations relatives à la réalisation de la recherche, et concernant le cas échéant des aspects financiers » (Les bonnes pratiques cliniques, 2006).

Essai clinique ou recherche biomédicale portant sur un médicament : « Conformément au premier alinéa de l'article R. 1121-1 du Code de la Santé Publique, une recherche biomédicale portant sur un médicament est entendue comme tout essai clinique (réalisé sur l'être humain) d'un ou plusieurs médicaments visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et les autres effets pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et

¹ Les bonnes pratiques cliniques. *Legifrance.gouv.fr*. [En ligne] 24 Novembre 2006. [Citation : 17 Septembre 2009.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000819256&dateTexte>.

l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou de leur efficacité » (Les bonnes pratiques cliniques, 2006).

Essai multicentrique : « Essai clinique réalisé selon un même protocole dans plusieurs lieux et donc par plusieurs investigateurs » (Les bonnes pratiques cliniques, 2006).

EudraCT : « Base de données de tous les essais cliniques interventionnels portant sur des médicaments dans la Communauté Européenne, soumis aux Comités de protection des personnes (en France : CPP) et à l'autorité compétente (AFSSAPS) à partir du 1er mai 2004 ». (Informations concernant EudraCT, la base de données des essais cliniques de la Communauté européenne, 2004)²

Guichet unique : Personne à contacter lors de la déclaration de l'essai à la direction de l'établissement.

Investigateur : « Conformément à l'article L. 1121-1 du Code de la Santé Publique, la ou les personnes physiques qui dirigent et surveillent la réalisation de la recherche sur un lieu » (Les bonnes pratiques cliniques, 2006).

Investigateur coordonnateur : « Conformément au septième alinéa de l'article L. 1121-1 du Code de la Santé Publique, lorsque le promoteur d'une recherche biomédicale confie sa réalisation à plusieurs investigateurs, il désigne parmi eux un investigateur coordonnateur ». (Les bonnes pratiques cliniques, 2006).

Médicament en expérimentation : « Conformément à l'article L. 5121-1-1 du Code de la Santé Publique, tout principe actif sous une forme pharmaceutique ou placebo expérimenté ou utilisé comme référence dans une recherche biomédicale, y compris les médicaments bénéficiant déjà d'une Autorisation de Mise sur le Marché, mais utilisés ou présentés ou conditionnés différemment de la spécialité autorisée, ou utilisés pour une indication non autorisée ou en vue d'obtenir de plus amples informations sur la forme de la spécialité autorisée » (Les bonnes pratiques cliniques, 2006).

² Informations concernant EudraCT, la base de données des essais cliniques de la Communauté européenne. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. [En ligne] 15 Avril 2004. [Citation : 17 Septembre 2009.] <http://www.afssaps.fr/Activites/Essais-cliniques/EC-Medicaments-et-produits-biologiques-Base-EudraCT/%28offset%29/8>.

Monitoring ou suivi de recherche : « Activité consistant à surveiller le déroulement d'une recherche biomédicale et à s'assurer qu'elle est conduite et que les données sont recueillies et rapportées conformément au protocole, aux procédures opératoires standardisées, aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur » (Les bonnes pratiques cliniques, 2006).

Placebo : Médicament dont la composition est exempte de principe actif.

Promoteur : « Conformément à l'article L. 1121-1 du Code de la Santé Publique, personne physique ou morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu.

Le promoteur ou son représentant légal est établi dans la Communauté européenne » (Les bonnes pratiques cliniques, 2006).

Protocole : « Conformément à l'article R. 1123-20 du Code de la Santé Publique, document daté, approuvé par le promoteur et par l'investigateur, intégrant, le cas échéant, les modifications successives et décrivant le ou les objectifs, la conception, la méthode, les aspects statistiques et l'organisation de la recherche.

Le terme protocole s'applique au protocole initial et aux amendements apportés à celui-ci.

Le contenu et les modalités de présentation du protocole sont précisés par l'arrêté du 24 mai 2006 relatif au contenu et aux modalités de présentation d'un protocole de recherche biomédicale portant sur un médicament à usage humain » (Les bonnes pratiques cliniques, 2006).

Randomisation : « Procédé selon lequel l'attribution d'un traitement à une personne se prêtant à la recherche est réalisée de façon aléatoire, en vue de réduire les biais dans la réalisation de la recherche » (Les bonnes pratiques cliniques, 2006).

Surcoûts : « Actes, temps passé et prolongements d'hospitalisation imposés par le protocole de recherche. Ces surcoûts et eux seuls ont vocation à être facturés au promoteur industriel

d'essais cliniques réalisés à l'hôpital » (Actualisation de la grille harmonisée de calcul des surcoûts hospitaliers générés par un essai clinique à promotion industrielle, 2008)³.

³ Actualisation de la grille harmonisée de calcul des surcoûts hospitaliers générés par un essai clinique à promotion industrielle. *Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé*. [En ligne] 2008. [Citation : 17 Septembre 2009.] http://www.cengeps.fr/IMG/pdf/Annexe_3_actualisation_grille_calcul_des_surcouts_hosp_juin_2008.pdf.

Introduction

Les dépenses de santé ont fortement augmenté depuis les années soixante. En 2007, la France, avec une consommation de soins et de biens médicaux représentant 11% de son PIB, est le second pays industrialisé pour la part des dépenses de santé, derrière les USA (Panorama de la santé 2009 - Résultats principaux pour la France, 2009)⁴. Les soins hospitaliers représentent à eux seuls 45% de ces dépenses. Or depuis 1998, l'Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) chargé, entre autres, de financer le budget hospitalier est dépassé chaque année. De plus, avec le déficit du régime général de 11,7 milliards en 2007, la politique de santé actuelle est à l'économie (BINDER-FOUCARD et VELTEN, 2007)⁵. A l'opposé, la Fédération Hospitalière de France (FHF) estime à un milliard d'euros le sous financement des hôpitaux publics pour 2006. Dans un tel contexte, l'amélioration de la gestion économique de l'hôpital est indispensable.

Trois solutions sont à envisager : augmenter les ressources et/ou diminuer les dépenses. La première initiative semble bien difficile puisque la source financière principale de l'hôpital provient du système d'assurance maladie. Cependant, il existe une catégorie de soins financée par un tiers : les essais cliniques. Lorsqu'un laboratoire privé souhaite faire intervenir un établissement de santé pour l'évaluation de son produit, une convention financière est établie entre les deux parties afin de définir les surcoûts prévisibles pour la prise en charge des patients dans la recherche. L'estimation des surcoûts est difficile et le suivi des actes réalisés est nécessaire pour assurer à l'établissement le remboursement de la prise en charge des patients participant à la recherche.

L'optimisation du suivi des surcoûts hospitaliers est l'objet de ce travail. Les recherches effectuées à l'Institut de l'Information Scientifique et Technique, PubMed et la base de données des bibliothèques de l'université d'Angers ont montré qu'aucun document similaire n'était disponible à ce jour. Trois points seront abordés dans ce travail :

- Les généralités sur les surcoûts liés aux essais cliniques dans un établissement de soins ;
- La gestion des essais cliniques à l'hôpital du Mans ;
- L'identification des points clés pour optimiser le suivi des surcoûts hospitaliers à l'hôpital du Mans.

⁴ Panorama de la santé 2009 - Résultats principaux pour la France. *Organisation de Coopération et de Développement Economiques*. [En ligne] 8 Décembre 2009. [Citation : 13 Mars 2010.] http://www.oecd.org/document/42/0,3343,fr_2649_33929_44221610_1_1_1_1,00.html.

⁵ BINDER-FOUCARD, F. et VELTEN, M. *Economie de la santé*. Université Louis Pasteur, Faculté de Médecine. Strasbourg : s.n., 2007. pp. 1-38.

**Partie I : Les bases de la gestion financière des
surcoûts hospitaliers liés aux essais cliniques**

1 Le fondement des essais cliniques actuels

Jusqu'à la seconde guerre mondiale, aucune réglementation ne contrôlait la recherche sur l'homme. Le patient était alors inconscient des examens qu'il subissait et des risques qu'il encourait. Par ailleurs, les médecins n'étaient probablement pas plus informés car aucune donnée préalable n'était réalisée. Ainsi, l'issue de l'administration d'un produit chez l'homme était totalement imprévisible. Ce sont les atrocités effectuées par les médecins nazis qui ont fait prendre conscience à l'humanité de la nécessité d'établir les bases éthiques de la recherche biomédicale. En 1947, le code de Nuremberg définit les dix principes fondamentaux de la recherche médicale :

- « Le consentement volontaire du sujet humain est absolument essentiel ;
- L'expérience doit avoir des résultats pratiques pour le bien de la société impossibles à obtenir par d'autres moyens : elle ne doit pas être pratiquée au hasard et sans nécessité ;
- Les fondements de l'expérience doivent résider dans les résultats d'expériences antérieures faites sur des animaux, et dans la connaissance de la genèse de la maladie ou des questions de l'étude, de façon à justifier par les résultats attendus l'exécution de l'expérience ;
- L'expérience doit être pratiquée de façon à éviter toute souffrance et/ou dommage physique et mental, non nécessaires ;
- L'expérience ne doit pas être tentée lorsqu'il y a une raison a priori de croire qu'elle entraînera la mort ou l'invalidité du sujet, à l'exception des cas où les médecins qui font les recherches servent eux-mêmes de sujets à l'expérience ;
- Les risques encourus ne devront jamais excéder l'importance humanitaire du problème que doit résoudre l'expérience envisagée ;
- On doit faire en sorte d'écartier du sujet expérimental toute éventualité, si mince soit-elle, susceptible de provoquer des blessures, l'invalidité ou la mort ;
- Les expériences ne doivent être pratiquées que par des personnes qualifiées. La plus grande aptitude et une extrême attention sont exigées tout au long de l'expérience, de tous ceux qui la dirigent ou y participent ;
- Le sujet humain doit être libre, pendant l'expérience, de faire interrompre l'expérience, s'il estime avoir atteint le seuil de résistance, mentale ou physique, au-delà duquel il ne peut aller ;

- Le scientifique chargé de l'expérience doit être prêt à l'interrompre à tout moment, s'il a une raison de croire que sa continuation pourrait entraîner des blessures, l'invalidité ou la mort pour le sujet expérimental (Le Code de Nuremberg, 1947)⁶. »

Ces principes ont été ensuite repris dans la déclaration d'Helsinki élaborée par l'Association Médicale Mondiale en 1964. Mais c'est seulement en 1988 que la recherche biomédicale est légiférée en France par la loi Huriet-Sérusclat puis sa révision par la loi du 9 août 2004.

Aujourd'hui, tous les essais cliniques doivent être autorisés par deux comités indépendants, le Comité de Protection des Personnes (CPP) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), vérifiant la sécurité des patients.

Le développement du médicament se déroule désormais en deux étapes :

- Une étape pré-clinique chez l'animal ;
- Une étape clinique correspondant à l'évaluation du produit chez l'homme tandis que se poursuivent les investigations animales (pharmacocinétiques et métabolisme, toxicité chronique, tératogénèse, cancérogénèse).

Cette dernière se divise en trois phases :

- La phase I évalue la tolérance du produit sur un petit groupe d'individus sains et constitue une première évaluation de la cinétique du produit et une estimation des doses ultérieurement administrées aux patients en phase II ;
- La phase II étudie l'efficacité du produit sur un groupe restreint de patients et permet d'affiner les posologies pour la phase III par l'élaboration de relations effet-dose ;
- La phase III étudie l'efficacité et la tolérance du traitement sur un grand nombre de malades par une étude comparative avec la molécule de référence ou un placebo.

2 Définition des surcoûts hospitaliers

La réglementation actuelle participe à l'augmentation du coût de développement d'un médicament. Aujourd'hui 800 millions d'euros sont nécessaires pour commercialiser un nouveau produit (DELUZARCHE, 2007)⁷. Ce chiffre double tous les cinq ans depuis 1970 (DELUZARCHE, 2007). Une partie de cette somme est allouée au remboursement des soins effectués dans les centres investigateurs. En effet, les frais liés au traitement des patients inclus dans le protocole d'essai clinique sont à la charge du promoteur. Cependant ces coûts

⁶ Le Code de Nuremberg - 1947. *Fonds de la recherche en santé Québec*. [En ligne] 1947. [Citation : 17 09 2009.] http://www.frsq.gouv.qc.ca/fr/ethique/pdfs_ethique/nuremberg_f.pdf.

⁷ DELUZARCHE, Céline. Médicaments : peut-on encore innover? *Le journal du net*. [En ligne] Mai 2007. [Citation : 17 septembre 2009.] <http://www.journaldunet.com/science/biologie/dossiers/06/0604-medicaments/1.shtml>.

varient en fonction de l'établissement et de l'unité de soin dans lequel les patients sont traités (OOSTENBRINK al. 2003)⁸. Ces variations s'expliquent notamment par la supériorité, en nombre, du personnel dédié aux essais cliniques dans les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) par rapport aux Centres Hospitaliers non universitaires (CH) (EMANUEL et al. 2003)⁹. Par ailleurs, de nombreuses disparités sont constatées dans la définition de la prise en charge et de l'utilisation du personnel pour l'essai clinique (WRIGHT et al. 2005)¹⁰.

En France, l'article R. 1121-4 du Code de la Santé Publique (CSP) impose que « le promoteur prenne en charge les frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures ou examens spécifiquement requis par le protocole de la recherche ou pour la mise en œuvre de celui-ci. Lorsque la recherche est réalisée dans un établissement de santé, la prise en charge de ces frais fait l'objet d'une convention conclue entre le promoteur et le représentant légal de cet établissement ». Ainsi, seuls les actes supplémentaires à la prise en charge « classique » du patient doivent être payés par le promoteur. Ces actes sont qualifiés de surcoûts. La définition des surcoûts est difficile (FUNCK-BRENTANO, 2001)¹¹ et nécessite l'investissement des investigateurs pour leurs calculs. Cependant ces surcoûts ne concernent que les essais cliniques industriels car un des rôles de la Sécurité Sociale est de financer « les missions de l'hôpital telles que définies par la loi hospitalière, à savoir : le diagnostic, le soin, l'enseignement et la recherche » (RODDE, 2001)¹².

3 Le circuit d'élaboration des surcoûts hospitaliers

Jusqu'en juin 2004, chaque centre investigateur devait définir les surcoûts et les frais à facturer aux promoteurs. Le manque d'harmonisation entre les établissements était responsable de variations substantielles du coût d'une même recherche (FUNCK-BRENTANO, 2001). L'élaboration d'une grille de calcul des surcoûts hospitaliers en 2004 a permis d'harmoniser les tarifs et les actes facturables. La création des Délégations à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) et le développement du guichet unique a permis de faciliter le calcul des surcoûts et diminuer le temps de mise en place des essais dans les centres. Avant l'obtention de l'accord des autorités compétentes, le promoteur contacte

⁸ OOSTENBRINK, J. B., BUIJS-VAN DER WOUDE, T., VAN AGTHOVEN, M., KOOPMANSCHAP, M. A. et RUTTEN, F. F. Unit costs of inpatient hospital days. *Pharmacoeconomics*, Vol. 21, pp. 263-271.

⁹ EMANUEL, E. J., SCHNIPPER, L. E., KAMIN, D. Y., LEVINSON, J. et LICHTER, A. S. The Cost of Conducting Clinical Research. *Journal of Clinical Oncology*. 2003, Vol. 22, pp. 4145-4150.

¹⁰ WRIGHT, J. R., ROCHE, K., SMUCK, B., CORMIER, J., CECCHETTO, S., AKOW, M., PILATZKE, S., PRITCHARD, K. I. Estimating per patient funding for cancer clinical trials: an Ontario based survey. *Contemporary clinical trials*. 2005, Vol. 26, pp. 421-429.

¹¹ FUNCK-BRENTANO, C. Surcoûts hospitaliers et frais de personnels dans les essais cliniques. *La lettre du pharmacologue*. 2001, Vol. 15, pp. 118-120.

¹² RODDE, D. Comment évaluer les surcoûts dans un protocole de recherche clinique avec un promoteur industriel ? *La lettre du pharmacologue*. 2001, Vol. 15, pp. 120-121.

l'investigateur coordonnateur et la DRCI dont il dépend. L'investigateur établit la grille de surcoûts qui doit ensuite être signée par les trois parties (le promoteur, l'investigateur coordonnateur et la DRCI). Le promoteur transmet alors cette grille de surcoûts à l'ensemble des centres où il souhaite ouvrir l'essai. Les centres disposent alors de 15 jours pour adapter cette grille. Durant ce délai, les investigateurs de chaque centre peuvent modifier le nombre d'actes et/ou ajouter des frais afin de corréliser aux besoins réels de leur centre pour le bon déroulement du projet. En l'absence de réponse, la grille du centre coordonnateur sera considérée comme effective dans le centre participant au projet.

De nombreux progrès ont été réalisés pour l'établissement et l'harmonisation du calcul des surcoûts hospitaliers. Le faible intérêt suscité par les investigateurs pour l'élaboration des surcoûts nécessitait un tel développement. En effet, seuls 22% des investigateurs calculent les surcoûts (EMANUEL et al. 2003)¹³. Cependant ce calcul, élaboré à la mise en place de l'essai, ne correspond qu'à une estimation qui nécessite donc une réévaluation lors de la facturation à la clôture de l'essai. Aujourd'hui aucune recommandation n'est proposée pour le suivi des surcoûts.

4 La convention financière

Il s'agit d'un contrat type (Annexe 1) signé entre le directeur de l'établissement de santé et le promoteur (Convention relative au protocole de recherche N° « N_CONVENTION » / « année », 2008)¹⁴. La convention contient les éléments suivants :

- Un préambule identifiant l'essai clinique, l'investigateur du site de recherche, le lieu de recherche, le nombre de patients souhaité inclus dans le site et les données réglementaires autorisant la mise en place de l'essai dans le centre (CPP, AFSSAPS, l'enregistrement dans la base de données EudraCT pour les essais cliniques interventionnels) ;
- L'objet de la convention présentant le contenu de celle-ci (les frais pris en charge par le promoteur et les documents qu'il doit fournir) ;
- Les dispositions financières rappelant les obligations légales du promoteur et les modalités de facturation du centre. Elles précisent qu'un forfait fixe doit être payé par le promoteur à la signature de la convention. Par ailleurs, le promoteur s'engage à fournir les éléments nécessaires au calcul des surcoûts ;

¹³ EMANUEL, E. J., SCHNIPPER, L. E., KAMIN, D. Y., LEVINSON, J. et LICHTER, A. S. The Cost of Conducting Clinical Research. *Journal of Clinical Oncology*. 2003, Vol. 22, pp. 4145-4150.

¹⁴ Convention relative au protocole de recherche N° « N_CONVENTION » / « année ». *Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé*. [En ligne] 2008. [Citation : 17 Septembre 2009.] http://www.cengeps.fr/IMG/pdf/Convention_type_juin_2008_Annexe_1_.pdf.

- Le respect de la confidentialité présentant l'engagement du site de recherche au respect de cette règle ;
- Les règles d'audit définissant la complète coopération du site de recherche lors de son déroulement ;
- La date d'effet, la durée et la dénonciation de la convention ;
- Les modalités de litiges et de contestations.

La signature de cette convention est obligatoire avant l'inclusion de patients dans l'essai. Cependant la mise en place de l'étude peut se faire avant sa signature à condition que les surcoûts aient été validés par les deux parties.

5 L'élaboration des surcoûts hospitaliers à la mise en place de l'essai

Définir les surcoûts hospitaliers d'un essai clinique est difficile. L'outil mis à la disposition des investigateurs tend à améliorer leurs calculs. Cependant l'investissement des investigateurs reste essentiel pour une évaluation la plus proche des frais engagés par l'hôpital.

5.1 La problématique

La difficulté lors de l'élaboration de la convention financière entre le promoteur et l'investigateur est de définir les actes qui doivent être facturés au laboratoire. En effet, seuls les actes spécifiques au protocole sont à la charge du promoteur. Ainsi par exemple, la reconstitution d'un médicament prescrit en dehors des indications de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est prise en charge par le promoteur.

Par ailleurs la convention financière doit être établie avant l'inclusion de patients dans le centre. L'équipe médicale doit donc établir les surcoûts de l'essai en se basant sur le protocole. Certains éléments pratiques peuvent alors être difficiles à identifier. En effet, le site de destruction des médicaments en expérimentation, par exemple, n'est jamais précisé dans le protocole. Il est également impossible de définir le nombre de livraisons et de réceptions à l'avance. Ces frais ne peuvent donc être évalués qu'en fin d'essai.

Ainsi la convention financière ne constitue qu'une estimation des surcoûts qui doivent être réévalués en fin d'étude.

Afin d'aider les investigateurs dans l'évaluation de ces surcoûts, une grille d'harmonisation des surcoûts établie entre LEs Entreprises du Médicaments (LEEM), la Fédération

Hospitalière de France, les CHU et le Centre National de Gestion des Essais des Produits de Santé (CeNGEPS) est disponible depuis 2004.

5.2 Les organismes participant à l'établissement de la grille des surcoûts hospitaliers

La collaboration des organismes représentant l'industrie et l'hôpital a permis l'élaboration d'un outil de calcul des surcoûts hospitaliers. Ce chapitre est consacré à la présentation des organisations ayant participé à ce projet.

5.2.1 La Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation : DRCI

Les DRCIs ont été créées au sein des établissements hospitaliers universitaires afin de mieux organiser les structures de recherche hospitalière.

Leurs rôles sont les suivants :

- Information, incitation et aide méthodologique pour la mise en place de projet ;
- Animation des réflexions et des actions relatives aux partenariats engagés par les CHU avec l'université, les organismes de recherche et les industries ;
- Communication entre les hôpitaux et l'industrie ;
- Diffusion des appels d'offres dans le cadre des programmes de recherche ;
- Suivi et évaluation des travaux de recherche ;
- Conseiller scientifique du directeur général sur les projets pour lesquels une promotion par le CHU est demandée par l'investigateur (Délégation Régionale à la Recherche Clinique et à l'Innovation)¹⁵.

