



Université de Lille  
Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)  
Master Ingénierie de la Santé

**BOUREL Camille**

---

**LES SOURCES DE FINANCEMENT DE LA RECHERCHE  
CLINIQUE ACTUELLEMENT DISPONIBLE, PERMETTANT LE  
DEVELOPPEMENT DE NOUVEAUX ESSAIS.**

---

Sous la direction de Monsieur Julien DE JONCKHEERE

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES DE LA 2<sup>ème</sup> ANNEE DE MASTER**

Année universitaire 2020 – 2021

Master Ingénierie de la Santé – Parcours Healthcare Business et Recherche Clinique  
Option Recherche Clinique

Présenté et soutenu publiquement le 6 Juillet 2021, devant le jury composé de

Monsieur Régis LOGIER

Président du jury

Monsieur Julien DE JONCKHEERE

Directeur de mémoire

Madame Sara FRADE

3<sup>ème</sup> membre du jury

*Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé – ILIS  
42 rue Ambroise Paré  
59120 LOOS*

## Remerciements

---

A travers ce mémoire, je tiens à remercier l'ensemble des personnes ayant participé de près ou de loin à la réussite de ma dernière année de Master.

En premier lieu, je tiens à remercier Madame le Doyen Annabelle DERAM pour m'avoir donnée l'opportunité de réaliser ce Master au sein de la Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé. Je souhaite également remercier l'ensemble des équipes pédagogiques pour la transmission de leurs nombreuses connaissances.

Je souhaite également remercier Madame Sara FRADE de m'avoir donné l'opportunité de rejoindre le Pôle Promotion Interne dans la thématique des Technologies de Santé ; et notamment de m'avoir confié des projets et missions m'ayant permis de continuer à développer mes compétences.

De plus, je tiens tout particulièrement à remercier toute l'équipe de la thématique technologies de santé du Pôle Promotion Interne : Damia MEDDOUR, Éloïse DEWUITE, Apolline BRIATTE, Abdeljalil AKCHICH, Hervé TOUCOUROU et Céline CLAIRET pour l'ensemble des conseils qu'ils m'ont partagés ainsi que pour leur soutien au quotidien.

Je tiens à remercier également Florence NOSAL, Françoise LEAL et Pascal THYOT pour leur disponibilité et leurs explications quant au montage de projet au sein du CHU de Lille.

Enfin, je souhaite remercier mes amis et ma famille pour leur présence et leur soutien tout au long de ces 5 années d'études, et pour leurs encouragements lors de la rédaction de ce mémoire.

# Sommaire

---

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>3</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>4</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>4</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>5</b>
<b>Le cadre du développement des essais cliniques .....</b>	<b>6</b>
I. Des phases de développement précises en recherche clinique .....	7
II. Un cadre législatif et réglementaire stricte appliqué à la recherche clinique.....	9
III. Les acteurs de la recherche clinique.....	13
<b>Les différents postes de dépenses d'un essai clinique .....</b>	<b>17</b>
I. Présentation des études prises en exemple .....	18
II. De l'idée au projet de recherche : étude de la faisabilité.....	20
III. Soumission réglementaire : la préparation du dossier d'autorisation d'essai clinique. ....	22
IV. Activités de préparation au début de l'étude .....	27
V. Les dépenses liées à la phase active de l'étude.....	30
VI. Fermeture des centres et fin d'essai clinique.....	39
<b>Les sources de financement disponible pour les études de recherche clinique .....</b>	<b>43</b>
I. Les sources de financement privé .....	44
II. Les sources de financement public .....	47
III. Cas particulier du circuit de financement des projets au sein du CHU de Lille .....	59
<b>Conclusion.....</b>	<b>61</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>63</b>
<b>Table des matières.....</b>	<b>67</b>
<b>Table des annexes.....</b>	<b>69</b>

## Liste des abréviations

<b>Abréviation</b>	<b>Définition</b>
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
DM	Dispositif Médical
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMM	Association Médicale Mondiale
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
ICH	Conseil International d'Harmonisation
UE	Union Européenne
CPPRB	Comités consultatifs de Protection des Personnes en matière de Recherche Biomédicale
CPP	Comités de Protection des Personnes
CNIL	Commission Nationale de l'informatique et des libertés
RGPD	Règlement Général sur le Protection des Données
ARC	Attaché de Recherche clinique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CPP	Comité de Protection des Personnes
DPO	Délégué à la protection des données
EFS	Établissement Français du Sang
DRI	Direction de la Recherche et de l'Innovation
INDS	Institut National des Données de Santé
CERES	Comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé
DPO	Délégué à la Protection des Données
eCRF	Cahier d'observation électronique (electronic Case Report Form)
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
TEC	Technicien de Recherche Clinique
EIG	Évènement Indésirable Grave
SAP	Plan d'Analyse Statistique (Statistical Analysis Plan)
FRUP	Fondations Reconnues d'Utilité Publique
TRL	Niveau de Maturité Technologique (Technology Readiness Level)
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
PHRC	Programme Hospitalier de Recherche Clinique
INCa	Institut National du Cancer
CIR2C	Comité International de Recherche Clinique en Cancérologie
ANR	Agence Nationale de la Recherche
RHU	Recherche Hospitalo-Universitaire en santé
PRME	Programme de Recherche Médico-Économique
PREPS	Programme de Recherche sur la Performance du Système de soins
GIRCI	Groupements Interrégionaux de Recherche Clinique et d'Innovation
BPI	Budget Programme Innovation

## Liste des tableaux

---

Tableau 1 Montant des frais liés à l'expertise biostatistique et méthodologique. ....	21
Tableau 2 Type de numéro d'enregistrement de la recherche selon le protocole. ....	23
Tableau 3 Coût de la souscription à une assurance en responsabilité civile pour un essai clinique. ....	23
Tableau 4 Les différents types d'autorisation à obtenir selon le type de projet. ....	25
Tableau 5 Les démarches auprès de la CNIL à réaliser selon les spécificités des études A, B et C. ....	25
Tableau 6 forfait appliqué pour les frais de gestion liés à une étude clinique. ....	26
Tableau 7 Budget alloué au datamanagement pour les études A, B et C. ....	28
Tableau 8 Répartition du budget entre les acteurs de l'étude selon le design du protocole. ....	29
Tableau 9 Montant alloué pour le temps de travail lié à l'étude pour les techniciens de recherche clinique et les médecins des centres participants aux études. ....	31
Tableau 10 Coûts liés à la mise en place de l'étude, pour la totalité des centres. ....	32
Tableau 11 Budget alloué pour financer du personnel sur l'étude. ....	35
Tableau 12 Budget alloué aux déplacements dans le cadre de l'étude. ....	36
Tableau 13 Budget destiné aux personnels réalisant les missions de pharmacovigilance. ....	38
Tableau 14 Montant des forfaits pour l'archivage des données de l'étude. ....	40
Tableau 15 Frais permettant la valorisation des résultats de l'étude. ....	41
Tableau 16 Coût total d'es études de recherche clinique prises en exemple et coût par patient / observation pour chacune d'entre elles. ....	42

## Liste des figures

---

Figure 1 Schéma présentant les démarches réglementaires à réaliser selon la catégorie de l'étude clinique .	24
Figure 2 Schéma présentant le continuum de la recherche clinique .....	47
Figure 3 Modalités de financement des projets retenus à un PHRC national, inter-régional et en cancérologie [38]. ....	50
Figure 4 Évolution du montant alloué aux projets ayant reçu un financement par le programme hospitalier de recherche clinique national de 2012 à 2019 .....	51
Figure 5 Évolution du montant alloué aux projets ayant reçu un financement par le programme hospitalier de recherche clinique en cancérologie de 2012 à 2019. ....	52
Figure 6 Évolution du montant alloué aux projets ayant reçu un financement par le programme hospitalier de recherche clinique innovation de 2014 à 2019 .....	55
Figure 7 Évolution du montant alloué aux projets ayant reçu un financement par le programme hospitalier de recherche clinique innovation de 2012 à 2019 .....	56

## Introduction

---

Les problématiques de santé sont chaque année plus nombreuses et variées. Parce que la recherche clinique permet de faire progresser les connaissances scientifiques dans divers domaines, elle apparaît comme un moyen d'apporter des réponses à ces problématiques [1]

La France est un acteur important de la recherche clinique et se positionne au 4<sup>e</sup> rang européen en termes de nouveaux essais initiés [2]. Ainsi, pour l'année 2018-2019, 721 nouveaux essais cliniques ont vu le jour. On peut d'ailleurs remarquer que l'oncologie est l'un des sujets majeurs de la recherche puisque 46% des essais cliniques ont porté sur ce domaine sur cette même période.

De nombreux acteurs sont impliqués tout au long de la vie d'un essai clinique, depuis la conception du projet, en passant par la conduite de l'étude jusqu'à la publication des résultats. Pour assurer la bonne réalisation des essais cliniques, il est indispensable de fournir les ressources, humaines et matérielles, nécessaires à la réalisation du protocole. Ces ressources ont pour dénominateur commun de nécessiter un financement. Ainsi, obtenir des ressources financières en adéquation avec les ambitions du projet est l'un des enjeux majeurs en recherche clinique.