La DRCI donne en effet son avis sur les projets afin d'aider le directeur dans le choix de la promotion d'un projet.

Elles constituent l'intermédiaire privilégié avec le LEEM et veillent à la bonne évaluation des surcoûts. Elles peuvent ainsi constituer le « guichet unique » entre l'hôpital et l'industrie pharmaceutique.

5.2.2 LEs Entreprises du Médicament : LEEM

Le LEEM est un regroupement de 300 laboratoires pharmaceutiques qui emploient près de 100 000 personnes. Les adhérents du LEEM représentent 98,7% de l'activité du médicament en France.

¹⁵ Délégation Régionale à la Recherche Clinique et à l'Innovation. *Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse*. [En ligne] [Citation : 17 Septembre 2009.] <http://www.chu-toulouse.fr/-d-r-r-c-i-delegation-regionale-a->.

Le LEEM a pour rôle de :

- Elaborer et faire respecter l'éthique de la profession ;
- Faciliter les échanges entre ses membres ;
- Défendre leurs intérêts collectifs ;
- Resserrer les liens avec les autres professions de santé ;
- Financer le Centre National de Gestion des Essais des Produits de Santé (CeNGEPS) par une taxe sur le chiffre d'affaire des industries pharmaceutiques (10 millions d'euros par an) (Structures et missions du LEEM)¹⁶.

5.2.3 La Fédération Hospitalière de France : FHF

Fondée en 1924, la FHF est une institution représentant les hôpitaux publics français et certains établissements médico-sociaux (maisons de retraite et maisons d'accueil spécialisées). Représentant ces établissements auprès des pouvoirs publics, elle participe activement à la politique de santé. En plus de cette activité, la FHF a pour mission de promouvoir l'hôpital public, de conseiller et d'informer les professionnels de santé (Fédération Hospitalière de France)¹⁷.

5.2.4 Le Centre National de Gestion des Essais des Produits de Santé : CeNGEPS

Créé en 2007, le CeNGEPS a pour vocation de faciliter la coordination et la gestion des essais cliniques industriels mis en place dans les centres de recherche publics. Cette structure est constituée de partenaires publics et privés représentés par :

- Les Délégations Interrégionales à la Recherche Clinique (DIRC) ;
- L'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM) ;
- Le LEEM ;
- L'AFSSAPS ;
- La FHF ;
- La Fédération Nationale de Lutte Contre le Cancer (FNLCC) ;
- L'Association de la Conférence des Présidents d'Université pour la Recherche (ACPUR) (Les membres du Groupement d'Intérêt Public (GIP))¹⁸.

¹⁶ Structures et missions du LEEM. *LEs Entreprises du Médicaments*. [En ligne] [Citation : 17 Septembre 2009.] <http://www.leem.org/medicament/structures-et-missions-du-leem-381.htm>.

¹⁷ Fédération Hospitalière de France. *Banque de données en santé publique*. [En ligne] [Citation : 17 Septembre 2009.] BANQUE DE DONNEES EN SANTE PUBLIQUE. Fédération Hospital <http://www.bdsp.ehesp.fr/Annuaire/Producteurs/FHF.asp>.

¹⁸ Les membres du GIP. *Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé*. [En ligne] [Citation : 17 Septembre 2009.] <http://www.cengeps.fr/Les-membres-du-GIP>.

Sa mission est de :

- « Soutenir la professionnalisation et l'amélioration de la qualité des essais cliniques industriels ;
- Améliorer la gestion logistique et administrative des essais industriels ;
- Maintenir l'attractivité du territoire français pour la réalisation des essais cliniques » (GIP CeNGEPS Qui sommes-nous ?)¹⁹.

5.3 La grille de calcul des surcoûts hospitaliers des essais cliniques industriels

Elaborée entre les adhérents du LEEM, la FHF, les CHU, la première version de la grille harmonisée de calcul des surcoûts hospitaliers a été mise en application en juin 2004. Sa mise en place a permis une hausse significative des recettes de l'hôpital. Ainsi le CHU de Nantes a pu observer une augmentation de 600% de ses recettes par rapport à leur ancienne grille (FILLON, FLET, GAUME et THOMARE, 2006)²⁰.

Elle contient 6 grands thèmes :

- Les frais fixes administratifs ;
- La pharmacie ;
- Les actes médico-techniques supplémentaires par rapport au traitement habituel des patients ;
- Les temps paramédicaux non nomenclaturés ;
- Les forfaits d'hébergement ;
- Les frais spécifiques.

5.3.1 Les frais fixes administratifs

Ils s'élèvent à 305€ et correspondent aux frais pour :

- L'enregistrement de l'étude ;
- L'élaboration de la convention financière entre le promoteur et l'hôpital ;
- Le suivi financier et administratif de l'essai (Grille de calcul harmonisée des surcoûts hospitaliers, 2004)²¹.

¹⁹ GIP CeNGEPS Qui sommes-nous ? *Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé*. [En ligne] [Citation : 17 Septembre 2009.] <http://www.cengeps.fr/>.

²⁰ FILLON, A., FLET, L., GAUME, M. et THOMARE, P. Evaluation de l'impact financier de la mise en œuvre de la grille des surcoûts pharmaceutiques CHU/LEEM/FHF liés à la recherche clinique dans un CHU. *Association de la Pharmacie Hospitalière de l'Ouest*. [En ligne] 2006. [Citation : 17 Septembre 2009.] <http://www.apho.fr/posters/61/12.pdf>.

²¹ Grille de calcul harmonisée des surcoûts hospitaliers. *Association pour le Développement de l'Internet en Pharmacie*. [En ligne] 2004. [Citation : 17 Septembre 2009.] http://adiph.org/grepec/Texte_explicatif_grille_surcouts.pdf.

Ce forfait est facturé au promoteur même si la mise en place de l'essai est annulée.

5.3.2 La pharmacie

Les actes pharmaceutiques tiennent une part importante des surcoûts hospitaliers. Ils sont divisés en trois catégories :

- La prestation standard ;
- Les actes pharmaceutiques supplémentaires ;
- Et l'achat de produits pharmaceutiques ou de dispositifs médicaux supplémentaires par rapport au traitement habituel des patients.

5.3.2.1 Prestation standard

La prestation standard comprend un forfait pharmaceutique annuel et un forfait dispensation.

Forfait pharmaceutique

Le forfait pharmaceutique s'élève à 230€ pour la première année. Il comprend :

- La mise en place de l'essai ;

Cette étape comprend la présentation de l'essai au service pharmaceutique et la création du dossier de l'essai sur le site. Celui-ci regroupe les éléments réglementaires autorisant l'essai (autorisation de l'AFSSAPS, du CPP, le protocole) ainsi que les éléments permettant le suivi et la traçabilité des produits (fiche de comptabilité, ordonnance spécifique de l'essai).

- La rédaction de procédures écrites ;

Comme l'impose les bonnes pratiques cliniques, les procédures de gestion des médicaments en expérimentation doivent être disponibles. L'intégralité des flux y est répertoriée. Les essais présentant des spécificités propres imposent des addenda à ces procédures générales.

- Le stockage adapté ;

Ce forfait ne prend en compte que le stockage des médicaments à température ambiante ne nécessitant pas de particularité de détention. Dans les autres cas, un forfait supplémentaire est facturé au laboratoire.

- 2 visites de suivi (ou de monitoring) par an ;

Une visite de suivi (ou de monitoring) est un contrôle qualité du promoteur. En effet, le laboratoire dépêche un attaché de recherche clinique pour contrôler les données sur le site de recherche. Il vérifie la concordance des données transcrites sur le cahier d'observations à partir des documents sources (dossier médical électronique ou papier). Le cahier d'observations est un livret rédigé par le promoteur et contenant les variables nécessaires pour l'analyse statistique de l'essai. Pour chaque patient inclus dans l'essai, l'investigateur doit

remplir un cahier d'observations. Le document monitoré sera ensuite retourné au promoteur de l'essai.

- 4 réceptions/approvisionnements de médicaments en expérimentation par an ;

Le forfait prend en compte 4 réceptions de médicaments en expérimentation que le service de la pharmacie ait besoin ou non de faire la demande d'approvisionnement. En effet, le réapprovisionnement peut être géré automatiquement par le laboratoire dans le cas où la gestion de l'attribution des traitements est informatisée.

- La mise en place d'un système d'assurance qualité ;
- La clôture administrative de l'essai ;

Le site de recherche est informé de la clôture du centre par le laboratoire. Plus aucun patient ne peut être alors inclus dans le centre. Les documents de l'étude sont alors archivés.

- L'archivage pendant 15 ans.

Si l'essai se prolonge, ce forfait est renouvelé au tarif de 150€ par année supplémentaire (Grille de calcul harmonisée des surcoûts hospitaliers, 2004). La première année de ce forfait pharmaceutique est facturée au promoteur dès la signature de la convention.

Forfait dispensation

Il s'élève à 15€ par ordonnance délivrée. Ce forfait s'applique également aux délivrances globales à l'investigateur et inclut la gestion des traitements retournés par le patient (Grille de calcul harmonisée des surcoûts hospitaliers, 2004). Ce dernier type de délivrance correspond à la dispensation dans un service de plusieurs unités de traitement afin que l'investigateur dispose d'un stock fixe de médicaments. Ce mode est souvent adapté aux dispositifs médicaux. En effet, un stock minimum est délivré dans le service et celui-ci est réapprovisionné en fonction des ordonnances rétrospectives effectuées par l'investigateur.

5.3.2.2 Actes pharmaceutiques supplémentaires

Destruction

Les frais de destruction s'élèvent à 80€ pour tout l'essai quelque soit le nombre de patients (Grille de calcul harmonisée des surcoûts hospitaliers, 2004). Ces frais sont parfois difficiles à prévoir car les promoteurs n'ont pas toujours arrêté leur décision sur le lieu de destruction du matériel de l'essai lors de la rédaction de la convention.

Reconstitution

La facturation des reconstitutions des médicaments en expérimentation s'effectue sur les produits ne disposant pas encore d'AMM dans l'indication de l'essai clinique. Ces frais prennent en charge les particularités de la reconstitution des produits en expérimentation

(conservation des flacons vides, traçabilité spécifique, modification des conditions de reconstitution, etc...). Ils sont de 15 € par reconstitution ou 50€ si la reconstitution doit être stérile (Grille de calcul harmonisée des surcoûts hospitaliers, 2004).

Conditions particulières de conservation et de stockage

Un forfait de 50€ est appliqué pour la totalité de l'essai si le matériel et le produit en expérimentation de l'étude nécessitent :

- Un espace de stockage important ;

La définition de l'importance de l'espace de stockage n'est pas précise et est donc à l'appréciation du pharmacien. Ce point fait donc l'objet d'une négociation entre le service et le laboratoire promoteur.

- Une immobilisation prolongée après la clôture de l'essai (plus de 6 mois) ;
- Des conditions de conservation particulière (conservation entre 2 et 8°C) ;
- Des conditions de détention spécifique (coffre) (Grille de calcul harmonisée des surcoûts hospitaliers, 2004).

A l'opposé des deux derniers items, le volume de stockage et l'immobilisation du matériel de l'essai sont difficiles à prévoir.

Ré-étiquetage

Au cours d'un essai clinique, le ré-étiquetage des unités de traitement peut s'avérer nécessaire lors de la prolongation de la date de péremption d'un lot. En effet, les études de stabilité se poursuivant en parallèle de l'essai, la durée de conservation des médicaments innovants est susceptible d'être prolongée. Le laboratoire fournit alors des étiquettes identifiant le lot et la nouvelle date de péremption, afin de remplacer celles présentes sur le conditionnement des traitements en stock dans le service. Si le personnel de la pharmacie effectue ce travail, des frais sont facturés au laboratoire en fonction du nombre d'unités. En dessous de 10 unités, 15€ sont facturés. Entre 10 et 50 unités, 25€ sont facturés. Si plus de 50 unités sont ré-étiquetées, 50€ sont facturés (Grille de calcul harmonisée des surcoûts hospitaliers, 2004). A l'opposé, si le laboratoire met à disposition du personnel pour effectuer ce ré-étiquetage, aucun frais ne sera demandé par la pharmacie. L'imprévisibilité de ce travail impose que cette facturation ne se fasse qu'en fin d'essai clinique.

Visite supplémentaire de suivi

Les visites de suivi (visites de monitoring) non incluses dans le forfait pharmaceutique annuel sont facturées 15€ par visite (Grille de calcul harmonisée des surcoûts hospitaliers, 2004). Le

nombre de visites est aléatoire et dépend du nombre d'inclusions sur le site de recherche. Cette facturation ne peut donc s'effectuer qu'en fin d'essai.

Réception/ livraison supplémentaire

Le forfait pharmaceutique inclut 4 réceptions/ livraisons par an. Quand ce quota est dépassé chaque réception/ livraison supplémentaire par année est facturée 15€ au laboratoire (Grille de calcul harmonisée des surcoûts hospitaliers, 2004). Pour la même raison que pour les visites de monitoring, la facturation des réceptions/ livraisons supplémentaires ne peut s'effectuer qu'en fin d'essai.

Comptabilité particulière des stupéfiants

Elle s'élève à 10€ par patient (Grille de calcul harmonisée des surcoûts hospitaliers, 2004).

Traçabilité spécifique

Un forfait de 70€ pour la totalité de l'essai est appliqué pour la gestion de la traçabilité des médicaments dérivés du sang et des dispositifs médicaux implantables (Grille de calcul harmonisée des surcoûts hospitaliers, 2004).

Pour la traçabilité des dispositifs médicaux, par exemple, la loi impose :

- L'enregistrement par la pharmacie de :
 - o L'identification du dispositif (dénomination, numéro de lot, nom du fabricant) ;
 - o La date de délivrance ;
 - o L'identification du service utilisateur ;
- L'enregistrement par le service de :
 - o La date d'utilisation ;
 - o L'identification du patient ;
 - o L'identification de l'investigateur ;
- Le report dans le dossier médical de l'identification du dispositif, la date d'utilisation et l'identification de l'investigateur ;
- La transmission au patient d'un document identifiant le dispositif utilisé, le lieu, la date d'utilisation et l'identification de l'investigateur.

Ces données doivent être conservées 15 ans et jusqu'à 40 ans si le dispositif incorpore une substance dérivée du sang.

Attribution d'une randomisation au patient

La randomisation d'un patient est facturée 10€ par patient (Grille de calcul harmonisée des surcoûts hospitaliers, 2004).

Audits

Chaque audit effectué par le laboratoire dans le service de la pharmacie est facturé 100€ (Grille de calcul harmonisée des surcoûts hospitaliers, 2004). La réalisation des audits par le promoteur est souvent réservée aux centres recrutant le plus de patients dans l'essai. En effet, le laboratoire souhaite vérifier la qualité de réalisation de l'essai afin d'éviter l'impact des éventuelles erreurs des sites de recherche les plus recruteurs sur l'intégralité de l'étude. Une erreur systématique liée à une mauvaise compréhension du protocole (mauvais schéma thérapeutique par exemple) dans un centre ayant recruté la majorité des patients risque de mettre en péril les résultats statistiques de l'ensemble d'un projet et donc impose un contrôle plus rigoureux. Les conséquences d'une erreur commise dans un centre ayant recruté 100 patients n'a pas la même incidence qu'une erreur commise dans un centre ayant recruté 5 patients.

Cette facturation ne peut être réalisée qu'en fin d'essai.

Prestations occasionnelles

Elles doivent être facturées aux frais réels (Grille de calcul harmonisée des surcoûts hospitaliers, 2004).

Par exemple, un projet imposant le relevé de température journalier de l'enceinte où sont stockés les médicaments en expérimentation peut être facturé au laboratoire sur le tarif horaire du personnel impliqué pour ce travail. En supposant qu'un préparateur en pharmacie mette 5 minutes par jour pour cette activité et à raison de 5 jours de recueil sur 7, il est légitime de facturer 51,75€ par mois au laboratoire (calcul basé sur le tarif de 31,05€ brut par heure de travail et 4 semaines par mois).

5.3.2.3 Achat de produits pharmaceutiques ou dispositifs médicaux supplémentaires par rapport au traitement habituel des patients

L'achat de fournitures pour les patients dans le cadre d'un protocole d'essai clinique doit être facturé à leur coût réel. Le temps effectué pour réaliser cette activité peut également être facturé (Grille de calcul harmonisée des surcoûts hospitaliers, 2004).

5.3.3 Les actes médico-techniques supplémentaires par rapport au traitement habituel des patients

Actes nomenclaturés (hors scanner, IRM et scintigraphie)

Les actes nomenclaturés correspondent à la codification des actes reconnus par le système d'assurance maladie. Chaque acte est défini par une lettre clé et un coefficient. La lettre

correspond à une valeur qui multipliée par le coefficient nous donne le prix de l'acte. Par exemple, la tarification d'une appendicectomie est codée KCC 70. Les lettres KCC désignent un acte de chirurgie et de spécialité correspondant à 2,09€. Cette intervention est donc facturée 146,30€. Cette codification tend à disparaître depuis mars 2005 avec la mise en place de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM). Chaque acte est alors défini par un code unique qui correspond à un prix (Glossaire - Nomenclature des actes NGAP)²². Une appendicectomie est désormais codée sous le format HHFAXXX. Les trois derniers codes spécifient le mode opératoire de l'intervention. Ainsi une appendicectomie par abord de la fosse iliaque est codée HHFA001 et sa tarification est de 176,79€.

Actes hors nomenclature (hors scanner, IRM et scintigraphie)

Ces actes correspondent aux activités ne répondant pas à la définition précédente. Il s'agit d'actes non pris en charge par le système d'assurance maladie et dont le coût est à définir au cas par cas. La pose d'un implant dentaire, par exemple, est un acte hors nomenclature.

Scanner

La facturation d'un scanner est de 109€ plus la valeur des lettres clés (Grille de calcul harmonisée des surcoûts hospitaliers, 2004). Par exemple, la lettre Z2 désignant la prescription d'un acte d'imagerie par un spécialiste de rhumatologie ou de pneumologie correspond à 1.54€.

IRM

La facturation d'une IRM est de 268€ plus la valeur des lettres clés (Grille de calcul harmonisée des surcoûts hospitaliers, 2004). Par exemple, Z4 désignant la prescription d'un acte d'imagerie par un spécialiste en radiothérapie correspond à 1.67€.

Scintigraphie

Une scintigraphie est facturée le prix des radio-éléments plus la valeur des lettres clés (Grille de calcul harmonisée des surcoûts hospitaliers, 2004). Par exemple, une scintigraphie osseuse est codée ZN100 soit 180€.

5.3.4 Les temps paramédicaux non nomenclaturés

Ces frais correspondent aux activités nécessaires du personnel pour la gestion de l'essai clinique en dehors des actes reconnus par le système d'assurance maladie (exemple : facturation de temps infirmier pour l'envoi d'échantillons à un laboratoire centralisé). La facturation est définie sur la base de la tarification horaire du personnel impliqué (exemple : le

²² Glossaire - Nomenclature des actes NGAP. *Generation*. [En ligne] [Citation : 17 Septembre 2009.] <https://www.generation.fr/generation/pratique/lexique.htm#N>.

tarif horaire d'une infirmière diplômée d'état est de 30,60€). L'évaluation du temps passé pour une activité est difficile et nécessite l'intervention du personnel impliqué et habitué aux types d'activités imposés par le protocole d'essai clinique.

5.3.5 Les forfaits d'hébergement

Lorsqu'un protocole d'essai clinique nécessite une durée d'hospitalisation prolongée par rapport à la prise en charge classique de la pathologie, les frais d'hébergement supplémentaires sont facturés au laboratoire.

Le forfait d'hébergement s'élève à 76€ par séjour de moins de 24 heures et 152€ par journée complète. Ce forfait ne tient compte que des frais hôteliers :

- Blanchissage
- Restauration
- Entretien des locaux
- Chauffage (Grille de calcul harmonisée des surcoûts hospitaliers, 2004).

La durée de séjour définie dans la convention ne prend pas en compte les éventuels prolongements liés aux complications qui peuvent survenir durant l'essai clinique. En effet, si le protocole d'essai est responsable d'une complication, il est légitime que le laboratoire prenne en charge le prolongement d'hospitalisation. Cependant, il peut être difficile d'établir l'imputabilité du protocole. L'évolution naturelle de la pathologie peut être aussi responsable du prolongement d'une hospitalisation. Une réévaluation à la fin de l'essai est donc nécessaire pour définir au mieux la durée de séjour à facturer au laboratoire.

5.3.6 Les frais spécifiques

Ces frais recouvrent les actes divers n'entrant pas dans le cadre des activités précédemment décrites. Ils regroupent notamment les frais de logistique (appels téléphoniques, photocopies, etc...) et d'archivage des documents (Grille de calcul harmonisée des surcoûts hospitaliers, 2004).

5.3.7 La mise à jour de 2008

En juin 2008, la grille de calcul des surcoûts hospitaliers a été mise à jour et de nombreux actes ont été revalorisés (Annexe 2) (Actualisation de la grille harmonisée de calcul des surcoûts hospitaliers générés par un essai clinique à promotion industrielle, 2008).

Les modifications portent essentiellement sur les tarifs des actes. Cependant de nouveaux items ont été ajoutés :

- Le forfait de réunion de mise en place

Ce forfait est facturé à la signature de la convention et représente le coût de deux heures d'un investigateur, d'une infirmière et d'un Technicien d'Etudes Cliniques (TEC). Il peut être revalorisé en fonction du temps et du personnel intervenant. Cependant ce forfait ne peut pas dépasser 500€ (Actualisation de la grille harmonisée de calcul des surcoûts hospitaliers générés par un essai clinique à promotion industrielle, 2008).