Ce mémoire a pour objet de présenter les sources de financement de la recherche clinique actuellement disponible et permettant le développement de nouveaux essais. Ainsi, le besoin croissant de développer de nouvelles thérapeutiques et donc de nouveaux essais cliniques nous amène à se poser la question suivante : **Compte tenu de l'importance du financement dans le développement des essais clinique, quels sont les fonds actuellement disponibles pour les porteurs de projets, publics et privés ?**

Afin de répondre à cette problématique, nous verrons dans un premier temps l'évolution de la réglementation des essais cliniques et les obligations financières qu'elle implique. Puis nous verrons grâce à l'exemple de 3 études les postes de dépenses tout au long de la réalisation d'une étude clinique. Enfin, nous verrons quelles sont les sources de financement privés et publics disponibles, leurs spécificités et les montants dédiés, puis nous verrons l'accompagnement proposé aux porteurs de projet sur la question du financement, au sein d'un Centre Hospitalier Universitaire (CHU).

# ***PARTIE 1***

## *Le cadre du développement des essais cliniques*

---

La réglementation encadrant les essais cliniques a évolué de manière importante ces dernières décennies. Ce cadre de plus en plus strict a induit de profonds bouleversements dans le développement et la conduite des essais cliniques.

En France, les essais cliniques réalisés doivent répondre à la fois aux exigences des réglementations internationales, mais également aux réglementations françaises. Bien qu'elles soient complémentaires et permettent de garantir le plus haut niveau de sécurité pour les personnes se prêtant à la recherche et permettent d'aboutir à une qualité croissante des essais et des résultats obtenus, cela entraîne une complexification de la mise en œuvre d'essais clinique.

Dans cette première partie, nous verrons l'évolution de la réglementation internationale, européenne et française mais également les contraintes financières qu'elles peuvent apporter à la réalisation d'un essai.

## I. Des phases de développement précises en recherche clinique

Le développement d'un nouveau médicament commence dans un premier temps par la recherche fondamentale<sup>1</sup>. La recherche fondamentale permet notamment de mettre en évidence des molécules ayant un potentiel intérêt thérapeutique [3].

Puis, les essais pré-clinique sont conduits et permettent l'étude des caractéristiques pharmacologiques, pharmacocinétique et toxicologiques de la molécule. Cette étape nécessite l'utilisation de modèles expérimentaux *in vitro* (culture de cellules et tissus) et/ou *in vivo* (chez l'animal) [3]. Bien que les essais pré-clinique permettent d'obtenir de nombreuses informations, ils ne peuvent remplacer les données obtenues chez l'Homme, c'est pourquoi la réalisation d'essais cliniques reste indispensable à la commercialisation d'un traitement.

Les essais cliniques ont ainsi pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'un traitement, d'une méthode diagnostique ou d'un dispositif médical (DM) sur des volontaires sains ou malades [3].

Les essais cliniques sont composés de quatre phases distinctes.

- Les essais de phase I permettent l'évaluation de la toxicité et du devenir dans l'organisme du produit à l'étude. Ils impliquent un petit nombre de volontaires sains ou malades<sup>2</sup> [4, 5].
- Puis, les essais de phase II ont pour objectif d'évaluer l'efficacité du produit et de déterminer la posologie la plus adaptée. Elle est réalisée sur un petit groupe homogène de patients malades [4, 5]
- Enfin, les essais de phase III permettent d'évaluer l'efficacité du produit (selon le traitement de référence ou un placebo) et impliquent un nombre très important de malades [4, 5].

Lorsque les études de phase III sont terminées, le projet peut alors être soumis aux autorités réglementaires. En se basant sur les études réalisées et les résultats obtenus, elles peuvent donner, ou non, l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). En 2019, 1016 AMM et

---

<sup>1</sup> La recherche fondamentale est une recherche exploratoire qui consiste en la production de savoir et la compréhension de phénomènes naturels [3].

<sup>2</sup> Seulement dans le cas du développement de médicaments anticancéreux, les essais seront réalisés sur des patients volontaires.

enregistrements ont été délivrés en France [6]. Cependant, la surveillance des médicaments ne s'arrête pas une fois l'AMM obtenue.

- Les essais de phase IV permettent ainsi de suivre l'utilisation du produit au long terme et sa tolérance dans les conditions réelles d'utilisation en population générale.

## II. Un cadre législatif et réglementaire stricte appliqué à la recherche clinique

Le cadre législatif autour des essais cliniques s'est développé au fil des années, souvent à la suite de grands scandales sanitaires, devenant ainsi de plus en plus stricte.

On distingue la réglementation internationale, de la réglementation européenne, de la réglementation française. Cependant, ces lois participent à l'atteinte d'objectifs communs : assurer la sécurité des volontaires, la positivité de la balance bénéfice risque et la qualité des essais cliniques.

### A. La législation internationale et européenne

- **Le procès de Nuremberg**

Tout commence à la suite du procès de Nuremberg, à l'issue de la seconde guerre mondiale, pendant lequel les juges prennent conscience du vide juridique dans le domaine des expérimentations menées sur l'homme. Ils établissent alors le code de Nuremberg (en 1947) qui se compose d'une liste de 10 critères répondants aux notions morales, éthiques et légales fondamentales à respecter pour la conduite de toute expérimentation humaine [7, 8].

- **La déclaration d'Helsinki**

Puis, l'association médicale mondiale (AMM) rédige la Déclaration d'Helsinki en 1964, ce document officiel pose les principes éthiques applicables à la recherche clinique impliquant des êtres humains ; comprenant aussi la recherche sur du matériel biologique humain et sur des données identifiables [9]. Elle instaure la notion de recherche thérapeutique et non thérapeutique ainsi que les comités d'éthique. Révisée 9 fois depuis sa parution initiale, elle reste un texte de référence encore aujourd'hui.

- **La déclaration de Manille**

C'est ensuite en 1981, que l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et le Conseil des organisations internationales des sciences médicales rédigent conjointement la Déclaration de Manille. Tout en reprenant les principes fondamentaux de la Déclaration d'Helsinki, elle en approfondie notamment les aspects relatifs à la protection des populations vulnérables

telles que les enfants, les femmes enceintes ou mère allaitantes, ou encore les personnes ayant des déficiences ou maladies mentales.

- **Les bonnes pratiques cliniques**

A l'échelle internationale, les bonnes pratiques cliniques (BPC), éditées par le Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH), sont également des normes éthiques et scientifiques de référence. Portant sur la conception, la réalisation, l'enregistrement et les résultats des essais impliquant la personne humaine [10], elles s'appliquent de façon globale au déroulement d'un essai clinique.

Reprenant également les principes de la déclaration d'Helsinki, elles ont permis d'aboutir à une norme unifiée pour l'Union européenne (UE), le Japon et les États-Unis, le Canada et la Suisse ; afin de faciliter l'acceptation mutuelle des données cliniques par les autorités réglementaires de ces juridictions [10].

Les BPC permettent également d'assurer le respect des droits, de la sécurité et du bien-être des sujets participant à l'étude et d'assurer la fiabilité des résultats obtenus.

Ces normes ont été élaborées en prenant en compte les bonnes pratiques cliniques en place au sein de l'Union européenne, du Japon et des États-Unis, ainsi que de celles de l'Australie, du Canada, des pays nordiques et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [10].

Les BPC ont été actualisées à plusieurs reprises et comportent également différents volets afin de couvrir l'ensemble des champs de la recherche clinique. On retrouve par exemple les bonnes pratiques portant sur les principes statistiques ou sur la gestion des données de sécurité clinique.

Ce guide doit donc être suivi pour toute production de données d'essais cliniques destinées à être soumises aux autorités réglementaires.

- **La directive européenne 2001/20/CE**

Enfin, à l'échelle européenne, la Directive Européenne 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 Avril 2001 a permis d'harmoniser les pratiques et les règles en matière de sécurité et de vigilance des essais thérapeutiques (via les portails EudraCT et Eudravigilance) entre les différents états membres en donnant un cadre légal au niveau européen de la recherche clinique.

- **Le règlement n°536/2014 du Parlement Européen**

Cette Directive Européenne 2001/20/CE sera prochainement abrogée par le Règlement n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain. Ce règlement a pour objectif de simplifier et d'accélérer les démarches administratives et également d'augmenter la transparence des essais autorisés [11], il est toujours en cours de mis en place à ce jour.

## B. La législation française

- **La loi Huriet-Sérusclat**

En 1988, la loi dite « Huriet-Sérusclat », inspirée de la Déclaration d'Helsinki, impose un cadre législatif et réglementaire pour les recherches biomédicales. Elle se concentre sur l'évaluation du rapport bénéfice / risque. Cette loi établit entre autres une distinction entre les études avec et sans bénéfice individuel direct et met l'accent sur la protection des personnes selon le risque encouru et le domaine de la recherche.

Elle apporte également une définition précise de la recherche biomédicale et des rôles des acteurs comme le promoteur et l'investigateur. Elle crée les comités consultatifs de protection des personnes en matière de recherche biomédicale (CPPRB) qui donnent un avis consultatif sur les projets de recherche ; devenus depuis les Comités de protection des personnes (CPP).

- **La Loi du 9 Aout 2004**

Puis, la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique vient modifier la loi Huriet-Sérusclat. Elle permet de transposer la Directive européenne au droit français et accentue les mesures de protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales.

- **La Loi Jardé**

A la suite de l'évolution par différents amendements de la loi de 1988 et en tenant compte des évolutions médicales ; rédigée en 2012 puis mise en application en Novembre 2016, la loi dite « Jardé » permet d'intégrer de nouvelles exigences réglementaires et de donner un cadre unique pour toutes les recherches médicales sur l'Homme. Elle redéfinit les essais cliniques comme toute recherche « organisées et pratiquées sur des personnes volontaires saines ou malades » qui « visent à évaluer les mécanismes de fonctionnement de

l'organisme humain normal ou pathologique, l'efficacité et la sécurité de réalisation d'actes ou de l'utilisation ou de l'administration de produits dans un but de diagnostic, de traitement ou de prévention d'états pathologiques. ». Elle introduit également un classement en 3 catégories des essais cliniques selon les risques et contraintes encourus par le patient [12] :

- « Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle »
- « Les recherches interventionnelles qui ne portent pas sur des médicaments et ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé »
- « Les recherches interventionnelles qui ne portent pas sur des médicaments et ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé »

Cette loi introduit le tirage au sort des CPP pour les évaluations des essais cliniques, ce qui était jusqu'alors laissé au choix des promoteurs.

- **La loi informatique et liberté**

Le recueil des données étant central dans les essais cliniques, la loi dite « informatique et liberté » de 1978, modifiée en 2004, introduit les normes à respecter dans le cadre des essais cliniques pour le recueil, le traitement et la conservation des données de santé [13]. Elle définit également les droits des personnes concernant leurs données et précise les compétences de contrôle et de sanction de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) [14]. Aujourd'hui encore, il reste le texte de référence pour le traitement des données personnelles, avec un chapitre dédié au cas particulier des données de santé. Toutefois, le Règlement général sur la protection des données (RGPD) de 2016 a permis d'harmoniser au niveau européen les législations portant sur la protection des données personnelles, tout en y ajoutant de nouvelles dispositions [15] et permet une nouvelle fois d'augmenter les droits des personnes vis-à-vis des données collectées.

### III. Les acteurs de la recherche clinique

Les essais cliniques se composent de multiples facettes avec un aspect médical, un aspect administratif mais aussi un aspect financier. C'est pour cela qu'une multitude d'acteurs interviennent sur un essai clinique et contribuent, par une collaboration et coordination efficace, au succès de l'étude.

#### A. Le promoteur

Le promoteur est la personne physique ou morale (société ou institution) à l'initiative de l'essai clinique, et qui en assume la responsabilité et le financement [16]. Le promoteur peut donc être un laboratoire ou une entreprise pharmaceutique, un fabricant de dispositif médical, un prestataire de service, une association, un établissement de soin ou encore un médecin.

Dans la pratique, le promoteur est responsable de toute l'organisation, de la mise en place et du suivi de l'essai clinique. Il doit notamment choisir les centres investigateurs, recruter le personnel nécessaire à la conduite de l'étude (Attaché de recherche clinique – ARC, par exemple) et doit également assurer la conformité réglementaire de l'essai [17].

#### B. L'investigateur

L'investigateur est une personne physique, professionnel de santé, possédant une expérience dans la conduite d'essai clinique, qui dirige et surveille la réalisation de la recherche [12] en un lieu appelé centre. Les professionnels de santé peuvent avoir le statut d'investigateur pour des études concernant leur domaine d'expertise, ainsi seul un médecin pourra être l'investigateur principal d'un centre pour un essai portant sur un médicament [17].

Si, dans un centre, la recherche est réalisée par une équipe, on parle alors d'investigateur principal. Il est le responsable légal du respect du protocole et de la réglementation durant la conduite de l'essai et peut déléguer certaines de ses tâches à d'autres investigateurs que l'on appellera co-investigateurs.

Pour les essais multicentriques<sup>3</sup>, on retrouve un investigateur principal pour chaque centre et un investigateur coordonnateur qui fait le lien entre chacun d'eux.

---

<sup>3</sup> Essai clinique réalisé selon un même protocole dans plusieurs lieux et donc par plusieurs investigateurs [18].

Cependant, l'investigateur n'est pas seul pour réaliser la recherche, il est entouré d'une équipe également formée à la recherche. Elle peut se composer d'infirmiers, de radiologues, de pharmaciens, de biologistes, d'attachés ou techniciens de recherche clinique.

### C. Les participants à l'étude

L'ensemble des personnes qui participent aux études cliniques sont volontaires. Elles sont sélectionnées selon des critères précis d'inclusion et de non-inclusion, déterminés en fonction de l'étude.

### D. Les autorités compétentes

En France, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et les comités de protection des personnes (CPP) encadrent de façon conjointe et complémentaire les essais cliniques.

#### 1) Le rôle de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé permet l'accès aux produits de santé en France et assure également leur sécurité tout au long de leur cycle de vie [18]. A travers différentes évaluations, l'ANSM assure que les produits de santé disponibles soient sûrs, efficaces, accessibles et bien utilisés [18]. Ainsi, elle encadre l'accès précoce aux produits de santé, les essais cliniques ainsi que la mise sur le marché des produits de santé [19], tout en ayant pour mission de toujours assurer que les bénéfices pour le patient sont supérieurs aux risques encourus. L'obtention d'une autorisation de l'ANSM est indispensable pour la mise en œuvre de certaines études de recherche clinique.

#### 2) Le rôle des comités de protection des personnes

Les Comités de Protection des Personnes sont des structures indépendantes chargées de donner un avis éthique sur toutes les recherches impliquant la personne humaine. Ils sont au nombre de 39 en France et sont attribués de façon aléatoire pour chaque étude [17, 20]. A l'issue de l'examen du projet lors de séances réunissant les membres du CPP, un avis est

rendu. L'obtention d'un avis favorable est indispensable à la réalisation d'une étude de recherche clinique.

### 3) Le rôle de la commission nationale de l'informatique et des libertés

Crée en 1978, la Commission Nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) est une autorité administrative indépendante dont les missions, énoncées par la loi dite « informatique et liberté », sont les suivantes : informer et protéger les droits ; accompagner la conformité, conseiller ; anticiper et innover ; contrôler et sanctionner [21].

La CNIL est ainsi compétente pour tout ce qui est relatif au domaine du recueil, du traitement et de la conservation des données de santé. Afin de faciliter les démarches relatives à la recherche clinique, l'institut national des données de santé en collaboration avec des organismes publics et privés représentatifs des acteurs concernés ont établis 6 méthodologies de références : MR-001, pour les recherches dans le domaine de la santé avec recueil du consentement ; MR-003, pour les recherches dans le domaine de la santé sans recueil du consentement ; MR-004, pour les recherches n'impliquant pas la personne humaine, études et évaluations dans le domaine de la santé ; MR-005, pour les études nécessitant l'accès aux données PMSI et/ou du RPU par les établissements de santé et les fédérations hospitalières ; MR-006, pour les études nécessitant l'accès aux données du PMSI par les industriels de santé.

Lorsque le traitement est conforme à une méthodologie de référence, il peut être mis en œuvre sans autorisation de la CNIL, à condition que le délégué à la protection des données (DPO) adresse une déclaration attestant de la conformité à la méthodologie de référence adéquate [13]. Toutefois, pour les études n'entrant pas dans le cadre d'une méthodologie de référence, une autorisation de traitement des données doit être demandée.

---

Au cours des dernières années, la réglementation des essais cliniques française et internationale a beaucoup évolué, souvent à la suite de grands scandales mettant en évidence les vides juridiques. Elle est devenue de plus en plus stricte afin d'assurer la sécurité des participants aux études.

Cependant, ces évolutions ont eu des conséquences sur le coût des études cliniques. La réglementation impose notamment que les surcoûts liés à la réalisation de la recherche clinique soient financés par le promoteur.

Le coût d'une étude clinique est variable selon les protocoles, bien identifier les coûts liés à la recherche est donc une étape importante.

## ***PARTIE 2***

### *Les différents postes de dépenses d'un essai clinique*

---

Lorsque l'on s'intéresse au coût des essais cliniques, on remarque que des disparités importantes existent entre les études. En effet, le financement nécessaire peut aller de quelques milliers d'euros à plusieurs millions d'euros selon l'objectif, le design et la complexité de l'étude.

Afin de comprendre les sources de ces disparités, il est important de connaître les postes de dépenses qui existent tout au long d'une étude clinique. Les dépenses liées à une étude clinique sont principalement de deux ordres : les coûts fixes qui prennent en compte le coût de la promotion avec notamment le financement de l'infrastructure et le financement des ressources humaines nécessaires pour le développement de chaque étude. Mais aussi les coûts variables qui permettent le financement du projet et qui dépendra des caractéristiques du protocole.

Il est également important d'identifier les actes réalisées en pratique habituelle et ceux spécifiques à l'étude qui devront être financés par le promoteur.

Afin d'identifier les ressources mises en jeu à chaque étape du projet la réalisation de l'étude, nous verrons les postes de dépenses par ordre chronologique à travers 3 exemples, présentés ci-après.

## I. Présentation des études prises en exemple

### A. Etude A, en partenariat avec l'établissement français du sang

L'étude A porte sur des enfants admis en réanimation pédiatrique et dont l'objectif principal est de déterminer si la transfusion de sang entreposé moins de 7 jours améliore le pronostic vital en comparaison à ceux dispensés selon la gestion habituelle des banques de sang (entreposés en moyenne 17 à 18 jours).