- Le forfait médical, information, consentement

Ce forfait correspond à une heure de temps médical pour l'information du patient et le recueil de son consentement.

Les partenaires industriels et publiques responsables de l'élaboration de la grille de calcul des surcoûts ont défini une estimation du coût de cette information en se basant sur la moyenne obtenue auprès de 10 CHU (Toulouse, Tours, Nice, APHP, etc...). 66€ ont ainsi été proposés (Actualisation de la grille harmonisée de calcul des surcoûts hospitaliers générés par un essai clinique à promotion industrielle, 2008). Cependant le tarif de ce forfait peut être adapté à chaque centre en fonction de la spécialité de l'investigateur et de son coût horaire pour l'établissement.

- Les frais de consultation(s) de suivi

Bien qu'aucune précision n'est faite, il semble logique que ces frais couvrent les consultations qui n'entrent pas dans le suivi classique de la pathologie.

- La frais d'actes IVRS (Interactive Voice Response Systems) ou @VRS (IVRS électronique)

L'IVRS est un système interactif de nature téléphonique ou informatique permettant à l'utilisateur d'avoir accès à différentes options en fonction du niveau de son code d'accès. Ainsi le pharmacien responsable des essais cliniques pourra avoir accès aux options d'attribution, de réception et de réapprovisionnement des traitements, alors que l'investigateur pourra avoir accès à l'inclusion et la randomisation des patients.

Ces frais s'élèvent à 10€ par acte (Actualisation de la grille harmonisée de calcul des surcoûts hospitaliers générés par un essai clinique à promotion industrielle, 2008). Bien que classés avec les frais de réceptions/ livraisons supplémentaires, aucune précision n'indique si ces frais sont limités à la validation des réceptions par IVRS. L'application de ce forfait est peut-être envisageable pour la gestion du stock (commande, mise en quarantaine, accusé-réception) par le service pharmacie.

D'autres items ont été supprimés :

- La comptabilité spécifique des stupéfiants
- Le fond de promotion de la recherche de 7,5%.

Ce dernier était mutualisé au plan national pour financer des actions d'intérêts collectifs comme le financement d'années-recherche d'interne en médecine ou en pharmacie.

Il a été supprimé au vu de la taxe fiscale sur le chiffre d'affaire de l'industrie pharmaceutique destinée au financement du CeNGEPS. Le tableau 1 répertorie les différences entre les deux versions.

Items	Version 2004	Version 2008	Commentaires
Frais fixes administratifs	✓	✓	305€ pour l'ensemble de l'essai
Forfait réunion de mise en place de l'étude	✗	✓	250€ pour l'ensemble de l'essai
Actes médicaux			
Forfait médical ; information ; consentement	✗	✓	1 heure de temps médical
Consultation(s) de suivi (selon nomenclature)	✗	✓	
Actes médico-techniques supplémentaires par rapport au traitement habituel des patients			
Acte de biologie	✓	✓	Inclus dans l'item Actes nomenclaturés de la version 2004
Actes médicaux infirmiers	✓	✓	
Actes d'imagerie	✓	✓	Dans la version de 2008 : codification CCAM
Actes divers	✓	✓	Inclus dans les items Actes nomenclaturés et Actes hors nomenclatures de la version 2004
Temps paramédicaux non nomenclaturés			
Temps infirmiers (en sus de la pratique standard)	✓	✓	Inclus dans l'item Temps paramédicaux non nomenclaturés de la version 2004. Pas de recommandation sur le mode de décompte ni sur le tarif horaire à pratiquer dans la version 2004
Temps de technique	✓	✓	
Temps de Technicien d'Etudes Cliniques (TEC) supplémentaire	✓	✓	

Tableau 1 : Différences entre la version 2004 et 2008 de la grille de calcul des surcoûts hospitaliers des essais cliniques industriels.

✓ : correspond à la présence de l'item

✗ : correspond à l'absence de l'item

Items	Version 2004	Version 2008	Commentaires
Frais d'hospitalisation			
Forfait par journée complète ≥ 24 heures	✓	✓	152€ (2004) → 210€ (2008) Ajout au forfait de temps médicaux et infirmiers de suivi dans la version de 2008 (non inclus dans les 210€)
Forfait pour une séance d'une durée inférieure à 24 heures	✓	✓	76€ (2004) → 125€ (2008) Ajout au forfait de temps médicaux et infirmiers de suivi dans la version de 2008 (non inclus dans les 125€)
Pharmacie			
Forfait pharmaceutique	✓	✓	230€ (2004) → 300€ (2008) pour la première année 150€ (2004) → 200€ (2008) par année supplémentaire Le forfait en 2008 comprend 2 visites de suivi de plus la première année soit 4 visites
Forfait dispensation	✓	✓	15€ (2004) → 28€ pour la première délivrance ; 15€ par renouvellement ou délivrance fractionnée (2008)
Destruction	✓	✓	80€ pour tout l'essai (2004) → 80€ à chaque campagne de destruction (2008)
Reconstitution	✓	✓	15€ par reconstitution (ou 50€ si elle doit être faite dans des conditions stériles)
Conditions particulières de conservation	✓	✓	50€ par essai clinique
Ré-étiquetage	✓	✓	<10 unités : 15€ Entre 10 et 50 unités : 25€ >50 unités : 50€
Visite supplémentaire de suivi	✓	✓	15€ par visite supplémentaire
Réception/livraison de produits supplémentaires	✓	✓	15€ (2004) → 10€ (2008)
Actes IVRS ou @VRS	✗	✓	10€ par appel
Comptabilité particulière des stupéfiants	✓	✗	10€ par patient

Items	Version 2004	Version 2008	Commentaires
Traçabilité spécifique	✓	✓	70€ pour l'ensemble de l'essai
Attribution d'un traitement au patient	✓	✓	10€ par attribution
Audit	✓	✓	100€ par audit
Autres	✓	✓	Frais réels
Achat de produits pharmaceutiques ou dispositifs médicaux supplémentaires demandés par le promoteur	✓	✓	Frais réels (2004) → Prix d'achat + 15€/ligne de commande (2008)
Frais spécifique	✓	✓	Frais réels

5.4 Le calcul des surcoûts

Le calcul des surcoûts est basé sur des tarifs forfaitaires (frais administratifs par exemple) et les frais par acte réalisé par patient inclus (la dispensation par exemple). La grille est définie pour un patient suivant entièrement le protocole d'essai. Ensuite l'estimation totale des surcoûts est élaborée à partir du nombre de patients espérés inclus dans le centre investigateur. Le service financier facture les frais fixes (les frais administratifs, le forfait de réunion de mise en place de l'étude et la première année du forfait pharmaceutique) au promoteur lors de la mise en place de l'étude.

Cependant, de nombreux actes sont difficiles à évaluer à priori comme le nombre de :

- Ré-étiquetages ;
- Visites supplémentaires de monitoring (les visites non incluses dans le forfait pharmaceutique annuel) ;
- Réceptions/livraisons de produits supplémentaires (les réceptions/livraisons non incluses dans le forfait annuel) ;
- Actes IVRS ;
- Audits ;
- Les temps paramédicaux non nomenclaturés.

C'est pourquoi le suivi des actes est indispensable pour la facturation finale ou annuelle des surcoûts au promoteur.

Cependant, pour les études multicentriques, les surcoûts évalués par l'investigateur coordonnateur peuvent servir de base pour l'élaboration de celle des autres centres. En effet, l'investigateur coordonnateur de l'essai établit une grille de surcoûts destinée au centre dans lequel il exerce. Les investigateurs des autres centres peuvent ensuite s'en inspirer pour établir celle de leur centre ou adopter la même. Aucune obligation n'oblige l'investigateur d'un centre à adopter la grille élaborée par l'investigateur coordonnateur. L'investigateur principal de chaque centre peut donc établir son propre calcul des surcoûts sous condition de respecter la grille élaborée entre le LEEM et le CeNGEPS.

Afin d'illustrer le calcul des surcoûts, un exemple fictif d'essai clinique va vous être exposé.

Un nouvel anticorps dans le traitement du lymphome non hodgkinien doit être comparé au Rituximab. Ce nouveau médicament ne dispose pas encore d'AMM et est administré en monothérapie sous forme de perfusion IV une fois par semaine pendant quatre semaines. Le schéma thérapeutique est identique au Rituximab et le laboratoire espère prouver que leur produit est mieux toléré que le produit de référence. Le suivi des patients inclus dans le protocole est le même que les patients traités par le produit de référence. Cependant le protocole impose des prélèvements de sang supplémentaires et un envoi de ceux-ci dans un laboratoire centralisé. La randomisation est faite par appel téléphonique. Huit inclusions sont prévues dans chaque centre. La destruction des unités de traitements se fait sur site après passage de l'attaché de recherche clinique. Le nouveau médicament doit être conservé au réfrigérateur. Il est prévu que l'essai dure un an.

Il est à noter que l'évaluation des surcoûts qui suit est basée sur la grille tarifaire proposée par le LEEM et le CeNGEPS en juin 2008.

A la mise en place de l'essai dans le centre, sont facturés :

- Les frais fixes administratifs (305€) ;
- Le forfait réunion de mise en place de l'étude (250€) ;
- La première année du forfait pharmaceutique (300€).

Soit un total de 855€ HT. Ces frais sont payés par le laboratoire qu'il y ait des patients inclus ou non.

L'investigateur principal du centre et le pharmacien responsable des essais cliniques élaborent ensuite les frais par patient inclus. Pour chaque patient, sont facturés :

- Un forfait d'information et de consentement (66€) ;
- Une heure de temps infirmier par patient pour les prélèvements de sang (1x30,60 = 30,60€) ;

- Une heure de Technicien d'Etudes Cliniques par patient pour l'envoi des prélèvements au laboratoire ($1 \times 28,20 = 28,20\text{€}$) ;
- Quatre dispensations ($4 \times 28 = 112\text{€}$) ;
- Quatre reconstitutions ($4 \times 50 = 200\text{€}$) ;
- Quatre attributions de traitement ($4 \times 10 = 40\text{€}$) ;
- Une heure de Technicien d'Etudes Cliniques pour le remplissage du cahier d'observance ($1 \times 28,20 = 28,20\text{€}$).

Soit un total de 505€ HT par patient inclus. Pour les huit patients prévus, 4040€ HT sont donc à prévoir.

A ces frais, s'ajoutent :

- Les frais de conservation des produits en expérimentation (50€) ;
- Les frais de destruction des produits (80€ par campagne de destruction) ;
- Les visites de monitoring supplémentaires à celles incluses dans le forfait annuel pharmaceutique (15€ par visite supplémentaire) ;
- Les réceptions / livraisons de produit supplémentaire à celles incluses dans le forfait annuel pharmaceutique (10€ par livraison supplémentaire) ;
- Les frais d'audit (100€ par audit).

Ces derniers éléments étant difficile à estimer sont à facturer en fin d'essai.

Un total d'au moins 4945€ HT de surcoûts hospitaliers est donc à prévoir pour ce centre.

**Partie II : La gestion des essais cliniques au
Centre Hospitalier du Mans**

1 Généralités

Le Centre Hospitalier du Mans (CHM) est un hôpital pavillonnaire fondé en 1891. Il dispose de 1700 lits répartis dans les 8 bâtiments suivants :

- Fontenoy (URA, chirurgie adulte, neuro-cardiologie, imagerie médicale)
- Claude Monet (Hépatogastro-entérologie, Maladie respiratoire, Rhumatologie, Pôle qualité et gestion des risques)
- Maternité-Pédiatrie (Pôle Femme-Mère-Enfant)
- Reilly (Pôle du Métabolisme, pôle Médecine Interne, Dermatologie, Hématologie, Oncologie médicale, Vénérologie, VIH : MIDHOV)
- Léonard de Vinci, Michel Ange et Charles Drouet (Gériatrie)
- Tardieu (Pôle MIDHOV)
- Béhier (Médecine polyvalente)
- Henry Ey (Pôle des Activités Cliniques Transversales d'Education et de Support : PACTES).

En 2007, le CHM enregistrait 58 770 entrées (dont 504 177 journées d'hospitalisation) et 220 932 consultations externes. Le budget s'élevait à 280 millions d'euros avec des dépenses d'investissement de plus de 19 millions d'euros. L'établissement regroupe près de 4 000 personnes dont 380 dédiées aux soins des patients (Centre hospitalier du Mans : rapport moral 2007, 2008)²³.

Avec 122 essais cliniques (soit une évolution de 63% en 10 ans) et 274 patients suivis, l'hôpital du Mans a été classé en première position des CH nationaux en nombre d'essais cliniques actifs (DIEBOLT, 2003)²⁴. A la différence des CHU, les essais cliniques du CHM sont essentiellement à promotion institutionnelle c'est-à-dire dont le promoteur est un Hôpital ou une organisation à but non lucratif comme l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique. En effet, ils représentent 60% des essais contre 25% pour les CHU.

²³ Centre hospitalier du Mans : rapport moral 2007 (2008).

²⁴ **DIEBOLT, V.** Recherche et innovation : les centres hospitaliers non universitaires et la recherche médicale. *La revue hospitalière de France*. 2003, Vol. 493, pp. 10-17.

2 L'organisation de la recherche au Centre Hospitalier du Mans

Le chapitre qui suit présente l'organisation de la recherche au sein de l'établissement du Mans. Les structures administratives et les acteurs participant à cette activité y seront développés.

2.1 La commission de la recherche clinique

Présidée par le Docteur Puéchal, la commission de la recherche clinique de l'hôpital du Mans regroupe treize membres dont onze médecins, un pharmacien et un membre de la direction qui sont directement impliqués dans l'activité de la recherche.

Cette organisation a pour objectif de :

- Promouvoir la recherche clinique dans l'établissement ;
- Définir les besoins financiers et humains pour la gestion de la recherche ;
- Communiquer l'activité du Centre Hospitalier en termes de recherche ;
- Rechercher des financements ;
- Améliorer la gestion de la recherche dans l'établissement.

Chaque année, la commission est en charge de la rédaction du bilan d'activité de la recherche clinique où sont répertoriés :

- Les essais thérapeutiques en cours ou clôturés dans l'année ;
- Les publications ;
- Les communications scientifiques ;
- Les projets hospitaliers de recherche clinique ;
- Les évaluations de procédures et les études non interventionnelles ;
- Les thèses et mémoires.

Ce bilan est publié dans le rapport moral de l'hôpital.

2.2 Les ressources humaines

Le bon fonctionnement des essais cliniques ne peut se faire qu'avec une équipe compétente et formée. Les différents acteurs intervenant au CHM sont présentés dans le chapitre qui suit.

2.2.1 Les investigateurs et techniciens d'études cliniques

Les investigateurs sont les piliers de la recherche dans l'établissement. Ils s'engagent à respecter le protocole de recherche et procurer aux patients les soins les plus adaptés. Dans

cette mission, ils sont assistés de Techniciens d'Etudes Cliniques. Ils aident l'investigateur dans la sélection des patients qui peuvent être inclus dans l'essai clinique, participent à la planification des visites des patients inclus, veillent au bon recueil des données sur les cahiers d'observation et au suivi de la réglementation. En 2009, l'hôpital du Mans comptabilise 2,35 Equivalents Temps Plein (ETP) de techniciens d'études cliniques répartis de la façon suivante :

- Un technicien en oncologie ;
- Un technicien en rhumatologie ;
- Un technicien en pneumologie ;
- Un technicien pour les autres services.

Le CHM dispose également de 0,7 ETP de technicien de laboratoire pour l'analyse et la gestion des échantillons biologiques.

2.2.2 La pharmacie

Le matériel et les médicaments en expérimentation sont gérés par la pharmacie à usage intérieur de l'hôpital. Au Centre Hospitalier du Mans, 0,5 ETP de pharmacien sont dédiés à la gestion des essais cliniques. En pratique, deux pharmaciennes assurent cette activité afin d'assurer la continuité de cette fonction. Elles ont la responsabilité de :

- La réception ;
- Du stockage ;
- La dispensation ;
- La conservation des retours ;
- La comptabilité ;
- Et la destruction des médicaments en expérimentation.

2.2.2.1 Gestion des essais cliniques dans la pharmacie du Centre Hospitalier du Mans

La Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) joue un rôle central dans les essais cliniques puisqu'elle est responsable de la gestion du médicament en expérimentation selon les modalités définies dans le protocole. Celles-ci alourdissent les procédures de gestion du médicament et notamment la gestion de la traçabilité. Ces procédures sont regroupées dans un manuel d'assurance qualité disponible à la PUI. Par ailleurs, certains de ces produits n'ont aucun équivalent sur le marché et nécessitent une attention particulière. Le pharmacien responsable est alors en charge de diffuser l'ensemble de ces informations auprès de son équipe afin de

s'assurer du bon usage du produit dans la PUI. De plus, la gestion du stock et des préparations nécessitent une collaboration étroite avec les investigateurs et les TEC du site mais aussi avec le laboratoire promoteur, afin de garantir au patient la disponibilité du traitement lors de sa visite.

2.2.2.2 Mise en place de l'essai dans le service de la pharmacie

Lorsqu'un nouvel essai est mis en place dans la PUI, le pharmacien responsable des essais cliniques lui attribue un numéro interne et constitue le dossier pharmaceutique de l'essai. Celui-ci est composé d'une fiche résumé répertoriant les informations nécessaires à la gestion des médicaments de l'essai. Les informations suivantes y sont répertoriées :

- Le titre de l'essai ;
- Le nom de l'essai ;
- Le numéro attribué dans le service de la PUI ;

Ce numéro s'incrémente à chaque nouvel essai enregistré dans le centre. Cependant lorsqu'un essai est archivé, son numéro est réutilisé pour une nouvelle étude.

Ce numéro est ensuite inscrit sur les documents de l'étude, les zones de stockage et sur le dossier informatique regroupant l'ensemble des essais cliniques en cours ou archivés dans le site. Un listing des essais en cours est également entreposé dans la zone réservée aux essais cliniques afin d'identifier la correspondance entre le nom de l'étude et le numéro attribué en interne.

- La phase de l'essai (I, II ou III) ;
- Le type de l'étude (ouvert, aveugle,...) ;

Une étude ouverte est une étude dont tous les acteurs participant à l'essai (patient, investigateur, pharmacien) connaissent la nature du médicament. Une étude en aveugle est une étude où la nature du médicament est inconnue du patient (étude simple aveugle) ou du patient et de l'investigateur (étude double aveugle).

- Le nom du laboratoire promoteur ;
- L'identification de l'investigateur dans l'établissement ;
- Le numéro de centre ;

Il s'agit du numéro d'identification du centre attribué par le promoteur.

- La date de début et la date de fin de l'essai ;
- La classe thérapeutique du médicament ;
- La fourniture du traitement ;
- Le nom du médicament en expérimentation ;

- Les coordonnées de l'Attaché de Recherche Clinique (ARC) du laboratoire ;

L'ARC est le représentant du promoteur chargé de suivre l'essai et de contrôler sa qualité dans les sites de recherche.

- Les informations générales sur la dispensation et les recommandations spécifiques de l'essai (conservation des seringues administrées par exemple) ;
- Mode de dispensation (nominative ou globale) ;
- Présence d'une ordonnance spécifique fournie par le promoteur ;
- Le médicament en expérimentation nécessite t'il une reconstitution ;
- Les modalités de réception des médicaments (appel téléphonique, réception internet ou par courrier) ;
- Les modalités de commande des traitements (manuel ou automatique) ;

L'approvisionnement des traitements peut être automatique, c'est-à-dire que le promoteur est en charge de fournir le stock nécessaire à la PUI selon les inclusions du centre.

L'approvisionnement peut être manuel, c'est-à-dire que le laboratoire fournit un stock de base pour le démarrage de l'essai puis le pharmacien responsable du centre doit ensuite veiller au maintien de son stock pour assurer la délivrance aux patients inclus dans l'établissement.

- Le nombre de patients à inclure dans le centre.

Le dossier pharmaceutique est ensuite complété par les documents réglementaires indispensables au démarrage de l'essai dans le centre :

- La dernière version du protocole ;
- L'attestation d'assurance ;
- L'autorisation de l'essai par l'AFSSAPS ;
- L'autorisation du CPP.

2.2.2.3 La gestion des stocks des médicaments en expérimentation

La réception des produits varient selon les promoteurs. Elle peut se faire par :

- Courrier ;
- Fax ;
- IVRS.

Bien qu'un mode de confirmation de réception suffise, les laboratoires imposent parfois la validation de la réception par deux modes différents.

Les produits sont ensuite enregistrés sur une fiche de comptabilité. Celle-ci regroupe les informations suivantes :

- Le nom de l'étude ;
- Le numéro interne de l'étude ;
- Le médecin investigateur dans le centre ;
- Le nom du produit ;
- La quantité réceptionnée ou délivrée ;
- Le numéro de lot ou le numéro d'identification des unités de traitement ;
- La date de réception ou de dispensation ;
- L'identification anonymisée du patient ;
- Les initiales de la personne ayant validé la réception.

Cette fiche est rangée avec le bac contenant les traitements.

Le réapprovisionnement du stock est automatique ou manuel selon le choix de gestion du laboratoire.

2.2.2.4 La dispensation

La dispensation des médicaments en expérimentation se fait sous présentation d'une ordonnance spécifique. Le CHM dispose d'une ordonnance « essai clinique » qui se caractérise par sa couleur bleue et l'inscription « ordonnance réservée aux essais cliniques ». Ce support est rarement utilisé car les laboratoires fournissent généralement leurs propres ordonnances.

Les éléments suivants y sont représentés :

- Le nom de l'étude ;
- L'identification du prescripteur ;
- L'identification anonymisée du patient ;

Le laboratoire ne doit pas disposer de l'identité du patient qui se prête à la recherche, c'est pourquoi son identité est anonymisée dans tous les documents de l'essai. La codification du patient se compose du numéro de centre, du numéro d'inclusion dans le centre, de ses initiales et de sa date de naissance. Ainsi le premier patient inclus dans le centre 001 sera identifié par le code 001001XX et sa date de naissance.

- L'identification des traitements à délivrer ;
- La posologie ;
- L'identification des traitements délivrés ;
- Le numéro de lot ;

- La date de péremption ;
- Le numéro d'ordonnancier ;
- La date de délivrance ;
- L'identification de la personne ayant délivré l'ordonnance.

Les produits délivrés sont répertoriés sur la fiche de comptabilité.

Afin de vérifier sa compliance, le patient doit retourner les traitements utilisés. Ces retours sont conservés dans la PUI jusqu'au passage de l'ARC qui, après le contrôle de la comptabilité, autorise leur destruction dans le centre ou leur envoi dans un site de destruction centralisé.

2.2.3 Le service financier

La rédaction des conventions, la facturation et le suivi des surcoûts hospitaliers sont gérés par le secrétariat du service financier de l'hôpital du Mans. Au CHM, une seule personne de ce service participe à cette mission.

2.3 Le circuit des surcoûts hospitaliers au Centre Hospitalier du Mans

Lors de la mise en place d'un essai clinique au CHM, le service financier prépare la convention entre le promoteur de la recherche et l'hôpital. Le modèle de convention choisi par le CHM est celui présenté dans la partie I de ce travail.

Le calcul prévisionnel des surcoûts est soit :

- Adapté par l'investigateur et le pharmacien responsable pour les études multicentriques dont le CHM n'est pas le centre coordonnateur ;
- Rédigé par l'investigateur et le pharmacien responsable pour les études dont le CHM serait le centre coordonnateur.

Cependant le CHM n'ayant jamais bénéficié du statut de centre coordonnateur, ce dernier mode de calcul n'a pu être appliqué à ce jour.

Quand la grille de surcoûts est validée par l'investigateur et le pharmacien, elle est transmise au service financier qui l'ajoute à la convention.

La convention est signée par l'investigateur, le directeur de l'hôpital et l'industriel. En cas de désaccord entre les parties, la convention est réadaptée.

Au CHM, le suivi des surcoûts est effectué annuellement ou en fin d'essai pour les études de courte durée. Le service financier est en charge de ce suivi et a adopté le principe de facturation par patient inclus.

Cette méthode est adaptée au calcul prévisionnel des surcoûts. En effet, la grille des surcoûts hospitaliers est établie par patient inclus. La facturation de l'étude est donc calculée en multipliant les frais prévus dans la convention par le nombre de patients inclus. Cette méthode a l'avantage d'être simple et rapide. Cependant, elle ne reflète probablement pas la réalité des frais hospitaliers liés aux essais cliniques. Par exemple, les patients exclus et perdus de vue ne suivront pas l'intégralité du protocole d'étude et seront donc facturés au même tarif que les patients participant à l'intégralité de l'essai.

3 Le bilan d'activité de la recherche clinique au Centre Hospitalier du Mans en 2008

Chaque année, depuis 1987, le rapport annuel d'activité de recherche clinique est effectué et est intégré dans le rapport moral de l'établissement. Celui-ci recense l'ensemble des activités du CHM de l'année passée.

3.1 Les essais cliniques

Au cours de l'année 2008, 127 essais cliniques, répartis dans 17 services, étaient en cours ou clôturés dans le CHM. Parmi ces essais, 24 ont été mis en place en 2008. 75 essais étaient à promotion institutionnelle alors que 52 étaient à promotion industrielle. 54% des essais cliniques sont en oncologie dont 84% sont à promotion institutionnelle. A l'opposé, les essais cliniques industriels représentent 71% des essais hors oncologie (tableau 2). Ces différences entre les essais industriels et institutionnels ont pour origine :

- L'intérêt économique de la pathologie ;

Le traitement d'une pathologie chronique avec une espérance de vie élevée est plus intéressant pour le retour sur investissement d'une recherche.

- L'implication de l'investigateur principal ;

Les services participants le plus à la recherche sont souvent menés par des investigateurs motivés dans le développement de thérapeutiques plus adaptées à leurs patients.

- L'absence de concurrence entre les essais industriels et institutionnels.

Les promoteurs institutionnels développent des protocoles sur des pathologies moins privilégiées par l'industrie et souvent ciblés sur une catégorie de patients précis. Les industriels soutiennent parfois ces recherches par la fourniture de leurs produits à titre gracieux.

371 patients ont été inclus et suivis dans ces essais. La majorité des essais cliniques sont de phase III (55%). Les essais de phase II représentent 17%. Les essais de phase IV représentent 22%. Les essais avec des dispositifs médicaux représentent 3%.

Essais cliniques		Type		Total
Promotion	service	Cancérologie	Hors cancérologie	
Industrielle	Cardiologie		4	4
	Dermatologie	3	4	7
	Diabétologie		2	2
	Gériatrie		5	5
	Gynécologie	2	1	3
	Hématologie	1		1
	Hépatogastroentérologie		3	3
	Médecine Interne		1	1
	Néphrologie		2	2
	Neurologie		7	7
	Pneumologie	4	1	5
	Rhumatologie		10	10
	Urologie	1	1	2
	Total Industriel		11	41
Institutionnelle	Cardiologie		1	1
	Dermatologie	1	2	3
	Digestif	9		9
	Gynécologie	13		13
	Hématologie	29	2	31
	Hépatogastroentérologie		4	4
	Maternité		1	1
	Néphrologie		1	1
	Orthopédie		1	1
	Pneumologie	5		5
	Rhumatologie		5	5
	Urologie	1		1
Total institutionnel		58	17	75
Total		69	58	127

Tableau 2 : Répartition des essais cliniques en fonction de leur promotion.

3.2 L'intérêt économique des essais cliniques

La participation à un essai clinique offre une alternative de traitement aux patients dont la maladie résiste à l'arsenal thérapeutique actuel. C'est aussi la possibilité d'avoir accès à des thérapeutiques innovantes avant sa disponibilité au public. Par ailleurs, pour un établissement de santé, le coût de la prise en charge des patients inclus dans un essai clinique sont équivalents (WAGNER, et al., 1999)²⁵ voir moins chers (KESSLER, WATERER, BARCA, & WUNDERINK, 2002)²⁶. En effet, la prise en charge des surcoûts et surtout la fourniture gratuite des traitements est à l'origine de la diminution des coûts (ROGERS, LAMPASONA, & CLYDE BUCHANAN, 1994)²⁷.

Au CHM, le remboursement des surcoûts a rapporté 600 000€ depuis 1995 (GIRARDEAU, 2009)²⁸. Cependant les surcoûts sont rarement pris en charge par les promoteurs institutionnels et les frais payés par les industries pharmaceutiques ne peuvent couvrir à eux seuls la totalité des frais liés aux essais cliniques.

A l'opposé, quelque soit le promoteur, les médicaments en expérimentation sont fournis gratuitement. C'est ainsi que 820 000€ de médicaments (dont 650 000 pour les produits anticancéreux) ont été délivrés en 2008 sans frais d'achat pour l'hôpital.

Les essais cliniques sont une source de revenus non négligeable pour un hôpital et dont la promotion est donc essentielle.

3.3 Les activités diverses

En 2008, le CHM comptabilise :

- 60 publications scientifiques ;
- 41 communications scientifiques aux congrès médicaux ;
- 9 Programmes Hospitaliers de Recherche Clinique (PHRC) ;

Il s'agit de projets hospitaliers financés par le ministère de la santé. Ils doivent donc répondre aux thématiques proposées et être acceptés par le ministère.

- 23 évaluations de procédures et autres études non interventionnelles ;

Les études non interventionnelles sont des projets où les patients inclus ne subissent aucune intervention directe sur leur prise en charge. Il s'agit par exemple du développement d'un

²⁵ WAGNER, J. L., ALBERTS, S. R., SLOAN, J. A., CHA, S., KILLIAN, J., O'CONNELL, M. J., VAN GREVENHOF, P., LINDMAN, J. et CHUTE, C.G. Incremental costs of enrolling cancer patients in clinical trials: a population-based study. *Journal of the national cancer institute*. 1999, Vol. 91, pp. 847-853.

²⁶ KESSLER, L. A., WATERER, G. W., BARCA, R. et WUNDERINK, R. G. Pharmaceutical industry research and cost savings in community-acquired pneumonia. *The american journal of managed care*. 2002, Vol. 8, pp. 798-800.

²⁷ ROGERS, Susan D., LAMPASONA, Victor et CLYDE BUCHANAN, E. The financial impact of investigational drug services. *Topics in hospital pharmacy management*. 1994, Vol. 14, pp. 60-66.

²⁸ GIRARDEAU, Laurence. Bilan des études cliniques. Le Mans : s.n., 2009.

nouveau test diagnostic, du suivi de l'état de santé d'une population atteinte d'une pathologie donnée, etc...

- 5 thèses et mémoires.

**Partie III : Identifications des points clés pour
l'optimisation du suivi des surcoûts au Centre
Hospitalier du Mans**

Les essais cliniques pouvant durer une dizaine d'années et les surcoûts définis lors de la mise en place des essais ne constituant qu'une estimation, les frais engagés par l'hôpital ne peuvent être remboursés que si le suivi des actes réalisés est effectué. Dans ce travail, nous avons voulu analyser le suivi des surcoûts hospitaliers au CHM. Pour cela, nous avons comparé les frais facturés avec les frais comptabilisés des essais cliniques industriels clôturés en 2008.

1 Matériel et Méthode

Ce chapitre présente le choix de l'échantillon et le mode de calcul utilisé pour l'analyse des surcoûts hospitaliers dans le CHM.

1.1 L'échantillon

L'analyse des données a été réalisée à partir des études clôturées en 2008 au CHM et ayant fait l'objet d'une convention financière, à savoir les essais à promotion industrielle. Le rapport moral 2008 du CHM indique que 127 essais cliniques étaient actifs dans l'établissement. Parmi ces essais, 35 ont été clôturés au cours de l'année. Mais seulement 11 études sont à promotion industrielle (tableau 3).

Etude clinique	Promotion		Total
	Industrielle	Institutionnelle	
Clôturée	11	24	35
En cours	41	51	92
Total	52	75	127

Tableau 3 : Essais cliniques clôturés en 2008 au CHM.

Les études sélectionnées pour l'analyse ont été numérotées de A à K.

Parmi ces 11 essais cliniques, 8 ont inclus au moins un patient. Le nombre moyen de patients inclus est de 6,5 (0 à 32). Le nombre total de patients inclus est de 71. La durée de ces essais a été de 3,4 ans en moyenne (0,2 à 12,6 ans). Ces essais sont répartis dans 8 services différents (figure 1). L'ensemble des caractéristiques des essais industriels clôturés en 2008 est répertorié dans le tableau 4.

ESSAIS	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	Total	
Début (mm/aa)	04/07	05/02	01/06	05/03	09/07	09/08	12/95	01/06	02/06	01/08	04/06		
Fin (mm/aa)	04/08	04/08	04/08	04/08	11/08	12/08	07/08	11/08	09/08	12/08	12/08		
Durée (années)	1	5,9	2,2	4,9	1,2	0,2	12,6	2,8	2,6	0,9	2,7		
Patients	19	3	0	0	1	1	32	9	2	0	4	71	
SERVICE	Cardiologie			1								1	
	Dermatologie				1							1	
	Gynécologie		1									1	
	Hépatogastroentérologie	1				1	1					3	
	Neurologie									1	1	2	
	Pneumologie								1			1	
	Rhumatologie									1		1	
	Urologie							1				1	

Tableau 4 : Caractéristiques des études industrielles clôturées en 2008.

Trois essais n'ont inclus aucun patient. Les raisons sont :

- La surestimation du nombre de patients qui pouvait être inclus dans le centre ;
- Les critères d'inclusion trop stricts du protocole d'essai ;
- La concurrence avec d'autres essais cliniques.

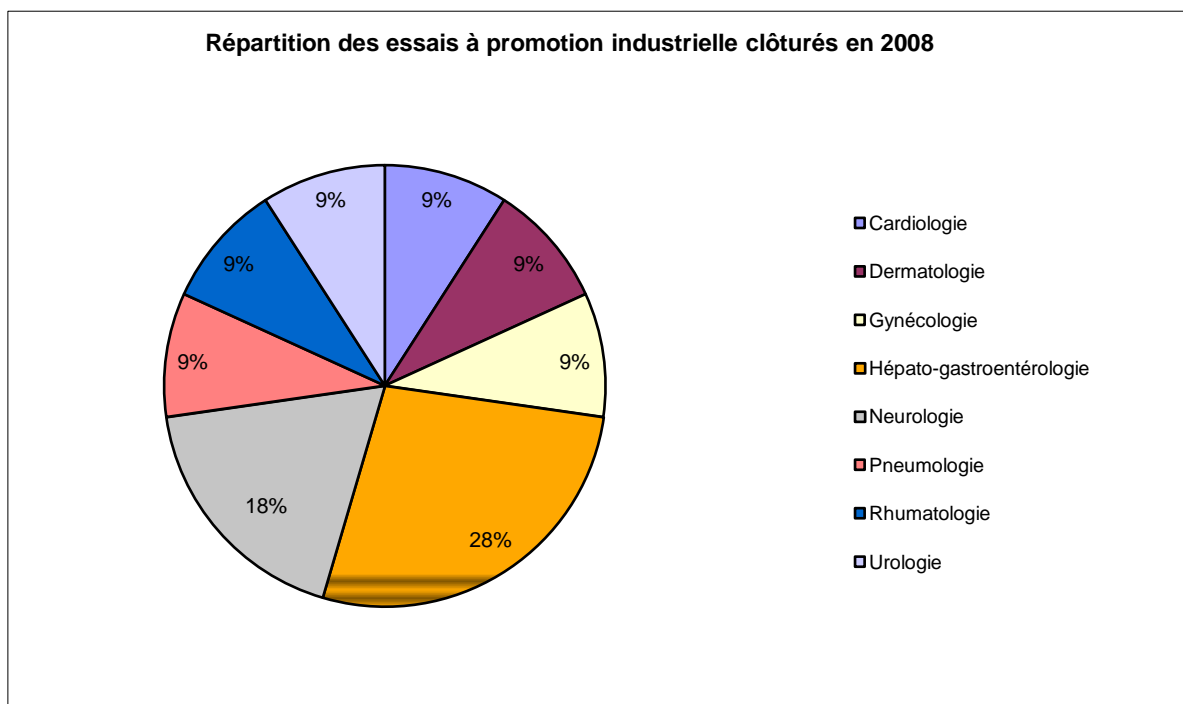


Figure 1 : Répartition des essais cliniques à promotion industrielle clôturés en 2008 au CHM.

Comme le montre la figure 1, les essais clôturés en 2008 sont principalement en hépatogastroentérologie et en neurologie. Le reste des essais se répartissent dans les services de cardiologie, dermatologie, gynécologie, pneumologie, rhumatologie et d'urologie. L'échantillon analysé présente donc une grande variété de services.

1.2 Le calcul

Les frais facturés par le CHM sont comparés avec les frais calculés obtenus par une comptabilité manuelle des actes réalisés. Ainsi, chaque acte prévu dans la convention a été comptabilisé à partir des dossiers médicaux des patients et des archives des essais cliniques. Pour les essais débutés après juin 2004 (date de l'application de la première grille de calcul des surcoûts), les actes non prévisibles à la mise en place de l'essai (Ré-étiquetage, Visites supplémentaires de monitoring, Réceptions/livraisons de produits supplémentaires, Actes IVRS, Audits) ont été comptabilisés. En effet, même si la convention financière n'en fait pas état, ces actes doivent être payés par le promoteur s'ils ont été effectués.

Pour des raisons organisationnelles, le recueil des données s'est effectué en trois étapes : le calcul des frais fixes administratifs, la comptabilité des actes de soins puis la comptabilité des actes pharmaceutiques.

1.2.1 Les frais fixes administratifs

Pour les essais débutés après juin 2004, les frais fixes administratifs correspondent aux tarifs de la grille de calcul des surcoûts soit 305€. Les études B, D et G qui ont débuté avant 2004 bénéficient des tarifs internes au CHM lors de leurs mises en place. Ainsi les frais fixes de l'étude G étaient de 228.67€. Ce tarif correspond à la conversion de 1500 F en euros (1€ = 6.55957F). Les frais fixes des études B et D s'élevaient à 385€ puis 76€ par année supplémentaire en cas d'inclusion de patient.

1.2.2 Les actes de soins

Les actes de soins regroupent les items suivant :

- Les actes nomenclaturés ;
- Les actes hors nomenclatures ;
- L'imagerie (scanner, IRM, scintigraphie) ;
- Les temps paramédicaux non nomenclaturés ;
- Le forfait d'hébergement ;
- Les autres frais spécifiques.

Ces éléments ont été comptabilisés à partir des informations relevées dans les dossiers médicaux des patients (Annexe 3). Cependant pour la comptabilité du temps infirmier (item : temps paramédicaux non nomenclaturés), le volume horaire prévu dans la convention financière a été considéré comme effectif que les patients n'aient participé qu'à une visite ou à toutes les visites prévues dans le protocole. Ainsi, si trois heures de temps infirmier par patient inclus étaient prévues dans la convention financière, trois heures ont été comptabilisées pour chaque patient. Par ailleurs, il s'avère que ce principe a été appliqué pour la facturation des surcoûts par le service financier et que cela a été accepté par le promoteur lors du paiement.

1.2.3 Les actes pharmaceutiques

Les conventions financières des études B, D et G ne contenaient aucun frais de gestion pharmaceutique. Ainsi, seulement huit essais cliniques ont pu bénéficier de la comptabilité des actes pharmaceutiques. Il s'avère que l'ensemble de ces essais cliniques ont débutés après juin 2004 et que leurs conventions financières étaient calquées sur la grille harmonisée de calcul des surcoûts. C'est pourquoi la comptabilité a été réalisée en se référant aux items de la section pharmacie de la grille de calcul des surcoûts de 2004. Ainsi 17 items²⁹ ont été recueillis :

- Date de mise en place de l'essai

Il s'agit de la date de mise en place du protocole à la pharmacie.

- Date de clôture de l'essai

Il s'agit de la date de clôture indiquée par le promoteur dans le courrier de fin d'étude.

- Le nombre de patients inclus
- Le nombre de visites de suivi supplémentaires

Il s'agit du nombre de visites supplémentaires aux deux visites annuelles incluses dans le forfait pharmaceutique.

- Le nombre de réceptions/livraisons supplémentaires

Il s'agit du nombre de réceptions/livraisons supplémentaires aux quatre réceptions/livraisons annuelles incluses dans le forfait pharmaceutique.

- Le type de dispensation
- Le nombre de dispensations
- Destruction des produits sur site

²⁹ Les documents sources utilisés pour le recueil de ces données sont répertoriés dans l'annexe 3

- Nombre de reconstitutions
- Reconstitution stérile
- Nombre de ré-étiquetages
- La comptabilité de stupéfiant
- La traçabilité spécifique
- Condition particulière de stockage
- Nombre d'attributions de traitement
- Nombre d'audits
- Autre.

Les données ont été recueillies sur une fiche (Annexe 4).

Le calcul des surcoûts a été réalisé à partir des tarifs indiqués sur la convention financière. Ceux-ci sont les mêmes que ceux de la grille de calcul des surcoûts hospitaliers de 2004, à l'exception de l'étude H où la dispensation est facturée 100€ par patient et l'étude K où le forfait pharmaceutique s'élève à 75€ pour l'année supplémentaire. L'étude K devait initialement durer 14 mois et il a été convenu entre la pharmacie et le laboratoire que ces quelques mois supplémentaires seraient facturés 75€. La convention établie lors de la mise en place prévoyait donc la facturation de 230 € pour la première année et 75 € pour l'année supplémentaire. Mais celle-ci ne fait plus état de la facturation du forfait pharmaceutique par année supplémentaire. Ainsi, bien que l'étude K ait duré 2,7 ans, elle ne peut être facturée que 305 € pour le forfait pharmaceutique. Pour l'étude H, aucun élément n'a été fourni pour expliquer les frais de dispensation.

2 Résultats

Les surcoûts facturés et calculés ont été répertoriés dans les tableaux 5 et 6. Les éléments ayant permis d'établir ces tableaux sont présentés dans les annexes 5 et 6.

Code protocole	Frais Fixes	Actes de soins	Actes pharmaceutiques	TOTAL
A	305,00 €	615,60 €	230,00 €	1 150,60 €
B	613,00 €	566,50 €	0,00 €	1 179,50 €
C	305,00 €	0,00 €	230,00 €	535,00 €
D	385,00 €	0,00 €	0,00 €	385,00 €
E	305,00 €	1 213,00 €	605,00 €	2 123,00 €
F	305,00 €	1 505,00 €	290,00 €	2 100,00 €
G	228,67 €	602,40 €	0,00 €	831,07 €
H	305,00 €	10 493,55 €	1 280,00 €	12 078,55 €
I	305,00 €	626,90 €	385,00 €	1 316,90 €
J	305,00 €	0,00 €	230,00 €	535,00 €
K	305,00 €	207,00 €	340,00 €	852,00 €
TOTAL	3 666,67 €	15 829,95 €	3 590,00 €	23 086,62 €

Tableau 5 : Surcoûts hospitaliers facturés pour les essais cliniques industriels clôturés en 2008 au CHM.

Sur les 29 887,31€ de surcoûts hospitaliers comptabilisés (tableau 6), 23 086,62€ ont été facturés. Ainsi 23% des actes n'ont pas été facturés aux laboratoires promoteurs. Seuls les actes de soins et les actes pharmaceutiques facturés présentent des discordances avec les surcoûts calculés. Les frais fixes de chaque étude ont donc été facturés aux promoteurs.