C'est une étude internationale avec au total 37 centres répartis à travers le monde et avec pour objectif l'inclusion de 1538 patients. Pour la France, elle nécessite l'inclusion de 324 patients, répartis sur 8 centres, sur une période de 36 mois. Chaque patient est ensuite suivi pour une durée de 3 mois. L'étude est réalisée en double aveugle avec une randomisation selon un ratio 1:1 entre le groupe expérimental et le groupe contrôle.

La particularité de cette étude et qu'elle nécessite, pour la France, la mise en place d'un partenariat avec l'établissement français du sang (EFS), opérateur civil unique de la transfusion sanguine en France<sup>4</sup> [22].

Pour répondre à l'objectif principal, le critère d'évaluation est la mesure qui se compose de la proportion de patients qui développent une nouvelle défaillance d'organe, dont la défaillance multiviscérale s'aggrave ou qui décèdent.

### B. Etude B, sur le repositionnement d'un médicament

Cette étude porte sur des patients adultes, admis au service de réanimation pour une grippe grave, et dont l'objectif principal est de déterminer la capacité d'une molécule repositionnée<sup>5</sup> comme antivirale, vs. Placebo, à augmenter la survie avec disparition du virus à 7 jours, chez des patients traités par Oseltamivir.

Elle nécessite l'inclusion de 176 patients, soit 86 dans chaque bras, sur une période prévue de 60 mois. C'est une étude multicentrique avec la participation de 26 centres en France. C'est une étude de phase II, prospective, multicentrique, randomisée selon le ratio 1:1 entre le groupe contrôle et le groupe expérimental, réalisée en double aveugle.

---

<sup>4</sup> L'EFS a le monopole du prélèvement sanguin, de la préparation des produits sanguins, de la qualification biologique des dons et de la distribution des produits sanguins aux établissements de santé [23].

<sup>5</sup> Le repositionnement d'un médicament consiste en la réalisation de nouveaux essais cliniques afin de trouver une nouvelle indication thérapeutique pour un médicament déjà développé et ayant obtenu une AMM.

### C. Etude C, évaluant la performance du service de réanimation pédiatrique.

Cette étude porte sur des patients âgés de moins de 18 ans admis en réanimation pédiatrique. L'objectif principal est de valider les scores de gravité PIM3 et PRISM IV récemment disponibles, permettant de prendre en compte la dimension clinique de la performance en réanimation pédiatrique.

Elle nécessite l'inclusion de 13 270 patients, répartis sur 14 centres en France, sur une période prévue de 24 mois. C'est une étude observationnelle, rétrospective et multicentrique.

## II. De l'idée au projet de recherche : étude de la faisabilité

Le développement d'un essai clinique comprend plusieurs étapes : nous prendrons ici l'exemple du processus interne du CHU de Lille.

Tout commence lorsque l'idée de recherche est établie. L'accompagnement du chercheur par les équipes de la direction de la recherche et de l'innovation (DRI), au niveau du pôle promotion interne, débute par une évaluation méthodologique<sup>6</sup> du projet, ce qui permet ensuite d'affiner le design du protocole.

L'équipe de biostatistique intervient également pour déterminer le nombre de patients nécessaires selon l'objectif principal et les analyses qui seront réalisées.

Puis, à partir du protocole, une première estimation du budget est réalisée. Elle comprend :

- Les dépenses liées aux ressources humaines et à la rémunération du temps de travail des personnels affectés à la réalisation de l'étude. De nombreux acteurs de champs d'expertise divers interviennent tout au long de l'étude : on retrouve par exemple des experts en biostatistique et méthodologie, des responsables de la vigilance, des data managers ou encore des chargés réglementaire.
- Les dépenses liées aux ressources à caractère médicales nécessaires à la réalisation du projet ; avec par exemple le dispositif médical ou médicament à l'étude. cela prend également en compte le matériel à usage unique ou le matériel hospitalier, par exemple un IRM pour la réalisation d'un examen non compris dans le soin habituel.
- Les autres dépenses diverses nécessaires à la réalisation du protocole. Cela prend en compte aussi bien le petit matériel de bureau nécessaire pour l'étude que les coûts liés au transport d'échantillon ou aux frais de déplacement pour le projet.
- Les frais de gestion déterminé par le promoteur pour la prise en charge de la gestion du projet.

Lorsque ces étapes sont réalisées, on parle alors d'étude clinique et le dossier est transmis au coordonnateur promotion qui l'expertise et détermine le niveau d'accompagnement nécessaire au projet et donc la quantité de ressources qui lui seront alloué. Cette phase expertise prend en compte la complexité et l'état d'aboutissement du projet.

---

<sup>6</sup> L'évaluation méthodologique d'un projet porte sur les objectifs de l'étude et leurs critères d'évaluation, le nombre de sujets nécessaires, le design de l'étude et le nombre de centre participants.

- **Un accompagnement, pour quel coût ?**

Les principales étapes d'accompagnement au développement d'un projet de recherche sont prises en compte dans le budget total de l'étude. Ainsi on retrouve le coût de l'expertise méthodologique et biostatistique. Les études A et B étant plus complexes que l'étude C du point de vue méthodologique, le coût de l'expertise est plus élevé (Tableau 1).

	<b>Etude A</b>	<b>Etude B</b>	<b>Etude C</b>
<b>Méthodologiste</b>	10 000€	10 000€	5 000€
<b>Biostatisticien</b>	5 000€	10 000€	15 000€
<b>Médico-économiste</b>	-	-	10 000€
<b>Ingénieur bio-informaticien</b>	-	-	58 200€

Tableau 1 Montant des frais liés à l'expertise biostatistique et méthodologique.

Cependant, certains protocoles nécessitent des expertises complémentaires, par exemple pour l'étude C une expertise médico-économique sera requise ainsi que l'intervention d'un ingénieur bio-informaticien pour la mise en place des différents systèmes de recueil et d'extraction des données.

### III. Soumission réglementaire : la préparation du dossier d'autorisation d'essai clinique.

Une fois l'expertise du projet terminée, l'étude est prise en charge par le Pôle Promotion Interne. Elle est ensuite attribuée à un ou plusieurs ARC, selon sa complexité, qui prendront en charge le projet sur les aspects réglementaires, la mise en place, le suivi et enfin la clôture.

#### A. Rédaction des documents de l'étude

C'est à partir des spécificités du protocole que les documents nécessaires à la réalisation de l'étude sont créés.

Ces documents sont par exemple le formulaire de consentement ou de non opposition, la notice d'information ou encore le carnet de suivi du patient.

Leur rédaction est issue d'une collaboration entre l'ARC et l'investigateur afin d'assurer à la fois que la description du design du protocole est exacte et que le document réponde aux besoins de l'étude, mais également le respect de la réglementation encadrant ces documents.

Tout document de l'étude destiné aux patients doit préalablement recevoir l'approbation des autorités réglementaire, ce n'est qu'une fois l'autorisation obtenue qu'ils pourront être diffusés. Ils seront donc intégrés au dossier de soumission réglementaire.

#### B. Le numéro d'enregistrement de la recherche

Le numéro d'enregistrement de la recherche est propre à chaque étude et doit être obtenu par le promoteur avant toute soumission réglementaire. Il permet d'identifier [23]:

- Les essais réalisés en Europe portant sur les médicaments via le numéro EudraCT ;
  - Les essais réalisés en France ne portant pas sur un médicament via le numéro ID-RCB.
- **Quel numéro est à générer pour les études prises en exemple ?**

Les études A et C ne portant pas sur un médicament, seul le numéro ID-RCB est nécessaire, en revanche, l'étude B portant sur le repositionnement d'un médicament, il nécessite un enregistrement au niveau européen et donc un numéro EudraCT (Tableau 2).

<b>Etude A</b>	<b>Etude B</b>	<b>Etude C</b>
Numéro ID-RCB	Numéro EudraCT	Numéro ID-RCB

Tableau 2 Type de numéro d'enregistrement de la recherche selon le protocole.

### C. La souscription à une assurance pour l'essai clinique

Les recherches interventionnelles peuvent comporter des risques pour le participant. C'est pourquoi le promoteur a l'obligation réglementaire<sup>7</sup> de souscrire à une assurance en responsabilité civile.

Cela permet d'assurer « l'indemnisation des conséquences dommageables de la recherche impliquant la personne humaine qui s'y prête ou celle de ses ayants droits » [24]. Ainsi, en cas de préjudice subit, les participants de l'étude ou leurs familles pourront recevoir une indemnisation financière.

Cependant, l'assurance profite également au promoteur en le protégeant du potentiel impact négatif que peuvent avoir de tels événements sur la situation financière et sur l'image de l'organisation.

- **Le coût d'une assurance pour un essai clinique**

Le montant de cette assurance sera variable selon le design de l'étude. En effet, le coût est déterminé selon le niveau de risque encouru par le participant.

Le coût de l'assurance pour l'étude B est plus important que celui pour l'étude A car il porte sur l'évaluation de l'efficacité d'une molécule repositionnée et comporte ainsi plus de risque pour le patient.

En revanche, l'étude C étant non-interventionnelle, elle ne nécessite pas la souscription d'une assurance (Tableau 3).

	<b>Etude A</b>	<b>Etude B</b>	<b>Etude C</b>
<b>Coût de souscription à une assurance</b>	1 000€	1 300€	0€

Tableau 3 Coût de la souscription à une assurance en responsabilité civile pour un essai clinique.