Code protocole	Frais Fixes	Actes de soins	Actes pharmaceutiques	TOTAL
A	305,00 €	307,80 €	290,00 €	902,80 €
B	613,00 €	244,50 €	0,00 €	857,50 €
C	305,00 €	0,00 €	625,00 €	930,00 €
D	385,00 €	0,00 €	0,00 €	385,00 €
E	305,00 €	1 869,00 €	545,00 €	2 719,00 €
F	305,00 €	955,00 €	305,00 €	1 565,00 €
G	228,67 €	1 616,44 €	0,00 €	1 845,11 €
H	305,00 €	15 399,00 €	1 780,00 €	17 484,00 €
I	305,00 €	603,90 €	685,00 €	1 593,90 €
J	305,00 €	0,00 €	245,00 €	550,00 €
K	305,00 €	230,00 €	520,00 €	1 055,00 €
TOTAL	3 666,67 €	21 225,64 €	4 995,00 €	29 887,31 €

Tableau 6 : Surcoûts hospitaliers calculés pour les essais cliniques industriels clôturés en 2008 au CHM.

Les actes de soins représentent 79% des surcoûts non facturés alors que la pharmacie représente 21% (figure 2).

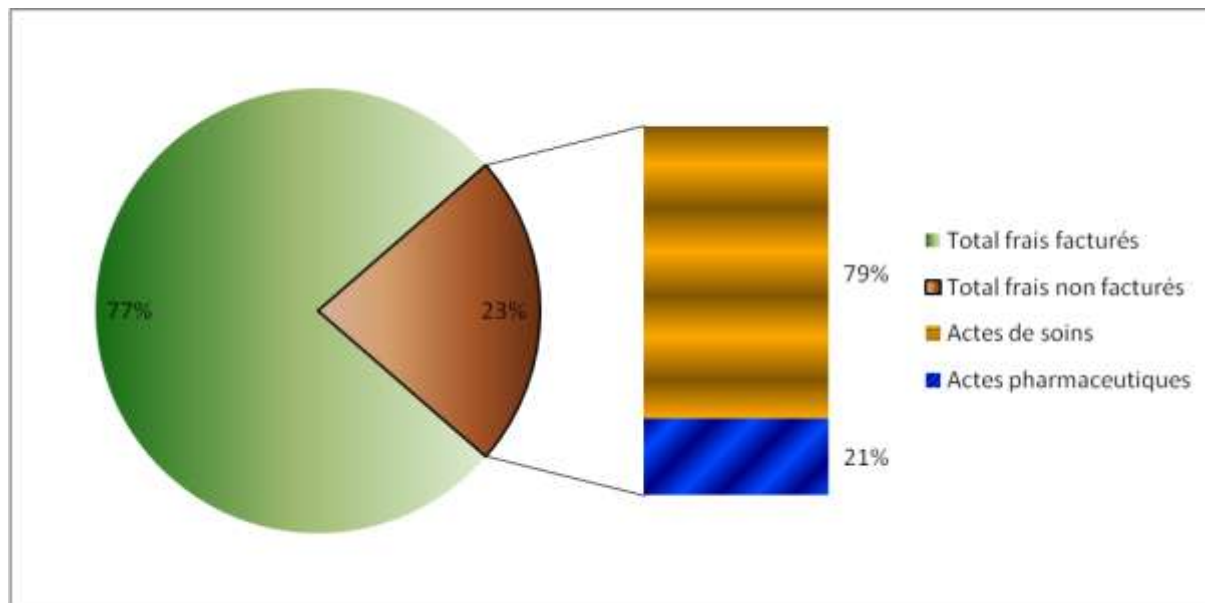


Figure 2 : Proportion des frais non facturés aux laboratoires promoteurs.

Les différences entre les frais facturés et les frais calculés s'élèvent de -5 405,45€ (étude H) à +535,00€ (étude F) comme indiqué dans le tableau 7.

Code protocole	TOTAL COUTS FACTURES	TOTAL COUTS CALCULES	DIFFERENCE
A	1 150,60 €	902,80 €	247,80 €
B	1 179,50 €	857,50 €	322,00 €
C	535,00 €	930,00 €	-395,00 €
D	385,00 €	385,00 €	0,00 €
E	2 123,00 €	2 719,00 €	-596,00 €
F	2 100,00 €	1 565,00 €	535,00 €
G	831,07 €	1 845,11 €	-1 014,04 €
H	12 078,55 €	17 484,00 €	-5 405,45 €
I	1 316,90 €	1 593,90 €	-277,00 €
J	535,00 €	550,00 €	-15,00 €
K	852,00 €	1 055,00 €	-203,00 €
TOTAL	23 086,62 €	29 887,31 €	-6 800,69 €

Tableau 7 : Différence entre les surcoûts facturés et les surcoûts calculés pour les études cliniques à promotion industrielle clôturées en 2008 au CHM.

Trois études (A, B et F) ont été surfacturées. L'étude D est le seul essai clinique à ne présenter aucune différence entre les frais facturés et calculés. La majorité des surcoûts hospitaliers sont faibles et seuls deux essais cliniques (E et H) dépassent les 2 000€ (figure 3).

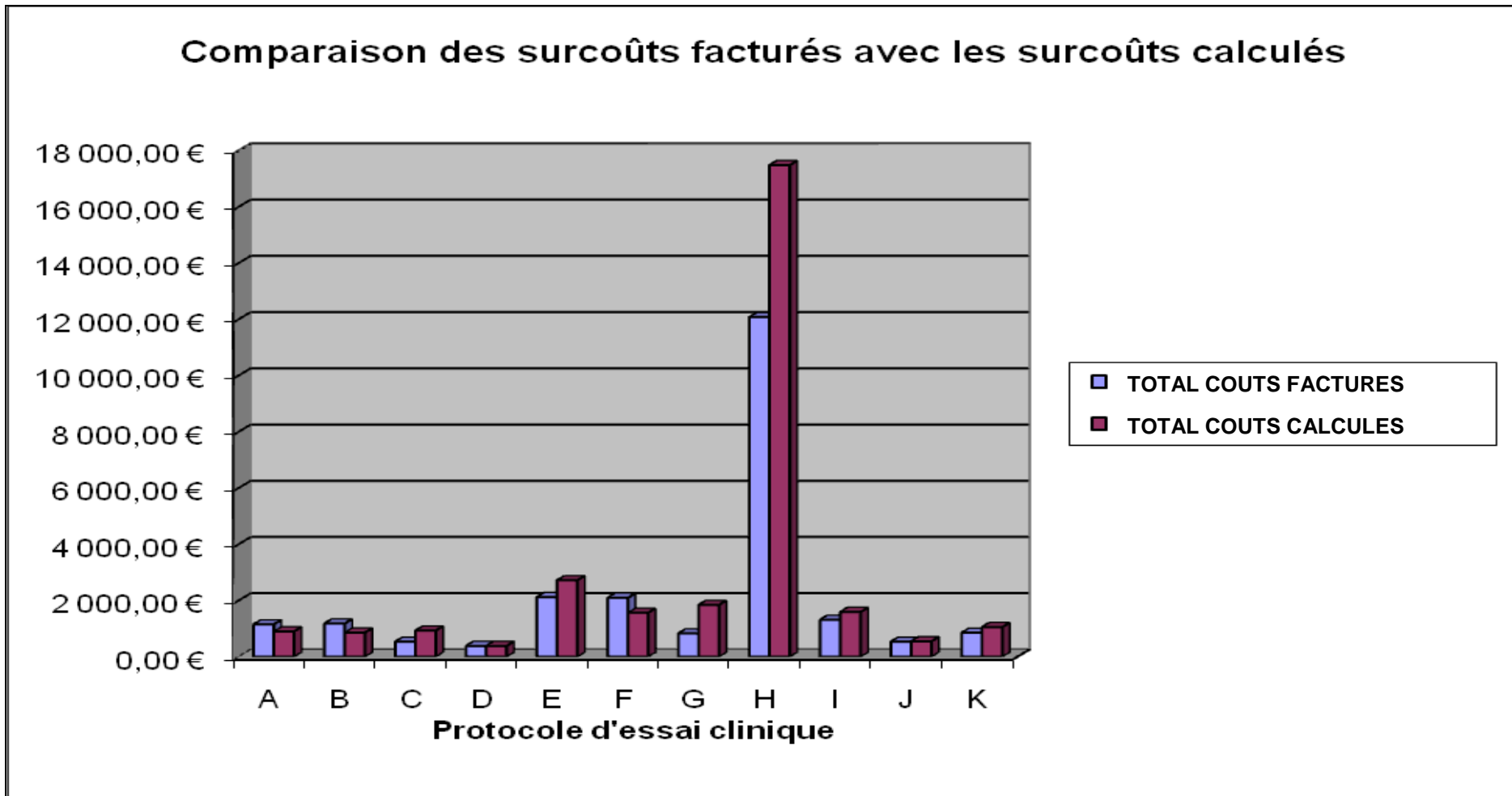


Figure 3 : Comparaison des surcoûts hospitaliers facturés avec les surcoûts calculés.

L'analyse précise des surcoûts pour les actes de soins et les actes pharmaceutiques permettront de mieux comprendre la raison des discordances constatées entre les surcoûts facturés et comptabilisés.

2.1 Les actes de soins

Les actes de soins s'élèvent de 0€ (études C, D et J) à 15 399€ (étude H).

Sept essais cliniques présentent des actes nomenclaturés. Aucun essai ne présente d'acte hors nomenclature. Seule l'étude H présente des examens d'imagerie médicale (Scanner). Cinq études présentent des temps paramédicaux non nomenclaturés. Deux études présentent des frais d'hébergement hospitalier. Les études F et H présentent des frais spécifiques. Il s'agit de frais de laboratoire (forfait fixe et frais de préparation des prélèvements) pour l'étude F et de frais de secrétariat pour la duplication des CD des résultats des scanners pour l'étude H. Le détail des frais de chaque item est répertorié dans le tableau 9.

Au total, 22% des actes de soins n'ont pas été facturés (tableau 8). Les différences constatées entre les frais facturés et les frais comptabilisés varient de -4905,45€ (étude H) à +550€ (étude F). Quatre études (A, B, F et I) présentent des actes de soins surfacturés.

Les frais surfacturés concernent :

- Les actes nomenclaturés (études A, B, F et I)
- Les frais spécifiques (études F et H).

Les frais non facturés concernent :

- Les actes d'imagerie (étude H)
- Les forfaits d'hébergement (étude E et H)
- Les temps paramédicaux non nomenclaturés (étude G).

Code protocole	TOTAL FACTURE	TOTAL CALCULE	DIFFERENCE
A	615,60 €	307,80 €	307,80 €
B	566,50 €	244,50 €	322,00 €
C	0,00 €	0,00 €	0,00 €
D	0,00 €	0,00 €	0,00 €
E	1 213,00 €	1 869,00 €	-656,00 €
F	1 505,00 €	955,00 €	550,00 €
G	602,40 €	1 616,44 €	-1 014,04 €
H	10 493,55 €	15 399,00 €	-4 905,45 €
I	626,90 €	603,90 €	23,00 €
J	0,00 €	0,00 €	0,00 €
K	207,00 €	230,00 €	-23,00 €
TOTAL	15 829,95 €	21 225,64 €	-5 395,69 €

Tableau 8 : Différence entre les coûts facturés et les coûts calculés des frais fixes et des actes de soins réalisés pour les études cliniques à promotion industrielle clôturées en 2008 au CHM.

Code protocole	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
Date de mise en place	5/3/07	9/10/03	1/12/06	5/22/03	7/4/07	9/16/08	12/1/95	1/10/06	2/16/06	1/28/08	4/18/06
Date de clôture	3/17/08	4/9/08	1/28/08	1/10/08	11/13/08	11/13/08	7/30/08	10/28/08	9/23/08	12/4/08	12/8/08
Nombre de patients inclus	19	3	0	0	1	1	32	9	2	0	4
Frais Fixes	305,00 €	613,00 €	305,00 €	385,00 €	305,00 €	305,00 €	228,67 €	305,00 €	305,00 €	305,00 €	305,00 €
Actes nomenclaturés	307,80 €	244,50 €	NA	NA	475,00 €	125,00 €	NA	2 211,00 €	299,00 €	NA	230,00 €
Actes hors nomenclatures	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Scanner	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8 510,00 €	NA	NA	NA
IRM	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Scintigraphie	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Temps paramédicaux non nomenclaturés	NA	NA	NA	NA	330,00 €	450,00 €	1 616,44 €	810,00 €	304,90 €	NA	NA
Forfait d'hébergement par journée de 24 heures	NA	NA	NA	NA	0,00 €	NA	NA	760,00 €	NA	NA	NA
Forfait d'hébergement < 24 heures	NA	NA	NA	NA	1 064,00 €	NA	NA	2 812,00 €	NA	NA	NA
Autre (hors pharmacie)	NA	NA	NA	NA	NA	380,00 €	NA	296,00 €	NA	NA	NA
TOTAL	612,80 €	857,50 €	305,00 €	385,00 €	2 174,00 €	1 260,00 €	1 845,11 €	15 704,00 €	908,90 €	305,00 €	535,00 €

Tableau 9 : Comptabilité des frais fixes et des actes de soins relevés dans les essais cliniques industriels clôturés en 2008 au CHM.

2.2 Les actes pharmaceutiques

Selon les données recueillies dans le service de la pharmacie, les frais pharmaceutiques s'élevaient de 245 € (étude J) à 1780 € (étude H). Quatre études ont bénéficié de visites de suivi supplémentaires. Seule l'étude H a nécessité la facturation de réceptions/livraisons supplémentaires. Entre 1 et 36 dispensations ont été effectuées par étude. Les études C et H ont nécessité la destruction de produits sur le site. Les produits des études I et K ont nécessité une conservation en chambre froide. Les données recueillies dans le service de la pharmacie du Centre Hospitalier du Mans sont répertoriées dans le tableau 10.

Code protocole	A	C	E	F	H	I	J	K
Date de mise en place	5/3/07	1/12/06	7/4/07	9/16/08	1/10/06	2/16/06	1/28/08	4/18/06
Date de clôture	3/17/08	1/28/08	11/13/08	11/13/08	10/28/08	9/23/08	12/4/08	12/8/08
Durée de l'étude ³⁰	1	3	2	1	3	3	1	3
Forfait pharmaceutique	230 €	530 €	380 €	230 €	530 €	530 €	230 €	305 €
Nombre de patients inclus	19	0	1	1	9	2	0	4
Surcoûts liés aux visites de suivi supplémentaires	15 €	0 €	45 €	15 €	0 €	0 €	0 €	15 €
Surcoûts liés aux réceptions/livraisons supplémentaires	0 €	0 €	0 €	0 €	270 €	0 €	0 €	0 €
Surcoûts liés aux dispensations	45 €	15 €	120 €	60 €	900 €	105 €	15 €	150 €
Surcoûts liés à la destruction	0 €	80 €	0 €	0 €	80 €	0 €	0 €	0 €
Surcoûts liés à la reconstitution	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Surcoûts liés aux ré-étiquetages	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €

³⁰ La facturation du forfait pharmaceutique n'est pas fractionnable ; c'est-à-dire que toute année entamée est facturée comme une année entière. C'est pourquoi la durée des essais a été arrondie à la valeur entière supérieure.

Code protocole	A	C	E	F	H	I	J	K
Surcoûts liés à la comptabilité stupéfiant	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Surcoûts liés à la traçabilité	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Surcoûts liés à la conservation	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	50 €	0 €	50 €
Surcoûts liés à l'attribution d'un traitement	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Surcoûts liés aux audits	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Autre (pharmacie)	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
TOTALFRAIS	290 €	625 €	545 €	305 €	1 780 €	685 €	245 €	520 €

Tableau 10 : Comptabilité des actes relevés dans le service de la pharmacie du Mans.

La correspondance entre les actes pharmaceutiques réalisés et les frais facturés au laboratoire par le service financier du CHM indique qu'à l'exception d'une étude, l'ensemble des essais présente des actes qui n'ont pas été facturés. Les pertes par étude s'élèvent de 60 € (étude A) à 500 € (étude H) pour un total de 1405 €. Ainsi 28% des actes pharmaceutiques n'ont pas été facturés aux laboratoires promoteurs des essais cliniques. Les différences dans la comptabilité concernent :

- Le forfait pharmaceutique annuel (études C, E, H, I et K) ;
- Le forfait de destruction (études C et H) ;
- Les frais de réceptions/livraisons supplémentaires (études E, H et K) ;
- Les frais de visites de suivi supplémentaires (études A, E, F et K) ;
- Les frais de dispensation (études A, C, E, J et K).

La différence constatée entre les coûts facturés et les coûts calculés des actes pharmaceutiques est résumée dans le tableau 11.

Code protocole	TOTAL FRAIS FACTURES	TOTAL FRAIS CALCULES	DIFFERENCE
A	230 €	290 €	-60 €
C	230 €	625 €	-395 €
E	605 €	545 €	60 €
F	290 €	305 €	-15 €
H	1280 €	1780 €	-500 €
I	385 €	685 €	-300 €
J	230 €	245 €	-15 €
K	340 €	520 €	-180 €
TOTAL	3590 €	4995 €	-1405 €

Tableau 11 : Différence entre les coûts facturés et les coûts calculés des actes pharmaceutiques réalisés pour les études cliniques à promotion industrielle clôturées en 2008 au CHM.

3 Discussion

23% des surcoûts ne sont pas facturés. Le service financier manque donc d'informations pour permettre la tarification des surcoûts en fin d'essai. Le promoteur, qui s'engage dans la convention à fournir les éléments nécessaires à la facturation des surcoûts hospitaliers, ne transmet, en pratique, que peu d'informations au service financier. En effet, la date de clôture de l'essai et le nombre de patients inclus sont souvent les seules données transmises au service financier. Par ailleurs, lorsque le promoteur transmet la comptabilité des actes réalisés, elle est spécifique et est présentée différemment de la grille harmonisée du LEEM. Les informations fournies sont souvent très détaillées et difficiles à lire. Le service financier doit alors faire confiance au total des frais proposés par le promoteur. Le format de rédaction de ces données devrait être spécifié dans la convention. Il semblerait logique que ces données soient présentées sous le même format que la grille de calcul des surcoûts de la convention permettant ainsi une comparaison rapide avec les surcoûts prévus lors de la mise en place de l'essai.

3.1 Les frais fixes administratifs et les actes de soins

Les frais fixes administratifs représentent 12% des frais totaux. Ils ne présentent aucun écart avec ceux comptabilisés. En effet, ces frais sont parfaitement définis dans la convention financière et ne subissent aucune variation au cours de l'essai clinique. Par ailleurs, à l'exception des études B et D, ces frais ont été facturés dès la mise en place de l'essai dans le centre et ne font donc pas l'objet d'une opposition éventuelle du promoteur.

La facturation des actes de soins présente des discordances négatives et positives. Ces dernières compensent en partie les actes de soins non facturés qui s'élèvent cependant à près de 5400€. Ces variations peuvent s'expliquer par le principe de facturation du Centre Hospitalier. En effet, à défaut de connaître le nombre d'actes réalisés, le service financier facture les surcoûts en fonction du nombre de patients inclus. Cette information est très facile d'accès puisque le promoteur envoie systématiquement en fin d'étude le nombre de patients inclus. Cependant, ce mode de facturation ne s'avère efficace que lorsque les patients suivent entièrement le protocole. Tous les patients sortis au cours du protocole seront donc surfacturés au promoteur (étude I). De la même manière, les essais clôturés prématurément seront surfacturés (étude F). Par ailleurs, la convention financière peut contenir la facturation d'actes facultatifs responsables de la surévaluation des coûts en fin d'essai (étude A).

La méthode de calcul par patient inclus peut également être responsable d'une sous-facturation dans le cas des études cliniques où les patients sont traités jusqu'à apparition d'effets indésirables graves, décès ou progression de la pathologie (étude H). La convention financière est alors élaborée sur une durée moyenne de traitement pour cette pathologie. Tous les patients traités pour une durée supérieure seront donc sous-facturés au promoteur. Par ailleurs, la convention financière n'étant qu'une estimation des surcoûts, des écarts peuvent subsister même si le patient a participé à toute la durée du protocole (étude E). Ce phénomène met en évidence la difficulté d'évaluation des surcoûts à la mise en place de l'essai clinique et l'intérêt de suivre ceux-ci.

Les frais non facturés de l'étude G sont liés à la clôture de l'essai dans le service financier en juillet 1998. Cette date correspond à la date de fin des inclusions de patient dans l'essai clinique. L'amalgame fait entre la date de clôture et de fin d'inclusion est ainsi responsable de plus de 50% des frais de soins non facturés pour cette étude.

Pour les études C, D et J, les actes de soins calculés et ceux facturés sont identiques. Ces actes s'élèvent à 0€. En effet, aucun patient n'a été inclus dans ces études et par conséquent aucun acte n'a été réalisé.

3.2 Les actes pharmaceutiques

Le forfait pharmaceutique annuel est responsable de 70% des frais pharmaceutiques non facturés en termes de coût. Une explication probable est l'absence de facturation du forfait pharmaceutique quand l'étude n'a inclus aucun patient ce qui est le cas pour les études C et J. Dans ce cas, seul le forfait de la première année a été payé par le laboratoire.

Dans les autres cas, le calcul de la durée de l'étude a pu être compromis par la définition de la date de fin de l'étude. En effet, le laboratoire fournit au centre investigateur la date de fin d'inclusion et la date de clôture de l'essai. La confusion entre ces deux informations peut être à l'origine d'une sous estimation de la durée de l'étude. En effet, la date de fin d'inclusion correspond à l'arrêt de l'inclusion de patients dans l'étude. Or les patients déjà inclus dans l'étude continuent à être suivis dans le centre et par conséquent bénéficient de prestations pharmaceutiques. Par ailleurs, en l'absence de la connaissance de la date de clôture officielle de l'essai par le service financier de l'hôpital, il est possible que celui-ci ait considéré l'étude clôturée lors de la dernière visite du dernier patient inclus dans le site du Mans.