<sup>7</sup> La souscription à une assurance en responsabilité civile pour un essai clinique a été rendue obligatoire par la loi Huriet de 1988.

## D. Les demandes d'autorisation réglementaires

Puis, arrive l'étape centrale : la soumission du dossier réglementaire auprès des autorités.

En France, toute recherche impliquant la personne humaine doit obtenir un avis favorable du CPP afin d'être mise en œuvre. Il existe une particularité pour les études de catégories pour lesquelles l'autorisation de l'ANSM est également être obtenue (Figure 1).

Selon la catégorie de l'étude et l'autorité réglementaire, les documents demandés pour l'évaluation de l'étude seront différents. Une liste détaillée des pièces à fournir est disponible sur le site de l'ANSM.

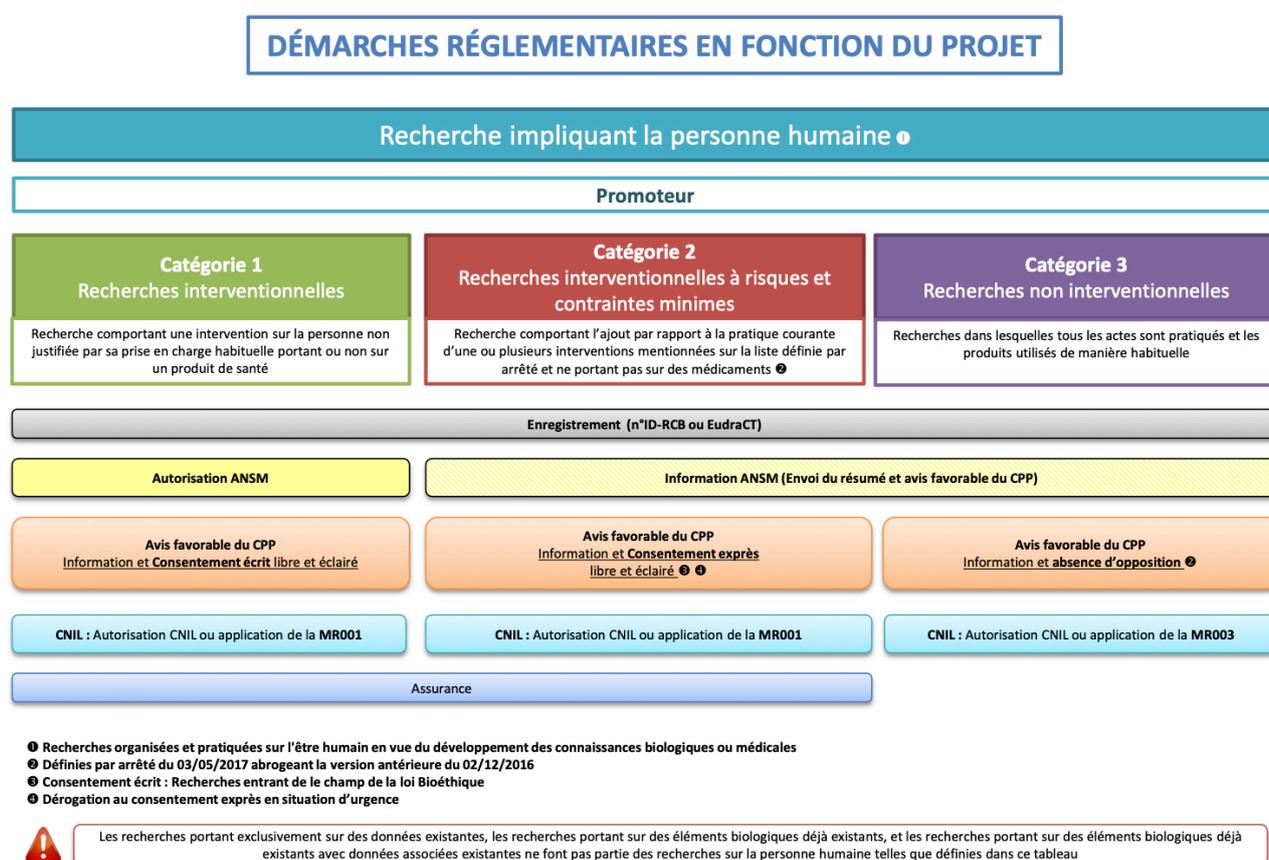


Figure 1 Schéma présentant les démarches réglementaires à réaliser selon la catégorie de l'étude clinique

Une fois le dossier déposé aux autorités réglementaires, il faut généralement compter un délai d'instruction d'un à deux mois. A l'issue de cette séance, la décision rendue est communiquée au promoteur. L'autorité réglementaire peut accorder un avis favorable dès la première soumission, ou peut émettre des remarques et accorder un avis favorable une fois ces remarques résolues. L'obtention de l'avis favorable est indispensable à la conduite de l'étude.

- **Quelles sont les autorités à saisir pour obtenir l'autorisation de l'essai ?**

Pour les études A et B, une demande d'autorisation auprès de l'ANSM et du CPP est requise car ce sont des études dites de catégorie 1° (Figure 1).

L'étude C étant classée hors loi Jardé, les démarches sont différentes. Dans ce cas, le dossier doit être déposé sur la plateforme de l'Institut National des Données de Santé<sup>8</sup> (INDS) à partir de laquelle il est transmis au Comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé (CEREES) qui émettra un avis sous 1 mois. Une fois l'avis favorable du CEREES obtenu, le dossier est transmis à la CNIL pour autorisation.

<b>Etude A</b>	<b>Etude B</b>	<b>Etude C</b>
Demande d'autorisation auprès de l'ANSM et du CPP	Demande d'autorisation auprès de l'ANSM et du CPP	Demande d'avis auprès du CEREES via l'INDS

Tableau 4 Les différents types d'autorisation à obtenir selon le type de projet.

#### E. La déclaration de traitement des données auprès de la CNIL

Afin de répondre aux objectifs de l'étude, des données concernant le patient sont recueillies tout au long de son suivi. Le recueil ces données est encadré par la CNIL, en application de la loi informatique et liberté et du RGPD.

Si les données recueillies lors de l'étude entrent dans le champ d'application d'une méthodologie de référence, alors seul un engagement de conformité auprès de la CNIL est demandé. En revanche, si le protocole recueille des données en dehors du champ de la méthodologie de référence, elles devront faire l'objet d'une demande d'autorisation « recherche » auprès de la CNIL [25].

- **Quelles subtilités pour les protocoles pris en exemple ?**

<b>Etude A</b>	<b>Etude B</b>	<b>Etude C</b>
-	MR001 et demande d'autorisation pour l'inclusion de patients via une procédure d'urgence.	Autorisation de la CNIL

Tableau 5 Les démarches auprès de la CNIL à réaliser selon les spécificités des études A, B et C.

<sup>8</sup> L'INDS est un groupement d'intérêt public constitué par l'État

L'étude B entre dans le cadre de la méthodologie de référence 001 ; cependant, le protocole prévoit l'inclusion de patients dans le cadre d'une procédure d'urgence. C'est une spécificité des études se déroulant dans les services de réanimation, c'est-à-dire que les patients pouvant être inclus dans l'étude ne sont pas toujours en état de consentir, dans ce cas, le consentement de la personne de confiance est recherché. Mais, lorsque la personne de confiance ne peut pas être présente, le patient peut être inclus par l'investigateur dans le cadre d'une procédure d'urgence, puis le consentement du patient ou de la personne de confiance est recherché dès que possible. Cette spécificité sors du cadre de la MR-001 et nécessite une autorisation de la CNIL.

Par ces spécificités, les projets plus complexes demanderont plus de temps et mobiliserons plus d'intermédiaires tels que l'ARC, de délégué à la protection des données (DPO) ou l'attaché de recherche clinique coordonnateur.

#### F. Quels frais pour les étapes de soumission réglementaire ?

La préparation d'une étude à la soumission réglementaire demande principalement des ressources humaines pour la création des dossiers, ce qui représente des tâches administratives. Le coût de la main d'œuvre pour la réalisation de ces démarches est compris dans les frais de gestion demandé par le promoteur (Tableau 6).

	<b>Etude A</b>	<b>Etude B</b>	<b>Etude C</b>
<b>Forfait pour frais de gestion</b>	17 760€	22 427€	16 460€

Tableau 6 forfait appliqué pour les frais de gestion liés à une étude clinique.

Aucun frais de soumission n'est demandé par l'ANSM, le CPP ou la CNIL, ces démarches sont entièrement gratuites.

## IV. Activités de préparation au début de l'étude

Le délai avant d'obtenir une réponse de la part des autorités réglementaires peut parfois être long. Cependant, une fois les autorisations obtenues, la mise en place de l'étude s'accélère afin de réaliser l'ouverture des centres et le début des inclusions au plus tôt.

C'est pourquoi, parallèlement aux démarches de demande d'autorisation réglementaire, plusieurs points sont à préparer.

### A. Création de la plateforme de recueil des données

Chaque étude possède un cahier d'observation, le plus souvent au format électronique : on parle alors d'electronic case report form (eCRF). Celui-ci permet de recueillir toutes les informations requises par le protocole concernant le participant à l'étude [26].

La création de ce site est prise en charge par la cellule de Datamanagement. On y retrouve l'ensemble des données nécessaires pour répondre à l'objectif principal et aux objectifs secondaires de l'étude.