Les frais de visites de suivi supplémentaires, de réceptions/livraisons supplémentaires et de destruction constituent 28% des frais non facturés. Il s'agit de frais que l'on peut difficilement prévoir lors de la convention financière et qui nécessitent une comptabilité précise dans la PUI. Le service financier ne peut se baser que sur les informations fournies par le laboratoire et le service pour facturer ces frais. Les déviations constatées traduisent par conséquent le défaut de communication avec le service financier pour les actes non prévus lors de la convention financière.

Les frais de dispensation constituent quant à eux que 2% des frais pharmaceutiques non facturés. Ceci est compréhensible du fait que ces frais sont souvent bien définis lors de la convention financière, à l'exception des frais liés aux dispensations globales où leur nombre est plus difficilement prévisible. Ces derniers sont responsables de l'écart constaté entre les frais comptabilisés et ceux facturés. Le défaut d'information du service financier est probablement responsable de ces écarts.

4 Bilan

6 800€ de surcoûts hospitaliers n'ont pas été facturés aux promoteurs des essais cliniques industriels clôturés en 2008 au Centre Hospitalier du Mans. Cette somme qui semble dérisoire représente pourtant près du quart des surcoûts. Elle est minimisée par les faibles surcoûts des essais clôturés en 2008. En effet, à l'exception de l'étude H, toutes les études présentent des surcoûts inférieurs à 2 800€. C'est pourquoi, l'étude H représente à elle seule près de 80% des surcoûts non facturés. Par ailleurs, 3 des études de l'échantillon (les essais cliniques B, D et G) n'ont pas bénéficié de la grille de calcul des surcoûts du LEEM. Ainsi de nombreux actes n'ont pas été pris en compte lors de la rédaction de la convention et particulièrement les actes pharmaceutiques. L'étude G qui a duré 13 ans, inclus 32 patients et qui comptabilise 640

dispensations aurait pu être facturée 11 630€ de frais pharmaceutiques. La méthode d'analyse choisie ne tient pas compte des frais non prévus dans la convention et sous-estime probablement les frais engagés par l'hôpital, particulièrement pour les conventions rédigées avant les recommandations nationales.

L'élaboration consciencieuse des surcoûts pour la convention financière n'est pas suffisante sans un suivi de ceux-ci. Les modifications du protocole, les patients exclus en cours d'essai, les actes difficilement comptabilisables avant la clôture de l'essai, la fermeture anticipée de l'essai, les éventuels actes facultatifs répertoriés dans le protocole et les aléas observés lors du suivi des patients (examens non réalisés, report d'une injection, etc...) sont autant d'éléments susceptibles de modifier les surcoûts hospitaliers. Une comptabilité semble donc nécessaire pour la facturation des surcoûts. Cependant, dans une structure ne disposant pas d'unité dédiée à la recherche clinique comme au CHM, la charge de travail supplémentaire à ce suivi ne semble pas envisageable pour le personnel. C'est pourquoi des priorités doivent être définies. La clarification du calcul du forfait pharmaceutique et la différenciation entre la date de clôture de l'essai et la date de fin d'inclusion doit être prioritaire. Cette action est facile à mettre en œuvre et permet de couvrir 70% des surcoûts pharmaceutiques non facturés.

La comptabilité des actes doit se faire prioritairement aux essais cliniques présentant une estimation des surcoûts hospitaliers importante et aux essais sans durée de traitement définie. En effet, pour les essais cliniques ayant de faibles surcoûts, il est vraisemblable que les factures surévaluées compensent les pertes des autres études. Les faibles sommes en jeu limitent la vérification par le promoteur et son opposition au paiement d'une facture surévaluée.

Plusieurs éventualités peuvent être envisagées pour la comptabilité des actes. Pour réduire la multiplication des retranscriptions de données, le promoteur pourrait être sollicité à transmettre les informations qu'il dispose pour la facturation des surcoûts comme l'indique la convention financière. Cependant, pour éviter le conflit d'intérêt, il serait nécessaire que ces données soient directement extraites lors de la saisie sur les différents supports fournis par le promoteur (IVRS, Cahier d'observations). Ce système semble coûteux et peu envisageable. En effet, il semble incohérent de faire intervenir le promoteur pour sa propre facturation. Une autre solution serait de subdiviser le calcul des surcoûts de la convention financière par visite par patient. La comptabilité serait ainsi facilitée et seul le nombre de visites par patient serait transmis au service financier. Cependant, le calcul des surcoûts à la mise en place de l'essai serait alors alourdi, d'autant plus que les visites présenteraient des actes différents. Par

ailleurs, cette méthode ne permettra pas de couvrir les variabilités observées au sein de chaque visite du patient. Un acte non réalisé lors d'une visite d'un patient serait systématiquement facturé. De plus, les actes non prévisibles à la mise en place de l'essai et particulièrement en pharmacie nécessiteraient toujours une comptabilité pour leurs facturations. L'idéal mais aussi la méthode la plus contraignante serait de répertorier tous les actes (par visite) par patient et de générer annuellement une mise à jour de la grille des surcoûts pour la facturation. La solution la plus réaliste se situe probablement entre ces deux dernières méthodes. Le calcul des surcoûts pourrait être élaboré par visite par patient pour les items les plus prévisibles (Actes médicaux, Actes médico-techniques supplémentaires par rapport au traitement habituel des patients, les temps paramédicaux non nomenclaturés, Forfait de dispensation nominative, Reconstitutions, Attribution d'un traitement au patient) lors de la rédaction de la convention financière. Les items plus difficilement prévisibles (Forfait d'hospitalisation, Destruction, Ré-étiquetage, Visites de suivi supplémentaires, Réceptions/livraisons supplémentaires, Audits) seront comptabilisés.

Des logiciels de gestion comme PharmEssai peuvent aider à la facturation des surcoûts. En effet, PharmEssai est un logiciel de gestion et de dispensation des médicaments en expérimentation. Celui-ci permet le calcul automatisé des surcoûts pharmaceutiques. Cependant, un tel logiciel a un coût pour l'établissement et ne permet de gérer qu'une partie des surcoûts hospitaliers. Or, 79% des surcoûts non facturés sont les actes de soins. Par ailleurs, l'étude montre qu'une comptabilité de tous les actes n'est pas nécessaire. Le suivi de quelques variables peut être suffisant et un outil « maison » peut être développé sur informatique à moindre coût.

Le suivi des surcoûts hospitaliers peut ainsi se faire sur un tableur informatique. Sur la feuille 1, pourra être suivi le forfait annuel. La date de début et la date de fin de l'essai seront donc à y inscrire et une formule permettrait de calculer le coût du forfait annuel (tableau 12).

Nom de l'essai	Essai XXX
Date de début	jj/mm/aaaa
Date de fin	jj/mm/aaaa
Durée (années)	
Tarif forfait annuel	
Total Forfait	

Tableau 12 : Tableau de suivi du forfait annuel.

La feuille 2 permettrait le suivi des visites effectuées par patient. Le tableau présenterait en ordonnée les visites et en abscisse les patients inclus. Chaque visite étant définie par un coût, les surcoûts liés aux visites effectuées par les patients pourront y être calculés (tableau 13).

Nom de l'essai	Essai XXX				
	V0	V1	V2	V3	Total
001001XX	1	1	1	0	
001002XX	1	1	0	0	
001003XX	1	0	0	0	
Nombre de visites					
Tarif par visite					
Total					

Tableau 13 : Tableau de suivi des visites effectuées par les patients inclus.

Enfin la feuille 3 serait consacrée aux actes pharmaceutiques non prévisibles avant la fin de l'essai :

- Les visites supplémentaires de suivi ;
- Les réceptions/livraisons supplémentaires ;
- Les actes de destruction ;
- Le ré-étiquetage ;
- Les audits (tableau 14).

Nom de l'essai	Essai XXX		
	Nombre	Tarif	Total
Actes pharmaceutiques			
Visites supplémentaires de suivi			
Réceptions/livraisons supplémentaires			
Actes de destruction			
Ré-étiquetage			
Audit			
Total			

Tableau 14 : Tableau de suivi des actes pharmaceutiques non prévisibles avant la fin de l'essai.

La somme des coûts de chacune de ces feuilles de suivi constituerait les surcoûts à facturer en fin d'essai au promoteur.

Chaque feuille de suivi serait gérée par des acteurs différents :

- La feuille 1 par le service financier ;
- La feuille 2 par les techniciens d'études cliniques ;
- La feuille 3 par la pharmacie.

La charge de travail serait ainsi répartie et limiterait la consommation de temps humain.

Se reposer sur les informations du promoteur est insuffisant pour le suivi des surcoûts et présente une incohérence évidente. C'est à l'hôpital qu'il incombe d'effectuer ce suivi et à assurer ainsi une facturation la plus représentative de la surcharge financière représentée par les essais cliniques industriels.

Conclusion

La problématique des surcoûts hospitaliers et leurs suivis est spécifique à la France car elle est dépendante du système d'assurance maladie. En effet, aux USA ou encore dans l'Europe de l'Est où les essais cliniques sont en expansion, la prise en charge des patients participant aux essais cliniques est intégralement couverte par le promoteur de la recherche. Le calcul des frais s'avère ainsi simplifié et évite le double circuit de facturation présent en France. Cette particularité française explique également les faibles sources bibliographiques existantes sur le sujet.

Depuis ces dernières années, de nombreux efforts ont été faits pour harmoniser et améliorer le calcul des surcoûts hospitaliers lors de l'établissement de la convention financière entre l'hôpital et l'industriel souhaitant mettre en place un essai clinique. Mais ces recommandations ne permettent d'établir qu'une estimation des surcoûts et seul un suivi rigoureux assure le remboursement des frais dépensés par l'établissement pour la prise en charge de cette recherche. L'importance financière des essais cliniques est sous-estimée et le manque de communication sur ce sujet sont probablement responsables d'une méconnaissance des surcoûts hospitaliers par les investigateurs. Afin de mieux apprécier l'intérêt du suivi des surcoûts, le système de suivi de l'Hôpital du Mans a été évalué dans ce travail.

La méthode de suivi des surcoûts par patients inclus que le Centre Hospitalier du Mans a adopté ne permet pas de couvrir l'ensemble des frais engagés par l'hôpital. L'étude réalisée montre qu'au moins 23% des frais ne sont pas facturés aux promoteurs. La solution proposée dans cette étude est simple et transposable aux autres hôpitaux. Il s'agit de détailler la grille de surcoûts non par patient mais par visite par patient. La mise à jour des surcoûts se compose alors du suivi des visites effectuées pour chaque patient inclus. Cependant une comptabilité reste nécessaire pour les actes difficilement prévisibles lors de l'ouverture du centre comme le forfait d'hospitalisation, la destruction de matériels, le ré-étiquetage de médicaments, les visites de suivi supplémentaires, les réceptions/livraisons supplémentaires et les audits.

Les faibles surcoûts des essais cliniques de l'échantillon choisi et la présence d'études présentant des conventions financières antérieures aux recommandations nationales sont probablement responsable d'une sous-estimation des frais non facturés aux promoteurs industriels dans cette étude. L'enjeu économique des essais cliniques n'est donc pas à négliger et l'Hôpital du Mans a décidé de valoriser cet aspect par la création d'un temps plein pour la gestion financière de ces études.

Annexes

Annexe 1 : Convention financière

<p style="text-align: center;">CONVENTION RELATIVE AU PROTOCOLE DE RECHERCHE N° «N_CONVENTION»/«année»</p>

ENTRE LES SOUSSIGNES

Le **CENTRE HOSPITALIER (UNIVERSITAIRE)** de « », «ADRESSE », représenté par son Directeur (Général), **Monsieur « ... »**, et ci-après désigné "**le CH (U)**",

D'UNE PART

ET

Le laboratoire **«CONVENTION PROMOTEUR»** ayant son siège «ADRESSE», représenté par son Directeur (Général), **«REPRESENTANT»**, et ci-après désigné "**le Promoteur**",

D'AUTRE PART,

Vu

- les dispositions du Code de la Santé Publique,
- la décision fixant les règles de Bonnes Pratiques Cliniques,
- la convention signée par la DIRC « ... » et le GIP « CeNGEPS », le « ... »
- les agréments, attestations et documents divers nécessaires à la réalisation de l'essai, produits par le Centre Hospitalier (universitaire).

PREAMBULE

Le promoteur a pris l'initiative de réaliser la recherche médicale intitulée :

«**INTITULE_DU_PROTOCOLE**»

Etant précisé que «**TITRE**» «**Investigateur**» a déclaré agir en qualité d'investigateur et se dispose à diriger et surveiller la réalisation de cette recherche,

mise en place au **CH (U) de « ... »** dans le «**SERVICE**» de l'hôpital «**HOPITAL**»,
enregistrée sous le n° EUDRACT « **X** » et autorisée le « **00/00/0000** » par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, ayant reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes de « région », le « date »,
d'une durée approximative de «**Durée**», à compter de «**Début**»,
portant sur «**Nbre_de_patients**» patients pour le centre de « ... »,
assurée par « **X (nom et adresse)** », police n° « **Y** ».

CECI EXPOSE, IL EST CONVENU ET ARRETE CE QUI SUIT :

ARTICLE 1 - OBJET DE LA CONVENTION

La présente convention a pour objet :

- a) de préciser selon quelles modalités seront pris en charge par le promoteur les frais supplémentaires supportés par l'établissement hospitalier pour la réalisation de la recherche visée au préambule ;
- b) de déterminer les documents et renseignements devant être fournis par le promoteur pour l'information de la Direction de l'établissement (Annexe 2).

ARTICLE 2 - DISPOSITIONS FINANCIERES

2.1 - Dispositions financières générales

Conformément à l'article R.1121-4 du Code de la Santé Publique, le promoteur prend en charge les frais supplémentaires liés à d'éventuels fournitures ou examens spécifiquement requis par le protocole de la recherche ou pour la mise en œuvre de celui-ci. Lorsque la recherche est effectuée dans un établissement de santé, la prise en charge de ces frais fait l'objet d'une convention conclue entre le promoteur et le représentant légal de cet établissement.

L'annexe 1 à la présente convention détaille la nature et le mode de calcul des frais supplémentaires supportés par le CH (U) de « ... » à l'occasion de la recherche désignée ci-dessus et leur répartition par postes de dépenses.

Chaque année (de préférence) et/ou à la clôture de l'essai, un document récapitulatif du nombre de personnes incluses dans la recherche, ainsi que les actes et prestations effectués, sera établi par le CH (U). Un calcul définitif des frais engagés par celui-ci sera réalisé sur cette base.

A cet effet, le promoteur s'engage à communiquer au CH (U) les informations nécessaires à ce calcul et à l'informer de la fin de l'essai.

2.2 - Facturation

Quel que soit le nombre de personnes incluses dans le protocole (même aucune), le promoteur s'engage à verser les frais fixes mentionnés à l'annexe 1 sur présentation d'un titre de recette émis par le CH (U) de « ... » dès la signature de la présente convention.

Les autres frais sont facturés annuellement sur la base du récapitulatif mentionné au 2.1 ci-dessus.

ARTICLE 3 - CONFIDENTIALITE

Le CH (U) de « ... » s'engage à maintenir la plus stricte confidentialité sur tous les documents et informations qui lui seront soumis.

ARTICLE 4 - AUDIT

Sous réserve d'avoir été informé en temps utile de l'identité de l'auditeur, des dates de son déroulement et de sa teneur, le CH (U) s'engage à apporter son concours au promoteur (ou au mandataire du promoteur) pour le bon déroulement de tout audit sur l'essai clinique faisant l'objet de la présente convention, conformément à l'ensemble des dispositions légales régissant les Bonnes Pratiques Cliniques.

ARTICLE 5 - DATE D'EFFET - DUREE - DENONCIATION DE LA CONVENTION

La présente convention prend effet du jour du début de la recherche. Elle lie les parties jusqu'à la fin de la recherche et le complet remboursement au CH (U) de « ... » des sommes dues par le promoteur.

Elle peut être dénoncée par l'une ou l'autre des parties avant sa date d'échéance, par lettre recommandée avec accusé de réception, en cas d'impossibilité technique ou méthodologique mettant en cause la poursuite de la recherche engagée. Elle prend fin de plein droit dans l'hypothèse où l' AFSSAPS interdit le déroulement de la recherche.

Les frais variables exposés par le CH (U) de « ... » seront alors réglés par le promoteur au prorata des travaux et inclusions, réalisés au jour de la rupture du contrat, les frais fixes, mentionnés à l'annexe 1 étant dus en tout état de cause.

ARTICLE 6 - LITIGES - CONTESTATIONS

Conformément à l'article 42 du nouveau Code de Procédure Civile, la juridiction territorialement compétente est celle du lieu où demeure le défendeur.

Fait à « ... », le « ... »

En trois exemplaires originaux.

LE DIRECTEUR (GENERAL),
du CH (U) de « ... »

P/ LE PROMOTEUR,
«CONVENTIONPROMOTEUR»

LE DIRECTEUR GENERAL

« »

«REPRESENTANT»

Annexe 2 : Grille nationale harmonisée de calcul des surcoûts hospitaliers générés par un essai clinique à promotion industrielle (juin 2008)

Modifications apportées à la grille actuellement en vigueur :

Des postes supplémentaires de décompte : par exemple forfait de visite de mise en place

Des précisions : facturation du forfait administratif en cas d'annulation de l'essai avant démarrage

Des actualisations : référence faite à la CCAM pour le calcul des actes médico-techniques

Des revalorisations tarifaires : forfaits d'hébergement ; surcoûts pharmaceutiques, en liaison avec la commission des pharmaciens de CHU

La suppression de toute mention du fond de promotion dit des 7,5%

Définition et champ d'application :

On entend par « surcoût » tout acte ou visite en plus de la prise en charge standard d'un patient, identifiés à partir du protocole de l'essai clinique.

Les visites et les actes considérés comme surcoûts seront identifiés dans la grille (par exemple, les visites de suivi 3 et 5 sont considérées comme surcoûts ainsi que les actes réalisés lors de ces visites).

Cette grille s'applique aux essais cliniques de médicaments (essais interventionnels pour lesquels une autorisation de l'AFSSAPS et un avis de CPP sont nécessaires) à promotion industrielle.

RECOMMANDATION

A l'issue des négociations sur l'actualisation de la grille, les entreprises du médicament ont conditionné ces concessions financières, à **l'utilisation des sommes versées pour l'objet prévu, avec donc, la mise à disposition effective des moyens qu'elle rémunère.**

Aussi, sans interférer avec les pratiques financières propres à chaque établissement, **le GIP « CeNGEPS » recommande, à réception des sommes versées par le promoteur à titre de surcoûts, d'assurer, en partie du moins, leur affectation aux services de votre établissement**

impliqués dans la réalisation de l'essai (affectation de personnel supplémentaire pour le service investigateur si du temps paramédical a été décompté dans la grille de calcul des surcoûts ; compensation des prestations pharmaceutiques ...).

Il s'agit là d'un moyen efficace et incitatif de garantir la qualité de la recherche clinique à l'hôpital et d'en soutenir le développement.

Grille actualisée de calcul des surcoûts hospitaliers des essais cliniques industriels – juin 2008

Nature des frais supplémentaires relatifs à la recherche biomédicale citée en référence	Frais fixes forfaitaires par protocole	Frais variables par patient			Total pour X patients
		Nombre d'actes par patient	Cotations des actes ou montant des frais	Total des frais par inclusion	
Frais fixes administratifs (1)	305 €		X		
Forfait réunion de mise en place de l'étude (2)					
	250€				
Actes médicaux :					
Forfait médical ; information ; consentement (3)		1 h de tps médical			
Consultation(s) de suivi (selon nomenclature)		X			
Actes médico-techniques supplémentaires par rapport au traitement habituel des patients :					
Actes de biologie		X	Cotation en B *		
Actes médicaux infirmiers (4)		X	Cotation en AMI		
Actes d'imagerie (scanners ; IRM ; scintigraphie ...)		X	Cotation CCAM		
Actes divers (électrocardiogramme ; exploration fonctionnelle ...)		X	Cotation CCAM*		
Temps paramédicaux non nomenclaturés : (5)					
			au tarif horaire		
Temps infirmiers (tps infirmier en sus de la pratique standard)			/ ¼ d'h d'IDE (tarif moyen : 30,60€/h)		
Temps de technique (centrifugation ; aliquotage ; envoi du tube)			/ ¼ d'h de TEC (tarif moyen : 28,20€/h)		
Temps TEC supplémentaire			Au tarif horaire (tarif moyen : 28,20€/h)		
Forfait d'hospitalisation : (6)					

Forfait par journée complète ≥ 24 heures		(210€ hôtellerie + 2 h/tps méd + 2 h/tps inf.				
Forfait pour une séance d'une durée inférieure à 24 heures		125€ hôtellerie + 1 h/tps méd + 1 h/tps inf.				
Pharmacie						
Prestation standard	Forfait pharmaceutique (7)	300 € la première année + 200 € par année supplémentaire		X		
	Forfait dispensation nominative (8) (par ordonnance)		X	28€ la 1 ^{ère} ordonnance ; 15€ pour les renouvellements et les délivrances fractionnées		
Actes pharmaceutiques supplémentaires	Destruction (9)	80 €				
	Reconstitution (10)		X	15 €/ 50 € si conditions stériles		
	Conditions particulières de conservation (11)	50 €				
	Ré-étiquetage (12)	<10 unités : 15 € entre 10 et 50 : 25 € >50 : 50 €	X			
	Visite supplémentaire de suivi (de monitoring) (13)	15 €	X	X		
	Réception/ Livraison de produits supplémentaires (14)	10 €	X	X		
	Actes IVRS ou@VRS (14bis)					
	Traçabilité spécifique (15) : MDS et DMI	70 €	X			
	Attribution d'un traitement au patient (appel d'un serveur vocal - IVRS)	X	X	10€ par appel		
	Audits (16)	100 €	X	X		
Autres (17)				Frais réels		
Achat de produits pharmaceutiques ou dispositifs médicaux supplémentaires demandés par le promoteur de l'essai				Prix d'achat + 15€/ligne de commande		

Frais spécifiques (18)					
TOTAL :					

Soit, pour X patients, un total prévisionnel de : de frais supplémentaires

Modalités et échéancier de paiement :

- règlement des frais fixes administratifs à la signature de la convention, à réception du titre de recette émis par l'établissement
- règlement des frais fixes d'activation et du forfait pharmaceutique dès activation de l'étude
- règlements annuels des frais supplémentaires, à réception des titres de recette émis par l'établissement

.../...