Parce qu'il contient des données sensibles, l'accès aux données est sécurisé. Ainsi, par la création de profils utilisateur unique pour chaque membre du centre investigateur, il est possible de tracer les utilisateurs, ce qu'ils ont saisi ou modifié et à quelle date [26]. Chaque utilisateur n'a accès qu'aux données des patients appartenant à son centre.

C'est également à partir de ce logiciel que la randomisation des patients est réalisée.

Enfin, les données de l'ensemble des patients inclus dans l'étude sont accessibles par le promoteur. Il reçoit également lors de chaque nouvelle randomisation une alerte afin de suivre les inclusions.

Le CRF est donc l'outil central pour la réussite de l'étude.

- **Quel budget pour la création d'un eCRF ?**

Le budget alloué à la création et à la gestion d'un eCRF sera plus ou moins important selon le nombre de données à recueillir et si un système de randomisation des patients doit être mis en place. De plus, ce montant comprend également le coût de la licence d'utilisation du logiciel Ennov Clinical.

	<b>Etude A</b>	<b>Etude B</b>	<b>Etude C</b>
<b>Datamanagement</b>	-	18 650€	3 958€

Tableau 7 Budget alloué au datamanagement pour les études A, B et C.

Les patients inclus dans l'étude B sont randomisés selon deux groupes : le groupe expérimental et le groupe contrôle : l'eCRF doit donc comprendre une page permettant la randomisation des patients inclus. De plus, 13 visites seront réalisées pour chaque patient, cela signifie que des données seront recueillies lors de chacune d'entre elles et que le CRF comportera beaucoup d'items.

En revanche pour l'étude C, le budget alloué au Datamanagement est moins important car le design sera beaucoup moins complexe. Les données du service seront directement extraites d'un logiciel déjà existant et les données médicales pourront également être extraites pour les centres bénéficiant d'un dossier médical informatisé. La création de ce logiciel sera donc moins complexe.

Enfin, l'étude A étant une étude internationale, un eCRF commun à tous les pays participants a été mis en place, il n'y a donc pas de coût de création et de suivi à prévoir.

## B. La réunion de mise en œuvre financière

Avant que l'étude ne débute, il est nécessaire de réaliser une réunion de mise en œuvre financière réunissant les acteurs internes au CHU, elle permet de valider les sommes qui seront allouées à chacun d'entre eux.

On y retrouve le responsable financier ou le gestionnaire, le coordonnateur de l'étude, l'ARC, mais également le chercheur investigateur et les représentants de chaque service impliqué.

## C. La collaboration avec des organismes extérieurs au CHU

Pour beaucoup d'étude, des ressources externes au CHU sont également nécessaires et dont le rôle et souvent essentiel à la réussite de l'étude.

Pour l'étude A, on retrouve ainsi la collaboration avec l'EFS qui a pour rôle de fournir les poches de sang soit datant de moins de 7 jours pour le groupe expérimental soit issue du circuit classique pour le groupe contrôle. De plus, la mise en aveugle des médecins et des patients nécessite un ré étiquetage des produits. Cela demande une logistique et une organisation supplémentaire qui est rémunérée.

Pour le projet B, la collaboration avec les pharmacies est centrale car elle fournit le médicament à l'étude et le placebo à l'ensemble des centres. Il faut prendre en compte le coût de fabrication, du contrôle de la qualité mais également des personnels pharmaciens et préparateurs en pharmacies nécessaires à l'élaboration des produits. La logistique autour du médicament est également chiffrée avec le coût de transport vers les centres des produits (Tableau 8). L'analyse des échantillons prélevés dans le cadre de l'étude représente également un surcoût lié à la recherche et à prendre en charge par le promoteur.

Enfin, pour les besoins de l'étude C, la collaboration avec un ingénieur informaticien est nécessaire afin de mettre en place le système d'extraction des données au sein du CHU de Lille et pour les 13 centres co-investigateurs participants.

	<b>Etude A</b>	<b>Etude B</b>	<b>Etude C</b>
<b>EFS</b>	50 000€	-	-
<b>Pharmacie</b>	-	40 000€	-
<b>Logistique pharmaceutique et transport</b>	-	16 900€	-
<b>Analyses des échantillons biologiques</b>		81 875€	
<b>Ingénieur informaticien</b>	-	-	13 850€

Tableau 8 Répartition du budget entre les acteurs de l'étude selon le design du protocole.

## V. Les dépenses liées à la phase active de l'étude

La phase active de l'étude est l'étape centrale de la recherche. Sa durée est déterminée selon le design du protocole et peut durer de quelques mois à plusieurs années selon les cas. De plus, cette phase nécessite une attention particulière de la part du promoteur et de l'investigateur pour assurer que la recherche se déroule dans le respect des bonnes pratiques cliniques et du protocole de l'étude.

### A. L'ouverture des centres participant à l'étude

Lorsque que la première ébauche du protocole est rédigée, le nombre de patients nécessaires pour répondre à l'objectif principal est alors déterminé. A partir de cette donnée et de la file active de patients pour chaque centre, il est possible d'identifier les centres qui pourront potentiellement participer à l'étude.

Dans le cas où un seul centre est en capacité d'inclure l'ensemble des patients nécessaires à la réalisation de l'étude, elle sera dite monocentrique. En revanche, dans le cas où la participation de plusieurs centres est nécessaire, on parle alors d'étude multicentrique. Si l'on prend l'exemple d'une étude portant sur des patients atteints d'une pathologie rare, le nombre de centre participant sera élevé car la file active de patient sera réduite.

Ces centres sont généralement des services d'établissements de santé. Cependant, les cabinets médicaux, maisons pluridisciplinaires de santé ou encore centres spécialisés peuvent également être un lieu de recherche [17].

#### 1) La visite de sélection

La visite de sélection a pour objectif de vérifier que le centre dans lequel il est envisagé de réaliser l'étude a bien l'expertise dans le domaine thérapeutique étudié, qu'il dispose d'une équipe médicale disponible et impliquée, mais également du matériel médical nécessaire à la réalisation du protocole, et que la population cible du protocole est présente [26].

Lors de la visite de sélection, le protocole et les modalités de l'étude sont donc présentées au centre, cela nécessite la signature au préalable d'un accord de confidentialité.

Elle permet également de vérifier que le centre pourra assurer la logistique de l'étude avec par exemple le circuit des prélèvements ou du médicament selon les cas. Si plusieurs

services sont impliqués, il faudra également effectuer une évaluation de la faisabilité pour chacun d'eux. On pourra retrouver par exemple la pharmacie à usage intérieur (PUI) pour les études médicament ou le service de radiologie et imagerie si le protocole nécessite des examens supplémentaires.

Si l'investigateur principal du centre accepte de participer et que l'étude de faisabilité est positive, une convention<sup>9</sup> est établie entre le centre participant et le promoteur. Elle permet de décrire les actes demandés au centre et le montant et les modalités de la rémunération qui sera perçue pour chacun d'entre eux. Cet élément est donc central dans la collaboration entre le promoteur et le centre.

	<b>Etude A</b>	<b>Etude B</b>	<b>Etude C</b>
<b>Temps Technicien de Recherche Clinique (TEC)</b>	98 950€	83 000€	139 980€
<b>Temps médical</b>	50 000€	35 524€	58 850€
<b>Médecin</b>	10 000€	30 000€	58 750€

Tableau 9 Montant alloué pour le temps de travail lié à l'étude pour les techniciens de recherche clinique et les médecins des centres participants aux études.

La rémunération du temps de travail des équipes est l'un des postes de dépense les plus importants pour un essai clinique. Ce montant prend en compte le temps de formation de l'équipe investigatrice au protocole, le du médecin pour l'inclusion des patients et pour le suivi mais également des techniciens de recherche clinique (TEC) pour la préparation des visites des patients et la saisie dans le CRF des données recueillies lors de chacune d'entre elles.

Bien que l'étude C soit la moins complexe, pour certains centres, un nombre important de données devront être saisies à la main pour chaque patient. Étant donné que 13 270 seront inclus, le temps passé et donc le coût que cela représente augmente rapidement.

Malgré le nombre moins important de patients inclus dans les études A et B, la participation à l'étude demandera beaucoup de temps aux médecins et aux TECs pour le suivi des patients et le recueil des données (Tableau 9).

Lorsque la convention est signée et que l'ensemble des autorisations réglementaires ont été obtenues, la mise en place du centre peut être programmée. La sélection des centres est

<sup>9</sup> Un contrat ou une convention est un Accord écrit, daté et signé entre deux ou plusieurs personnes 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 [18].

ainsi une étape importante car cela déterminera ensuite la réussite de l'étude. Cette visite est réalisée par l'ARC et a lieu une fois pour chaque centre.

## 2) La réunion de mise en place

La préparation de la visite de mise en place pour un centre comprend l'envoi du matériel nécessaire à l'étude sur le site, tel que le classeur investigateur<sup>10</sup>, la création d'accès aux logiciels de l'étude pour l'équipe investigatrice, et l'envoi des produits selon le protocole de l'étude. Pour l'étude B, il faut par exemple prévoir l'approvisionnement des centres en traitement.

Lors de cette réunion, l'ensemble des intervenants sur l'étude sont formés au protocole. Elle permet la bonne compréhension de l'étude et de ses procédures spécifiques ; et de rappeler le rôle de chacun. Cette visite est également une occasion de répondre aux questions de l'équipe investigatrice.

A l'issue de cette réunion, l'investigateur signe un accord de participation au protocole et le centre est autorisé à débiter les inclusions.

L'achat du matériel nécessaire pour l'ouverture des centres doit également être pris en compte dans le budget et fait partie des investissements nécessaires au projet. Pour l'étude B, cela se traduira par exemple par les écouvillons pour les prélèvements naso-pharyngés prévus au protocole.

	<b>Etude A</b>	<b>Etude B</b>	<b>Etude C</b>
<b>Coûts mise à disposition matériel administratif</b>	-	1 500€	1 615€
<b>Forfait administratif pour l'ouverture de centre</b>	-	1 350€	1 950€
<b>Écouvillons pour prélèvements</b>		2 000€	

Tableau 10 Coûts liés à la mise en place de l'étude, pour la totalité des centres.

<sup>10</sup> Le classeur investigateur est le document de référence pour l'équipe investigatrice. Il est spécifique pour chaque centre et reprend l'ensemble des informations nécessaires à la réalisation de l'étude ainsi que les documents réglementaires. On retrouve donc les documents spécifiques de l'étude comme le protocole ou les documents d'information et de consentement destiné au patient.

Le matériel administratif comprend à la fois le coût des classeurs investigateurs et pharmacie le cas échéant, de l'impression des documents qu'il contient mais également de leur envoi dans chacun des centres (Tableau 10).

## B. Le début de la recherche

La date effective du début de la recherche correspond à la date de signature du formulaire de consentement du premier participant de l'étude. Elle doit être déclarée par le promoteur sans délai à l'ANSM et au CPP par courrier. Cette date marque donc le début des inclusions.

Le début de la recherche doit intervenir dans les deux ans suivants l'obtention des autorisations de la part des autorités réglementaires, dans le cas contraire l'étude est considérée comme abandonnée. Il est cependant possible de faire une demande de prorogation pour prolonger cette période.

Ces étapes administratives sont réalisées par l'ARC et l'ARC coordonnateur et sont prises en charge par le forfait lié aux frais de gestion de l'étude (Tableau 6).

## C. Le suivi des centres participants

Le suivi des centres a lieu à partir de la première inclusion et est réalisé selon le plan de monitoring. Le plan de monitoring est un élément central pour l'ARC : c'est la feuille de route qu'il devra suivre pour réaliser le suivi de l'étude mais aussi pour le contrôle qualité des données et veiller au respect du protocole pour chaque centre.

Il détaille de façon précise la stratégie de vérification des données qui sera mise en place pour en assurer l'exactitude. Auparavant, la vérification des données se faisait à 100%, c'est-à-dire que l'ensemble des données saisies étaient vérifiées. A présent, on parle de « Risk-based monitoring » ; c'est-à-dire que le niveau de monitoring est déterminé à partir :

- Du niveau de risque de la recherche pour la sécurité du patient ;
- De l'objectif et du plan expérimental de l'étude, du nombre de participant, des critères d'évaluation, de la durée de la recherche, de la complexité logistique de l'étude, de l'impact que pourra avoir l'étude dans le milieu scientifique et de l'expérience de l'équipe investigatrice.

A partir de ces informations, un niveau de monitoring minimal, intermédiaire ou élevé est établi. C'est donc selon ce niveau de risque que seront ensuite déterminées la nature des

données revues et la fréquence des visites. Cela permet d'assurer la qualité des données recueillies, ce qui reflétera ensuite la qualité des résultats de l'étude.

## 1) Le monitoring de l'étude

Le monitoring s'inscrit dans une démarche d'assurance qualité et représente l'ensemble des activités préétablies et systématiques mises en œuvre pour s'assurer que la recherche est réalisée et que les données sont générées, recueillies, documentées, enregistrées et rapportées conformément aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur [26]

Il a lieu dans chacun des centres investigateurs participant, et à la pharmacie le cas échéant.

Les objectifs du monitoring d'une étude sont multiples, il permet d'assurer pour l'ensemble des participants que :

- Les droits, la sécurité, la protection et le bien être des personnes sont respectés
- L'étude est conduite conformément au protocole, lois et règlements en vigueur
- Les données sont exactes, complètes et cohérentes avec les documents sources

Pour cela, lors des monitorings, les documents essentiels<sup>11</sup> de l'étude sont revus et le CRF est contrôlé à partir des données recueillies dans les documents sources<sup>12</sup>, par exemple à partir du dossier médical du patient, des fichiers administratifs, des comptes rendus d'analyse de laboratoire, des résultats d'examens d'imagerie, etc.

Cette visite permet ainsi de faire le point sur la saisie des données, de générer des queries si des données semblent incohérentes et de faire le point sur l'avancement des réponses aux queries précédemment émises.

A l'issue de la visite, l'ARC rédige un rapport de visite<sup>13</sup> destiné au promoteur ainsi qu'une synthèse destinée au centre reprenant les points revus et les éventuels non-conformités<sup>14</sup>.

---

<sup>11</sup> Document permettant, de façon individuelle et par leur ensemble, d'évaluer la conduite d'une recherche biomédicale et la qualité des données produites [18].

<sup>12</sup> Les documents sources sont les documents originaux, données et enregistrements présentant un intérêt pour la recherche [18].

<sup>13</sup> Le rapport de visite permet de « résumer les éléments de la recherche que le moniteur a contrôlés et fait état des observations et faits significatifs, déviations et insuffisances, conclusions, mesures prises ou à prendre ainsi que les actions recommandées à des fins de conformité.

<sup>14</sup> Une non-conformité peut être définie comme « le non-respect du protocole, des procédures opératoires standardisées, des bonnes pratiques cliniques ou des dispositions législatives et réglementaires en vigueur par

Si des points sont à revoir, l'équipe de promotion et d'investigation peuvent travailler de façon conjointe pour mettre en place des solutions.

Lors des monitorings, une attention particulière est portée aux évènements indésirables. Ces visites permettent de vérifier que les évènements ont bien été rapportés, dans les délais impartis, au Promoteur et à la cellule de Pharmacovigilance.

Dans le cas, par exemple, de l'étude B, des monitorings au sein des pharmacies sont également à réaliser afin de vérifier les conditions de stockage des traitements, que les dispensations se font dans le respect du protocole, que les documents liés à la réception, l'utilisation et le retour des médicaments sont bien présents et conformes et que la destruction des unités thérapeutiques a lieu conformément aux législations.

- **Le coût lié au monitoring d'une étude**

Le monitoring représente l'un des postes de dépenses les plus importants pour un essai clinique. Le contrôle qualité demande du temps, et comme vu précédemment avec le plan de monitoring, plus l'étude comporte de risque pour le participant, plus un nombre important de données seront à revoir. De plus, pour les études avec un nombre très important de patients, même si peu de données sont à revoir, par exemple pour l'étude C, cela demandera tout de même du temps et un coût (Tableau 11). L'estimation du montant à prévoir pour le temps de travail du moniteur est réalisée grâce à une grille standardisée appelée GT5.

	<b>Etude A</b>	<b>Etude B</b>	<b>Etude C</b>
<b>Moniteur (ARC promotion)</b>	28 600€	81 700€	33 000€
<b>Chef de projet (ARC coordonnateur)</b>	24 250€	-	-
<b>Médecin(s) coordonnateur(s)</b>	50 000€	10 000€	25 000€-

Tableau 11 Budget alloué pour financer du personnel sur l'étude.

Mais le coût du personnel participant à la coordination et au monitoring n'est pas le seul point de dépense lors de la phase active de l'étude. Pour réaliser la mise en place, le monitoring mais aussi la clôture des centres, des déplacements dans ces derniers sont nécessaires. Il faut également prévoir le coût du transport, des repas et de l'hôtellerie pour les centres plus éloignés (Tableau 12), ces coûts sont également évalués par la grille GT5.

---

un investigateur, un membre du personnel du promoteur ou toute autre personne impliquée dans la conduite de la recherche » [26].

	<b>Etude A</b>	<b>Etude B</b>	<b>Etude C</b>
<b>Pour la mise en place, le monitoring et la clôture</b>	7 700€	36 300€	18 300€
<b>Déplacement ingénieur pour mise en place dans centres informatisés</b>			4 000€
<b>Déplacements de coordination</b>	19 300€		

Tableau 12 Budget alloué aux déplacements dans le cadre de l'étude.

## 2) Suivi de l'avancement de l'étude

Toutefois, le travail du promoteur ne se limite pas au contrôle qualité lors de la phase active de l'étude. Il doit également suivre les inclusions des patients pour chaque centre, et vérifier qu'ils correspondent bien au rythme initialement prévu.

Si les objectifs ne sont pas atteints et que les inclusions prennent du retard, plusieurs actions peuvent être mises en place :

- Relancer les centres investigateurs et les motiver en communiquant via des newsletters
- Échanger avec les centres pour lesquels les inclusions ralentissent et comprendre quels sont les freins qu'ils rencontrent afin de les résoudre.

Parfois, des freins inattendus peuvent ralentir le recrutement des patients. Dans ce cas, il est important de les identifier afin de les résoudre rapidement. Cela peut se faire par la modification de certains aspects du protocole tel que l'ajout ou retrait d'un acte ou d'une analyse, l'ajout d'une étude ancillaire, la prolongation de la période d'inclusion des patients, l'ajout ou retrait de centres participant à l'étude, l'ajout de nouveaux investigateurs, etc.