Guide d'utilisation de la grille de calcul des surcoûts hospitaliers engagés pour la réalisation d'un essai promu par un laboratoire adhérent du LEEM

REMARQUES LIMINAIRES

1. **Champ d'application** : cette grille doit assurer l'évaluation des surcoûts liés à la réalisation des essais cliniques à promotion industrielle réalisés dans les établissements hospitaliers publics : CHU et centres hospitaliers non universitaires
2. **Par surcoût**, on entend les actes, le temps passé et les prolongements d'hospitalisation imposés par le protocole de recherche. Ces surcoûts et eux seuls ont vocation à être facturés au promoteur industriel d'essais cliniques réalisés à l'hôpital
Les visites et actes identifiés comme surcoûts devront être identifiés comme tels dans la grille (par exemple, le numéro de la visite identifiée comme surcoût et les actes associés).

3. Cette grille n'inclut pas les frais liés à la charge d'expertise du personnel médical faisant l'objet d'une rémunération, sous forme d'honoraires, versés à l'investigateur, à titre privé

4. Guichet d'entrée pour accélérer la mise en place des essais thérapeutiques :
 - Avant le lancement d'un essai multicentrique : son promoteur industriel prend contact avec le centre coordonnateur et la DRCI dont il relève pour la mise au point en un délai, si possible, de 15 jours, de la grille de calcul des surcoûts

 - Une fois cette grille mise au point et contresignée par les trois partenaires, le promoteur industriel la transmet à l'ensemble des centres associés (investigateur associé et direction de la recherche de l'établissement hospitalier dont il relève). Elle servira de référence aux services concernés pour l'évaluation des surcoûts liés à la réalisation de l'essai dans ces centres associés, dans les 15 jours qui suivent la réception de la grille. Si dans le délai imparti de 15 jours calendaires, la DRCI n'obtient pas de réponse de l'investigateur, ou des services médico-techniques associés, sur la charge de réalisation, elle se référera à la grille, auquel elle apportera, si nécessaire, d'éventuelles modifications (en les justifiant)

L'évaluation des surcoûts de l'essai débute dès le dépôt d'un dossier complet par le promoteur. Il est indispensable de ne pas attendre l'obtention de l'avis du CPP et de l'autorisation de l'AFSSAPS pour engager les négociations financières (par exemple au moment du dépôt de la demande d'autorisation de l'autorité compétente et/ou de l'avis au CPP)

RENOIS

(1) : par **frais fixes administratifs**, on entend l'enregistrement de l'étude, la procédure d'élaboration de la convention financière promoteur/hôpital, y compris les avenants, et le suivi financier et administratif de l'essai.

Ce forfait sera facturé au promoteur d'essais cliniques en cas d'annulation avant démarrage

(2) : Ce forfait fixé à 250€ correspond à la présence pendant deux heures d'un médecin (investigateur), d'une infirmière (IDE) et d'un technicien d'études cliniques (TEC). Il peut être valorisé jusqu'à 500€ selon le niveau d'exigence du protocole et la présence effective d'un nombre plus important de membres de l'équipe investigatrice.

(3) : Ce forfait se calcule une fois pour chaque patient inclus dans l'essai (et pour toute la durée de l'essai). A titre indicatif, le tarif horaire moyen sur un échantillon de 10 CHU (enquête réalisée début 2008) pour une heure de temps médical est de 66€

(4) : actes médicaux infirmiers : Ex : prélèvement (quelque soit le nombre de tubes) tarifé à 1,5 AMI (soit 4,5€)

(5) : temps paramédicaux non nomenclaturés : temps infirmiers (utilisation du tarif horaire en usage dans votre établissement pour l'emploi concerné. A titre indicatif, le tarif horaire moyen sur un échantillon de 10 CHU (enquête réalisée début 2008) est de 30,60 €/heure/IDE ; 28,20€/heure/TEC ; 31,05€/heure/technicien de laboratoire)

(6) : « Forfait d'hospitalisation » : Il s'agit des frais d'hébergement hôtelier (repas ; nettoyage et mise à disposition d'une chambre ; chauffage ; fluides ; services techniques ...), et du temps médical et infirmier de suivi forfaitisé. Il ne s'agit pas de la compensation des actes supplémentaires liés à la recherche pratiqués durant la journée et facturés à part.

Le forfait d'hospitalisation doit correspondre à l'occupation effective d'un lit/fauteuil (/hospitalisation de jour) par le patient, occupation nécessitée par le protocole de recherche. Cette occupation n'est pas systématique.

(7) : forfait pharmaceutique (mise en place et gestion) comprenant :

- mise en place de l'essai clinique en présence du pharmacien
- rédaction de procédures écrites et SAQ (assurance qualité)
- stockage adapté
- l'archivage des documents relatifs aux prestations pharmaceutiques de l'essai
- réception, approvisionnement standard (4/an)
- 4 visites de suivi standard par an (visite de monitoring) (1/trimestre)
- clôture administrative de l'essai.

La date initiale de démarrage du forfait (1^{ère} année) correspond à celle de la mise en place du protocole à la pharmacie.

SI LA DUREE DE L'ESSAI EST SUPERIEURE A UN AN, LE FORFAIT EST REPETE A HAUTEUR DE 200 € PAR ANNEE SUPPLEMENTAIRE ET COMPREND 2 VISITES DE MONITORING

L'ANNEE SUPPLEMENTAIRE EST COMPTEE A ECHEANCE DE LA DATE DE DEMARRAGE DE LA 1ERE ANNEE DE L'ESSAI

(8) : forfait dispensation (des produits dispensés dans l'essai) :

a) Ce forfait comprend :

- analyse et validation de l'ordonnance
- délivrance des unités thérapeutiques
- conseil au patient

- gestion des retours par patient, au fur et à mesure du déroulement des essais

b) Pour les ordonnances non renouvelables, sans délivrance fractionnée : 28€ (quel que soit le nombre de lignes de produits)

Pour les ordonnances renouvelables, avec ou sans délivrance fractionnée : 28€ pour la première ordonnance (quel que soit le nombre de lignes de produits)

En cas de modification importante de l'ordonnance (modification du protocole, cross-over, modification du traitement de fond prévu par le protocole) la nouvelle ordonnance sera facturée 28€

Remarque : EN CAS DE DEMANDE DE DISPENSATIONS AUX PATIENTS INCLUS, A LA FIN DE L'ESSAI LES PHARMACIENS ASSURERONT A TITRE GRACIEUX CETTE ACTIVITE SI CETTE DISPOSITION EST D'EMBLEE PREVUE DANS LE PROTOCOLE DE L'ESSAI.

LA DISPENSATION LA NUIT ET EN DEHORS DES HEURES OUVRABLES (8H30 – 18H30 OU EQUIVALENT) = + 50 % DU TARIF

(9) : Destruction :

Le forfait de 80€ s'applique à chaque campagne de destruction et donne lieu à un Certificat de destruction. Le nombre est à négocier avec le promoteur au démarrage de l'essai.

(10) : Reconstitution des produits à l'essai

S'APPLIQUE AUX PRODUITS EN ESSAI CLINIQUE N'AYANT PAS D'AMM DANS L'INDICATION ETUDIEE.

LA RECONSTITUTION EN ROUTINE D'UN PRODUIT EN ESSAI CLINIQUE GENERE DES CONTRAINTES SPECIFIQUES (AUTRES QUE CELLES DE LA RECONSTITUTION D'UN PRODUIT AVEC AMM) : **REDACTION D'UN MODE OPERATOIRE SPECIFIQUE**, GARDE DES FLACONS UTILISES, MODIFICATION DES CONDITIONS HABITUELLES DE RECONSTITUTION ; SOLVANTS DIFFERENTS ; STABILITE SOUVENT COURTE, TRAÇABILITE SPECIFIQUE DES LOTS, NECESSITE D'UTILISER PAR EXEMPLE UNE HOTTE DIFFERENTE ET DE NE PAS RECONSTITUER EN MEME TEMPS PRODUITS AMM ET PRODUITS EN ESSAI CLINIQUE ...

CES PRESTATIONS SONT FACTUREES AU FORFAIT PAR RECONSTITUTION/PREPARATION DE :

- 15 €

- 50 € SI ENVIRONNEMENT PROTEGE : SALLE BLANCHE, ISOLATEUR, HOTTES. LES MATERIELS NECESSAIRES A LA PREPARATION ET A L'ADMINISTRATION SONT INCLUS SAUF DISPOSITIFS MEDICAUX SPECIFIQUES.

(11) : conditions particulières de conservation et de stockage prévues dans le protocole du promoteur (Items non cumulables)

- . CONSERVATION A TEMPERATURE CONTROLEE ET DOCUMENTATION DE TEMPERATURE DE CONSERVATION
- . COLIS TRES VOLUMINEUX (**PALETTES**)
- . IMMOBILISATION OU STOCKAGE DES COLIS AU-DELA DU TEMPS DE L'ESSAI (CONSERVATION > 6 MOIS APRES)
- . CONDITIONS DE DETENTION PARTICULIERE (COFFRE)

Forfait de 50 € pour la totalité de l'essai

(12) : ré-étiquetage

- Forfait avec tranche selon le nombre d'unités thérapeutiques

< 10 unités : 15 €

10 à 50 unités : 25 €

> 50 unités : 50 €

- Pas de surcoût si ce ré-étiquetage est fait par un ARC du promoteur industriel sous contrôle de la pharmacie

(13) : visite supplémentaire de suivi (monitoring) : 15 € par visite

(14) : réception/livraison supplémentaire : 10 €

(14 bis) : Actes par IVRS ou @VRS: 10 €

(15) : traçabilité spécifique pour MDS et Dispositifs médicaux stériles (un seul forfait à 70 € pour la totalité de l'essai)

(16) : audits : interne simple par le promoteur : 100 € par audit

(17) : autres prestations : frais réels

- temps passé facturé sur la base d'un tarif de pharmacien praticien hospitalier
- déplacement et indemnité selon le tarif de l'établissement à négocier au démarrage de l'essai

Sur les prestations en frais réels, facturation des produits à leur coût réel + 15€/ligne de commande

(18) : frais spécifiques (hors pharmacie) liés au protocole, dont :

- des frais de logistique : appels téléphoniques longs et fréquents (ex : appel hebdomadaire à partir de l'hôpital > 10 minutes : forfait) ; photocopies en nombre : prévision d'une somme forfaitaire négociée lors de la mise en place
- l'archivage des documents relatifs à l'étude (hors documents pharmaceutiques): la responsabilité de la conservation de l'ensemble des documents relatifs à la réalisation de l'étude dans son centre relève de l'investigateur (documents sources ; documentation). Ces documents sont susceptibles d'être réclamés et consultés lors d'un audit. Leur conservation peut être confiée à l'établissement hospitalier auquel il appartient pendant la durée prescrite, sous réserve d'une compensation de ces frais de conservation. L'établissement hospitalier devra être en mesure de garantir le respect des directives des bonnes pratiques cliniques dont notamment la conservation de l'ensemble de ces documents dans un lieu salubre, fermé. L'inventaire de ces documents est de la responsabilité de l'investigateur. Le forfait archivage, calculé par chaque établissement, correspond au coût de conservation du nombre moyen de mètres linéaires d'un échantillon d'études cliniques à promotion industrielle.

A noter : le stockage et la conservation de prélèvements biologiques ou tissulaires au-delà de la clôture de l'essai font l'objet d'une convention particulière.

Annexe

Tarifs horaires des personnels hospitaliers pouvant être impliqués dans la mise en place et la réalisation des essais cliniques industriels

Type de personnel	Tarif horaire
IDE	30,60€
Technicien de labo.	31,05€
TEC	28,20€
ARC	31,00€
PH	66,00€

Ces tarifs ont été établis suite à une enquête réalisée auprès de 10 CHU³¹ (nov07/jan08)

³¹ AP-HP ; AP-HM ; HCL; Tours; Toulouse; Nice; Bordeaux.

Annexe 3 : Documents sources utilisés pour la comptabilité des surcoûts hospitaliers

Items	Documents sources
Les frais fixes	Convention financière
Actes nomenclaturés	Courriers médicaux Résultats biologiques et hématologiques
Actes hors nomenclatures	NA
Scanner	Compte rendu d'imagerie
IRM	NA
Scintigraphie	NA
Temps paramédicaux non nomenclaturés	Convention financière Résultats biologiques
Forfaits d'hébergement	Les entrées et sorties du patient dans le service
Date de mise en place de l'essai	Tableau excel de recensement des essais cliniques (document interne à la PUI)
Date de clôture de l'essai	Courrier de clôture de l'essai clinique envoyé par le promoteur
Le nombre de patients inclus	Ordonnances nominatives et le courrier de clôture de l'essai
Le nombre de visites de suivi supplémentaires	Fiche de suivi de l'essai clinique (document interne à la PUI)
Le nombre de réceptions/livraisons supplémentaires	Les accusés-réceptions et les fiches de stock
Le type de dispensation	Fiche « mode de dispensation » (document interne à la PUI)
Le nombre de dispensations	Ordonnances nominatives et les fiches de stock
Destruction des produits	Certificat de destruction
Nombre de reconstitutions	Fiches de fabrication et ordonnances nominatives
Reconstitution stérile	Protocole
Nombre de ré-étiquetages	Courrier du promoteur
La comptabilité de stupéfiant	Courrier du promoteur
La traçabilité spécifique	Protocole
Condition particulière de stockage	Protocole
Nombre d'attributions de traitement	Ordonnances nominatives
Nombre d'audits	Rapport d'audit
Autre	Convention financière

Annexe 4 : Fiche de recueil pour l'évaluation des surcoûts pharmaceutiques

Fiche de recueil pour l'évaluation des surcoûts pharmaceutiques

Nom du protocole					
Début de l'essai					
Fin de l'essai					
Nombre de patients inclus				Commentaires	
Nombre de visites de monitoring	Année 1	Année 2	Année 3		
Nombre de réceptions / livraisons	Année 1	Année 2	Année 3		
Nombre de dispensations	Nominative		Globale		
Destruction	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non				
Nombre de reconstitutions					
Reconstitution stérile	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non				
Nombre de ré-étiquetages					
Comptabilité des stupéfiants	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non				
Traçabilité	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non				
Conservation particulière	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non				
Attribution d'un traitement	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non				
Nombre d'audits					
Autre					

Annexe 5 : Détails des surcoûts hospitaliers calculés pour les essais cliniques à promotion industrielle clôturés dans le Centre Hospitalier du Mans en 2008

Code protocole		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	TOTAL
Frais Fixes		305,00 €	613,00 € ³²	305,00 €	385,00 €	305,00 €	305,00 €	228,67 €	305,00 €	305,00 €	305,00 €	305,00 €	3 666,67 €
Actes nomenclaturés	Consultation	NA	10	NA	NA	19	5	NA	9	11	NA	10	
	Prix d'une consultation	NA	23,00 €	NA	NA	25,00 €	25,00 €	NA	23,00 €	23,00 €	NA	23,00 €	
	Surcoûts liés aux consultations	NA	230,00 €	NA	NA	475,00 €	125,00 €	NA	207,00 €	253,00 €	NA	230,00 €	1 520,00 €
	Temps médical pour information	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	NA	NA	
	Prix unitaire du temps médical pour information	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	23,00 €	NA	NA	
	Surcoûts liés au temps médical pour information	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	46,00 €	NA	NA	46,00 €
	ECG	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	21	NA	NA	NA	
	Prix d'un ECG	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	13,07 €	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux ECG	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	273,00 €	NA	NA	NA	273,00 €
	Prélèvements pour l'étude de la pharmacocinétique	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	
	Prix d'un prélèvement pour l'étude de la pharmacocinétique	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	15,00 €	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux prélèvements pour l'étude de la pharmacocinétique	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	15,00 €	NA	NA	NA	15,00 €

³² Ce forfait inclus le forfait fixe administratif de la mise en place de l'essai (385 €) ainsi que son renouvellement annuel de 76 €.

Code protocole		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	TOTAL
	Hématologie	NA	5	NA	NA	NA	NA	NA	24	NA	NA	NA	
	Prix d'un bilan hématologique	NA	2,90 €	NA	NA	NA	NA	NA	10,00 €	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux bilans hématologiques	NA	14,50 €	NA	NA	NA	NA	NA	240,00 €	NA	NA	NA	254,50 €
	Biochimie	19	NA	NA	NA	NA	NA	NA	24	NA	NA	NA	
	Prix d'un bilan biologique	16,20 €	NA	NA	NA	NA	NA	NA	60,00 €	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux bilans biologiques	307,80 €	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1 440,00 €	NA	NA	NA	1 747,80 €
	Analyse d'urine	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	12	NA	NA	NA	
	Prix d'une analyse d'urine	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3,00 €	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux analyses d'urines	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	36,00 €	NA	NA	NA	36,00 €
	Test de grossesse	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA	
	Prix d'un test de grossesse	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	13,50 €	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux tests de grossesse	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,00 €	NA	NA	NA	0,00 €
	Anapathologie	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA	
	Prix d'une analyse anapathologique	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3,00 €	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux analyses anapathologiques	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,00 €	NA	NA	NA	0,00 €
Actes hors nomenclatures	Actes hors nomenclatures	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	Prix unitaire d'un acte hors nomenclature	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux actes non nomenclaturés	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,00 €
Scanner	Scanner	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	37	NA	NA	NA	
	Prix d'un scanner	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	230,00 €	NA	NA	NA	

Code protocole		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	TOTAL
	Surcoûts liés aux scanners	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8 510,00 €	NA	NA	NA	8 510,00 €
IRM	IRM	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	Prix d'une IRM	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux IRM	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,00 €
Scintigraphie	Scintigraphie	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	Prix d'une scintigraphie	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux scintigraphies	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,00 €
Temps paramédicaux non nomenclaturés	Temps infirmier (en heures)	NA	NA	NA	NA	11	15	NA	27	10	NA	NA	
	Prix d'une heure infirmier	NA	NA	NA	NA	30,00 €	30,00 €	NA	30,00 €	30,49 €	NA	NA	
	Surcoûts liés au temps infirmier	NA	NA	NA	NA	330,00 €	450,00 €	NA	810,00 €	304,90 €	NA	NA	1 894,90 €
	Nombre d'actes infirmiers	NA	NA	NA	NA	NA	NA	644	NA	NA	NA	NA	
	Prix d'un acte infirmier	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2,51 €	NA	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux actes infirmiers	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1 616,44 €	NA	NA	NA	NA	1 616,44 €
Forfait d'hébergement par journée de 24 heures	Forfait d'hébergement par journée de 24 heures	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	5	NA	NA	NA	
	Prix d'un hébergement de 24 heures	NA	NA	NA	NA	152,00 €	NA	NA	152,00 €	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux hébergements de 24 heures	NA	NA	NA	NA	0,00 €	NA	NA	760,00 €	NA	NA	NA	760,00 €
Forfait d'hébergement < 24 heures	Forfait d'hébergement < 24 heures	NA	NA	NA	NA	14	NA	NA	37	NA	NA	NA	

Code protocole		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	TOTAL
	Prix d'un hébergement < 24 heures	NA	NA	NA	NA	76,00 €	NA	NA	76,00 €	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux hébergements < 24 heures	NA	NA	NA	NA	1 064,00 €	NA	NA	2 812,00 €	NA	NA	NA	3 876,00 €
Autre (hors pharmacie)	Secrétariat (duplicata CD)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	37	NA	NA	NA	
	Prix d'un duplicata CD	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8,00 €	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés au secrétariat	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	296,00 €	NA	NA	NA	296,00 €
	Forfait laboratoire	NA	NA	NA	NA	NA	230,00 €	NA	NA	NA	NA	NA	230,00 €
	Préparation des prélèvements	NA	NA	NA	NA	NA	5	NA	NA	NA	NA	NA	
	Prix d'une préparation des prélèvements	NA	NA	NA	NA	NA	30,00 €	NA	NA	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux préparations des prélèvements	NA	NA	NA	NA	NA	150,00 €	NA	NA	NA	NA	NA	150,00 €
PHARMACIE	Date de mise en place	03/05/2007	10/09/2003	12/01/2006	22/05/2003	04/07/2007	16/09/2008	01/12/1995	10/01/2006	16/02/2006	28/01/2008	18/04/2006	
	Date de clôture	17/03/2008	09/04/2008	28/01/2008	10/01/2008	13/11/2008	13/11/2008	30/07/2008	28/10/2008	23/09/2008	04/12/2008	08/12/2008	
	Durée de l'étude	1	5	3	5	2	1	13	3	3	1	3	
	Forfait pharmaceutique	230 €	NA	530 €	NA	380 €	230 €	NA	530 €	530 €	230 €	305 €	2 965,00 €
	Nombre de patients inclus	19	3	0	0	1	1	32	9	2	0	4	
	Nombre de visites supplémentaires de monitoring	1	NA	0	NA	3	1	NA	0	0	0	1	
	Surcoûts liés aux visites de suivi supplémentaires	15 €	NA	0 €	NA	45 €	15 €	NA	0 €	0 €	0 €	15 €	90,00 €

Code protocole		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	TOTAL
	Nombre de réceptions/ livraisons supplémentaires	0	NA	0	NA	0	0	NA	18	0	0	0	
	Surcoûts liés aux réceptions/ livraisons supplémentaires	0 €	NA	0 €	NA	0 €	0 €	NA	270 €	0 €	0 €	0 €	270,00 €
	Type de dispensation	globale	NA	globale	NA	nominative	nominative	NA	nominative	nominative	globale	nominative	
	Nombre de dispensations	3	NA	1	NA	8	4	NA	36	7	1	10	
	Surcoûts liés à la dispensation	45 €	NA	15 €	NA	120 €	60 €	NA	900 €	105 €	15 €	150 €	1 410,00 €
	Destruction	non	NA	oui	NA	non	non	NA	oui	non	non	non	
	Surcoûts liés à la destruction	0 €	NA	80 €	NA	0 €	0 €	NA	80 €	0 €	0 €	0 €	160,00 €
	Nombre de reconstitutions	0	NA	0	NA	0	0	NA	0	0	0	0	
	Reconstitution stérile	non	NA	non	NA	non	non	NA	non	non	non	non	
	Surcoûts liés à la reconstitution	0 €	NA	0 €	NA	0 €	0 €	NA	0 €	0 €	0 €	0 €	0,00 €
	Nombre de ré-étiquetages	0	NA	0	NA	0	0	NA	0	0	0	0	
	Surcoûts liés aux ré-étiquetages	0 €	NA	0 €	NA	0 €	0 €	NA	0 €	0 €	0 €	0 €	0,00 €
	Comptabilité stupéfiant	non	NA	non	NA	non	non	NA	non	non	non	non	
	Surcoûts liés à la comptabilité stupéfiant	0 €	NA	0 €	NA	0 €	0 €	NA	0 €	0 €	0 €	0 €	0,00 €
	Traçabilité (MDS et DMI)	non	NA	non	NA	non	non	NA	non	non	non	non	
	Surcoûts liés à la traçabilité	0 €	NA	0 €	NA	0 €	0 €	NA	0 €	0 €	0 €	0 €	0,00 €
Conservation particulière	non	NA	non	NA	non	non	NA	non	oui	non	oui		

Code protocole		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	TOTAL
	Surcoûts liés à la conservation	0 €	NA	0 €	NA	0 €	0 €	NA	0 €	50 €	0 €	50 €	100,00 €
	Nombre d'attributions d'un traitement	non	NA	non	NA	non	non	NA	non	non	non	non	
	Surcoûts liés à l'attribution d'un traitement	0 €	NA	0 €	NA	0 €	0 €	NA	0 €	0 €	0 €	0 €	0,00 €
	Nombre d'audits promoteur	0	NA	0	NA	0	0	NA	0	0	0	0	
	Surcoûts liés aux audits	0 €	NA	0 €	NA	0 €	0 €	NA	0 €	0 €	0 €	0 €	0,00 €
	Autre (pharmacie)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
TOTAL		902,80 €	857,50 €	930,00 €	385,00 €	2 719,00 €	1 565,00 €	1 845,11 €	17 484,00 €	1 593,90 €	550,00 €	1 055,00 €	29 887,31 €

Annexe 6 : Détails des surcoûts hospitaliers facturés pour les essais cliniques à promotion industrielle clôturés dans le Centre Hospitalier du Mans en 2008

Code protocole		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	TOTAL
Frais Fixes		305,00 €	613,00 € ³³	305,00 €	385,00 €	305,00 €	305,00 €	228,67 €	305,00 €	305,00 €	305,00 €	305,00 €	3 666,67 €
Actes nomenclaturés	Consultation	NA	24	NA	NA	11	15	NA	47	12	NA	9	
	Prix d'une consultation	NA	23,00 €	NA	NA	25,00 €	25,00 €	NA	23,00 €	23,00 €	NA	23,00 €	
	Surcoûts liés aux consultations	NA	552,00 €	NA	NA	275,00 €	375,00 €	NA	1 081,00 €	276,00 €	NA	207,00 €	2 766,00 €
	Temps médical pour information	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	NA	NA	
	Prix unitaire du temps médical pour information	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	23,00 €	NA	NA	
	Surcoûts liés au temps médical pour information	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	46,00 €	NA	NA	46,00 €
	ECG	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	15	NA	NA	NA	
	Prix d'un ECG	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	13,07 €	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux ECG	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	196,05 €	NA	NA	NA	196,05 €
	Prélèvements pour l'étude de la pharmacocinétique	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	24	NA	NA	NA	
	Prix d'un prélèvement pour l'étude de la pharmacocinétique	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	15,00 €	NA	NA	NA	

³³ Ce forfait inclus le forfait fixe administratif de la mise en place de l'essai (385 €) ainsi que son renouvellement annuel de 76 €.

Code protocole		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	TOTAL
	Surcoûts liés aux prélèvements pour l'étude de la pharmacocinétique	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	360,00 €	NA	NA	NA	360,00 €
	Hématologie	NA	5	NA	NA	NA	NA	NA	7	NA	NA	NA	
	Prix d'un bilan hématologique	NA	2,90 €	NA	NA	NA	NA	NA	10,00 €	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux bilans hématologiques	NA	14,50 €	NA	NA	NA	NA	NA	70,00 €	NA	NA	NA	84,50 €
	Biochimie	38	NA	NA	NA	NA	NA	NA	7	NA	NA	NA	
	Prix d'un bilan biologique	16,20 €	NA	NA	NA	NA	NA	NA	60,00 €	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux bilans biologiques	615,60 €	NA	NA	NA	NA	NA	NA	420,00 €	NA	NA	NA	1 035,60 €
	Analyse d'urine	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	12	NA	NA	NA	
	Prix d'une analyse d'urine	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3,00 €	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux analyses d'urines	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	36,00 €	NA	NA	NA	36,00 €
	Test de grossesse	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	
	Prix d'un test de grossesse	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	13,50 €	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux tests de grossesse	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	13,50 €	NA	NA	NA	13,50 €
	Anapathologie	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9	NA	NA	NA	
	Prix d'une analyse anapathologique	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3,00 €	NA	NA	NA	
Surcoûts liés aux analyses anapathologiques	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	27,00 €	NA	NA	NA	27,00 €	
Actes hors nomenclatures	Actes hors nomenclatures	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	Prix unitaire d'un acte hors nomenclature	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

Code protocole		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	TOTAL
	Surcoûts liés aux actes non nomenclaturés	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,00 €
Scanner	Scanner	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	22	NA	NA	NA	
	Prix d'un scanner	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	230,00 €	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux scanners	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5 060,00 €	NA	NA	NA	5 060,00 €
IRM	IRM	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	Prix d'une IRM	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux IRM	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,00 €
Scintigraphie	Scintigraphie	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	Prix d'une scintigraphie	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux scintigraphies	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,00 €
Temps paramédicaux non nomenclaturés	Temps infirmier (en heures)	NA	NA	NA	NA	11	15	NA	27	10	NA	NA	
	Prix d'une heure infirmier	NA	NA	NA	NA	30,00 €	30,00 €	NA	30,00 €	30,49 €	NA	NA	
	Surcoûts liés au temps infirmier	NA	NA	NA	NA	330,00 €	450,00 €	NA	810,00 €	304,90 €	NA	NA	1 894,90 €
	Nombre d'actes infirmiers	NA	NA	NA	NA	NA	NA	240	NA	NA	NA	NA	
	Prix d'un acte infirmier	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2,51 €	NA	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux actes infirmiers	NA	NA	NA	NA	NA	NA	602,40 €	NA	NA	NA	NA	602,40 €
Forfait d'hébergement par journée de 24 heures	Forfait d'hébergement par journée de 24 heures	NA	NA	NA	NA	4	NA	NA	0	NA	NA	NA	
	Prix d'un hébergement de 24 heures	NA	NA	NA	NA	152,00 €	NA	NA	152,00 €	NA	NA	NA	

Code protocole		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	TOTAL
	Surcoûts liés aux hébergements de 24 heures	NA	NA	NA	NA	608,00 €	NA	NA	0,00 €	NA	NA	NA	608,00 €
Forfait d'hébergement < 24 heures	Forfait d'hébergement < 24 heures	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	27	NA	NA	NA	
	Prix d'un hébergement < 24 heures	NA	NA	NA	NA	76,00 €	NA	NA	76,00 €	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux hébergements < 24 heures	NA	NA	NA	NA	0,00 €	NA	NA	2 052,00 €	NA	NA	NA	2 052,00 €
Autre (hors pharmacie)	Secrétariat (duplicata CD)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	46	NA	NA	NA	
	Prix d'un duplicata CD	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8,00 €	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés au secrétariat	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	368,00 €	NA	NA	NA	368,00 €
	Forfait laboratoire	NA	NA	NA	NA	NA	230,00 €	NA	NA	NA	NA	NA	230,00 €
	Préparation des prélèvements	NA	NA	NA	NA	NA	15	NA	NA	NA	NA	NA	
	Prix d'une préparation des prélèvements	NA	NA	NA	NA	NA	30,00 €	NA	NA	NA	NA	NA	
	Surcoûts liés aux préparations des prélèvements	NA	NA	NA	NA	NA	450,00 €	NA	NA	NA	NA	NA	450,00 €
PHARMACIE	Date de mise en place	03/05/2007	10/09/2003	12/01/2006	22/05/2003	04/07/2007	16/09/2008	01/12/1995	10/01/2006	16/02/2006	28/01/2008	18/04/2006	
	Date de clôture	17/03/2008	09/04/2008	28/01/2008	10/01/2008	13/11/2008	13/11/2008	30/07/2008	28/10/2008	23/09/2008	04/12/2008	08/12/2008	
	Durée de l'étude	1	5	3	5	2	1	13	3	3	1	3	
	Forfait pharmaceutique	230 €	NA	230 €	NA	230 €	230 €	NA	380 €	230 €	230 €	230 €	1 990,00 €
	Nombre de patients inclus	19	3	0	0	1	1	32	9	2	0	4	

Code protocole	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	TOTAL
Nombre de visites supplémentaires de monitoring	0	NA	0	NA	0	0	NA	0	0	0	0	
Surcoûts liés aux visites de suivi supplémentaires	0 €	NA	0 €	NA	0 €	0 €	NA	0 €	0 €	0 €	0 €	0,00 €
Nombre de réceptions/ livraisons supplémentaires	0	NA	0	NA	7	0	NA	0	0	0	1	
Surcoûts liés aux réceptions/ livraisons supplémentaires	0 €	NA	0 €	NA	105 €	0 €	NA	0 €	0 €	0 €	15 €	120,00 €
Type de dispensation	globale	NA	globale	NA	nominative	nominative	NA	nominative	nominative	globale	nominative	
Nombre de dispensations	0	NA	0	NA	18	4	NA	9	7	0	3	
Surcoûts liés à la dispensation	0 €	NA	0 €	NA	270 €	60 €	NA	900 €	105 €	0 €	45 €	1 380,00 €
Destruction	non	NA	non	NA	non	non	NA	non	non	non	non	
Surcoûts liés à la destruction	0 €	NA	0 €	NA	0 €	0 €	NA	0 €	0 €	0 €	0 €	0,00 €
Nombre de reconstitutions	0	NA	0	NA	0	0	NA	0	0	0	0	
Reconstitution stérile	non	NA	non	NA	non	non	NA	non	non	non	non	
Surcoûts liés à la reconstitution	0 €	NA	0 €	NA	0 €	0 €	NA	0 €	0 €	0 €	0 €	0,00 €
Nombre de ré-étiquetages	0	NA	0	NA	0	0	NA	0	0	0	0	
Surcoûts liés aux ré-étiquetages	0 €	NA	0 €	NA	0 €	0 €	NA	0 €	0 €	0 €	0 €	0,00 €
Comptabilité stupéfiant	non	NA	non	NA	non	non	NA	non	non	non	non	
Surcoûts liés à la comptabilité stupéfiant	0 €	NA	0 €	NA	0 €	0 €	NA	0 €	0 €	0 €	0 €	0,00 €

Code protocole		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	TOTAL
	Traçabilité (MDS et DMI)	non	NA	non	NA	non	non	NA	non	non	non	non	
	Surcoûts liés à la traçabilité	0 €	NA	0 €	NA	0 €	0 €	NA	0 €	0 €	0 €	0 €	0,00 €
	Conservation particulière	non	NA	non	NA	non	non	NA	non	oui	non	oui	
	Surcoûts liés à la conservation	0 €	NA	0 €	NA	0 €	0 €	NA	0 €	50 €	0 €	50 €	100,00 €
	Nombre d'attributions d'un traitement	non	NA	non	NA	non	non	NA	non	non	non	non	
	Surcoûts liés à l'attribution d'un traitement	0 €	NA	0 €	NA	0 €	0 €	NA	0 €	0 €	0 €	0 €	0,00 €
	Nombre d'audits promoteur	0	NA	0	NA	0	0	NA	0	0	0	0	
	Surcoûts liés aux audits	0 €	NA	0 €	NA	0 €	0 €	NA	0 €	0 €	0 €	0 €	0,00 €
	Autre (pharmacie)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
TOTAL		1 150,60 €	1 179,50 €	535,00 €	385,00 €	2 123,00 €	2 100,00 €	831,07 €	12 078,55 €	1 316,90 €	535,00 €	852,00 €	23 086,62 €

Bibliographie

Actualisation de la grille harmonisée de calcul des surcoûts hospitaliers générés par un essai clinique à promotion industrielle. *Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé*. [En ligne] 2008. [Citation : 17 Septembre 2009.] http://www.cengeps.fr/IMG/pdf/Annexe_3_actualisation_grille_calcul_des_surcoûts_hosp_juin_2008.pdf.

BINDER-FOUCARD, F. et VELTEN, M. *Economie de la santé*. Université Louis Pasteur, Faculté de Médecine. Strasbourg : s.n., 2007. pp. 1-38.

Centre hospitalier du Mans : rapport moral 2007 (2008).

Convention relative au protocole de recherche N° « N_CONVENTION » / « année ». *Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé*. [En ligne] 2008. [Citation : 17 Septembre 2009.] http://www.cengeps.fr/IMG/pdf/Convention_type_juin_2008_Annexe_1_.pdf.

Délégation Régionale à la Recherche Clinique et à l'Innovation. *Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse*. [En ligne] [Citation : 17 Septembre 2009.] <http://www.chu-toulouse.fr/-d-r-r-c-i-delegation-regionale-a->.

DELUZARCHE, Céline. Médicaments : peut-on encore innover? *Le journal du net*. [En ligne] Mai 2007. [Citation : 17 septembre 2009.] <http://www.journaldunet.com/science/biologie/dossiers/06/0604-medicaments/1.shtml>.

DIEBOLT, V. Recherche et innovation : les centres hospitaliers non universitaires et la recherche médicale. *La revue hospitalière de France*. 2003, Vol. 493, pp. 10-17.

EMANUEL, E. J., SCHNIPPER, L. E., KAMIN, D. Y., LEVINSON, J. et LICHTER, A. S. The Cost of Conducting Clinical Research. *Journal of Clinical Oncology*. 2003, Vol. 22, pp. 4145-4150.

Fédération Hospitalière de France. *Banque de données en santé publique*. [En ligne] [Citation : 17 Septembre 2009.] BANQUE DE DONNEES EN SANTE PUBLIQUE. Fédération Hospital <http://www.bdsp.ehesp.fr/Annuaire/Producteurs/FHF.asp>.

FILLON, A., FLET, L., GAUME, M. et THOMARE, P. Evaluation de l'impact financier de la mise en œuvre de la grille des surcoûts pharmaceutiques CHU/LEEM/FHF liés à la recherche clinique dans un CHU. *Association de la Pharmacie Hospitalière de l'Ouest*. [En ligne] 2006. [Citation : 17 Septembre 2009.] <http://www.apho.fr/posters/61/12.pdf>.

FUNCK-BRENTANO, C. Surcoûts hospitaliers et frais de personnels dans les essais cliniques. *La lettre du pharmacologue*. 2001, Vol. 15, pp. 118-120.

GIP CeNGEPS Qui sommes-nous ? *Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé*. [En ligne] [Citation : 17 Septembre 2009.] <http://www.cengeps.fr/>.

GIRARDEAU, Laurence. Bilan des études cliniques. Centre Hospitalier du Mans : s.n., 2009.

Glossaire - Nomenclature des actes NGAP. *Generation*. [En ligne] [Citation : 17 Septembre 2009.] <https://www.generation.fr/generation/pratique/lexique.htm#N>.

Grille de calcul harmonisée des surcoûts hospitaliers. *Association pour le Développement de l'Internet en Pharmacie*. [En ligne] 2004. [Citation : 17 Septembre 2009.] http://adiph.org/grepec/Texte_explicatif_grille_surcouts.pdf.

Informations concernant EudraCT, la base de données des essais cliniques de la Communauté européenne. *Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé*. [En ligne] 15 Avril 2004. [Citation : 17 Septembre 2009.] <http://www.afssaps.fr/Activites/Essais-cliniques/EC-Medicaments-et-produits-biologiques-Base-EudraCT/%28offset%29/8>.

KESSLER, L. A., WATERER, G. W., BARCA, R. et WUNDERINK, R. G. Pharmaceutical industry research and cost savings in community-acquired pneumonia. *The american journal of managed care*. 2002, Vol. 8, pp. 798-800.

Le Code de Nuremberg - 1947. *Fonds de la recherche en santé Québec*. [En ligne] 1947. [Citation : 17 09 2009.] http://www.frsq.gouv.qc.ca/fr/ethique/pdfs_ethique/nuremberg_f.pdf.

Les bonnes pratiques cliniques. *Legifrance.gouv.fr*. [En ligne] 24 Novembre 2006. [Citation : 17 Septembre 2009.] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000819256&dateTexte>.

Les membres du GIP. *Centre National de Gestion des Essais de Produits de Santé*. [En ligne] [Citation : 17 Septembre 2009.] <http://www.cengeps.fr/Les-membres-du-GIP>.

OOSTENBRINK, J. B., BUIJS-VAN DER WOUDE, T., VAN AGTHOVEN, M., KOOPMANSCHAP, M. A. et RUTTEN, F. F. Unit costs of inpatient hospital days. *Pharmacoeconomics*, Vol. 21, pp. 263-271.

Panorama de la santé 2009 - Résultats principaux pour la France. *Organisation de Coopération et de Développement Economiques*. [En ligne] 8 Décembre 2009. [Citation : 13 Mars 2010.] http://www.oecd.org/document/42/0,3343,fr_2649_33929_44221610_1_1_1_1,00.html.

RODDE, D. Comment évaluer les surcoûts dans un protocole de recherche clinique avec un promoteur industriel ? *La lettre du pharmacologue*. 2001, Vol. 15, pp. 120-121.

ROGERS, Susan D., LAMPASONA, Victor et CLYDE BUCHANAN, E. The financial impact of investigational drug services. *Topics in hospital pharmacy management*. 1994, Vol. 14, pp. 60-66.

Structures et missions du LEEM. *LEs Entreprises du Médicaments*. [En ligne] [Citation : 17 Septembre 2009.] <http://www.leem.org/medicament/structures-et-missions-du-leem-381.htm>.

WAGNER, J. L., ALBERTS, S. R., SLOAN, J. A., CHA, S., KILLIAN, J., O'CONNELL, M. J., VAN GREVENHOF, P., LINDMAN, J. et CHUTE, C.G. Incremental costs of enrolling cancer patients in clinical trials: a population-based study. *Journal of the national cancer institute*. 1999, Vol. 91, pp. 847-853.

WRIGHT, J. R., ROCHE, K., SMUCK, B., CORMIER, J., CECCHETTO, S., AKOW, M., PILATZKE, S., PRITCHARD, K. I. Estimating per patient funding for cancer clinical trials: an Ontario based survey. *Contemporary clinical trials*. 2005, Vol. 26, pp. 421-429.

Nom – Prénoms : RUAUD Sébastien Gaston

Titre de la thèse : Suivi des surcoûts hospitaliers des essais cliniques dans le Centre Hospitalier du Mans :
identification des éléments clés pour son amélioration.

Résumé de la thèse :

Les essais cliniques nécessitent la réalisation d'actes supplémentaires à la prise en charge classique d'une pathologie. Ces actes représentent des surcoûts pour le centre investigateur et font l'objet d'une négociation avec le promoteur sous forme d'une convention financière. Depuis juin 2004 ce calcul a été facilité et standardisé au niveau national par la mise en place d'une grille harmonisée de calcul des surcoûts hospitaliers établie entre les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU), Les Entreprises du Médicament (LEEM) et la Fédération Française Hospitalière de France (FFH). Les surcoûts sont calculés par patient inclus et estimés en fonction du nombre espéré de patients dans le centre. Cependant les modifications du protocole, les patients exclus en cours d'essai, les actes difficilement comptabilisables avant la clôture de l'essai, la fermeture anticipée de l'essai, les éventuels actes facultatifs répertoriés dans le protocole et les aléas observés lors du suivi des patients (examens non réalisés, report d'une injection, etc...) sont autant d'éléments susceptibles de modifier les surcoûts hospitaliers. L'évaluation des surcoûts des études industrielles clôturées en 2008 au Centre Hospitalier du Mans a pu mettre en évidence que 23% des frais n'étaient pas facturés. La nécessité de mettre en place un système de suivi des surcoûts semble donc essentiel.

MOTS CLES : SURCOUTS HOSPITALIERS, ESSAIS CLINIQUES, HOPITAL, GESTION FINANCIERE.

JURY

PRESIDENT : Mr Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS :

Mr Fabrice CLERFEUILLE, Maître de Conférences en Sciences de Gestion
Institut d'Economie et de Management de Nantes - IAE
Mme Catherine NAVEAU, pharmacien
194 Avenue Rubillard 72000 LE MANS

Adresse de l'auteur : 4 Square Jean Launois 85300 CHALLANS