Une fois la recherche commencée, toute modification substantielle du protocole ou des documents de l'étude doit obtenir une nouvelle fois une autorisation de la part des autorités réglementaires. Cette démarche est appelée amendement au protocole et permet de décrire de façon écrite les modifications apportées au protocole [26].

Pour toute modification substantielle apportée au protocole, il est important de penser au potentiel impact financier et prévoir le coût que cela peut avoir sur le budget afin de réviser le

budget global et être certain que le manque de financement ne mettra pas en péril la suite de l'étude.

### 3) La vigilance des essais cliniques

Le promoteur doit veiller à la sécurité du participant en surveillant tout effet du médicament ou du dispositif expérimental à l'étude.

C'est pourquoi, l'investigateur doit notifier sans délai la survenue d'évènement ou effet indésirable grave<sup>15</sup> (EIG) au promoteur. Les EIG déclarés sont ensuite analysés par la cellule de pharmacovigilance, composée de pharmaciens, selon les critères suivants : grave / non grave, attendu / non attendu, relié / non relié à l'étude. Tout évènement grave, relié et inattendu fait l'objet d'une déclaration immédiate, par le promoteur via la cellule de vigilance, auprès des autorités réglementaires : on parle alors d'évènement indésirable grave inattendu [26].

Tous les autres types d'EIG sont colligés dans un registre permettant le suivi de chacun d'entre eux par la cellule de vigilance. Ils font également l'objet d'une déclaration auprès des autorités réglementaires de manière ponctuelle.

L'investigateur a également pour responsabilité de suivre la survenue de tout évènement indésirable<sup>16</sup> ou fait nouveau de sécurité<sup>17</sup>.

Annuellement, la cellule de pharmacovigilance rédige des rapports de sécurité reprenant l'ensemble des informations de sécurité disponibles pour l'étude.

Les informations remontées par les investigateurs permettent au promoteur de réévaluer de façon continue la balance bénéfique / risque pour le patient. Le promoteur doit également communiquer aux autres centres toute information susceptible d'affecter la sécurité des participants.

---

<sup>15</sup> Un évènement ou effet indésirable grave est défini comme tout évènement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap important ou durable, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, quelle que soit la dose administrée [26].

<sup>16</sup> Un évènement indésirable est défini comme toute manifestation nocive survenant chez une personne se prêtant à la recherche, que cette dernière soit en lien ou non avec l'étude [26].

<sup>17</sup> Un fait nouveau de sécurité est défini comme tout fait nouveau susceptible de porter atteinte à la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche ou à la conduite de cette recherche et qui amène le promoteur et l'investigateur à prendre les mesures de sécurité urgentes appropriées [26].

- **Le coût associé à la pharmacovigilance**

La cellule de vigilance permet d'assurer la sécurité des participants à l'étude. ils ont donc un rôle important de suivi des différents événements et de déclaration auprès des autorités si nécessaire. Cet aspect ne concerne que les études interventionnelles de catégorie 1° et 2° : c'est pourquoi l'étude C n'en prévoit pas le financement (Tableau 13). De par leur nature interventionnelle, les études A et B doivent donc prévoir un budget pour la vigilance.

	<b>Etude A</b>	<b>Etude B</b>	<b>Etude C</b>
<b>Pharmacovigilance</b>	30 000€	8 200€	0€

Tableau 13 Budget destiné aux personnels réalisant les missions de pharmacovigilance.

## VI. Fermeture des centres et fin d'essai clinique

La dernière visite du dernier patient inclus dans l'étude marque le début du processus de fin de recherche. On retrouve alors plusieurs étapes qui permettent d'aboutir à la publication des résultats obtenus lors de l'étude.

### A. Gel de base et analyses statistiques.

Lorsque toutes les données de l'étude sont revues via le monitoring et que toutes les queries émises sur l'eCRF sont résolues, la base peut alors être gelée par le Datamanger. A partir de cette étape, les données ne peuvent plus être modifiées par les équipes d'investigation. La base de données est alors exportée et transmise au statisticien.

Puis les analyses statistiques peuvent commencer. Elles se font selon les modalités présentées dans le protocole et plus précisément dans le plan d'analyse statistique<sup>18</sup> (SAP). Le plan comprend dans un premier temps une analyse descriptive, puis l'analyse de l'objectif principal basé sur le critère principal et pour finir l'analyse de chaque objectif secondaire basé sur leurs critères de jugement respectifs.

Les résultats obtenus sont ensuite présentés dans un rapport d'analyses statistiques.

Certains protocoles comprennent également des analyses intermédiaires, en plus de l'analyse finale. C'est le cas de l'étude pour laquelle une analyse des données est prévue au protocole lorsque 50% des patients sont inclus.

Le coût de ces analyses est compris dans le montant total alloué aux Datamanagers et Biostatisticiens (Tableau 1).

### B. Fermeture des centres et archivage des données

La fermeture des centres intervient lorsque tous les sujets recrutés ont terminé l'étude et que la base de données est gelée. Une visite de clôture est réalisée par l'ARC pour chaque centre ayant été ouvert par une mise en place, et ce même s'ils n'ont pas inclus de patient. A l'issue de cette visite, la participation du centre à l'étude est définitivement terminée.

---

<sup>18</sup> Le plan d'analyse statistique ou Statistical Analysis Plan (SAP) est exigé par les autorités réglementaires (CPP et ANSM) lors des demandes d'autorisation initiales. En effet, il est indispensable de déterminer les règles d'analyse avant leur réalisation afin d'éviter les biais. Ce document peut également être demandé par les revues scientifiques pour la publication des résultats.

Lors de la visite de clôture, le promoteur récupère une version des documents d'information et de consentements signés par les patients inclus par le centre dans une enveloppe scellée, signée par l'investigateur principal du centre. Il s'assure également que le classeur investigateur, et le classeur pharmacie le cas échéant, est à jour et qu'il contient les documents réglementaires nécessaires. Il récupère également les exemplaires vierges des documents d'information et de consentement.

Cette visite permet également de faire l'inventaire du matériel et de récupérer le matériel prêté au centre pour la réalisation de l'étude.

Une fois la clôture administrative réalisée, les centres peuvent archiver l'ensemble des documents relatifs à l'étude. La durée réglementaire d'archivage des données avant destruction est de 15 ans pour les recherches interventionnelles et est déterminé par le protocole pour les recherches non-interventionnelles.

Parce que l'archivage des données pour une durée de 15 ans représente un coût pour les centres investigateurs, un forfait pour archivage est généralement compris dans le budget de l'étude (Tableau 14).

	<b>Etude A</b>	<b>Etude B</b>	<b>Etude C</b>
<b>Archivage</b>	2 500€	-	1 150€

Tableau 14 Montant des forfaits pour l'archivage des données de l'étude.

Lorsque la visite est réalisée, un courrier de clôture est ensuite envoyé aux centres et marque la fin définitive de leur participation à l'étude.

### C. Déclaration de fin de recherche et rapport final

Lorsque l'ensemble des centres ayant participé à l'étude sont clôturés, le promoteur informe les autorités réglementaires que la recherche est terminée.

Puis, dans l'année suivant la fin de la recherche, le promoteur doit transmettre aux autorités réglementaires le résumé du rapport final de la recherche, signé par le promoteur et par l'investigateur.

Ce document se compose d'une description de la recherche, d'une présentation du matériel et des méthodes utilisées ainsi que des résultats cliniques obtenus et des analyses statistiques réalisées.

Une fois ce rapport rédigé, la recherche est officiellement terminée et le promoteur peut également archiver les documents relatifs à l'étude pour les mêmes durées que l'investigateur.

#### D. Valorisation des résultats

La valorisation des résultats de la recherche a pour objectif de rendre accessible aux patients les innovations médicales. La valorisation peut se faire, selon le type de recherche, sous la forme de communication des résultats scientifiques ; ou de manière économique par la protection de la technologie via des brevets ou par la concession d'une licence d'exploitation qui permet ensuite de recevoir des redevances tout en étant assuré que l'innovation sera développée et commercialisée [27]

Pour les 3 études prises en exemple, on retrouve plutôt une valorisation scientifique des résultats avec la publication de l'article scientifique dans une ou plusieurs revues d'intérêt pour le domaine étudié et par la participation à des congrès à différentes échelles (française, européenne ou internationale). Cela permet la diffusion des résultats auprès de la communauté scientifique et à terme de faire évoluer les pratiques médicales.

Les dépenses liées à la publication des résultats et aux déplacements liés à la participation aux congrès scientifique est estimée et inscrite dans le budget de l'étude (Tableau 15)

	<b>Etude A</b>	<b>Etude B</b>	<b>Etude C</b>
<b>Frais de publication</b>	2 000€	3 000€	2 000€
<b>Congrès en France, en Europe et dans le monde.</b>	-	3 900€	11 700€

Tableau 15 Frais permettant la valorisation des résultats de l'étude.

A chaque étape de la vie de l'étude, des acteurs, experts de leur domaine sont impliqués. Cette multiplicité se retrouve dans le budget qui retrace chacun d'entre eux ainsi que les actes qu'ils réaliseront pour l'étude.

La création du budget d'une étude est avant tout une étape d'anticipation sur l'avenir et le déroulement du projet. Il faut déterminer en avance les coûts de chacune des étapes du protocole.

Cependant, bien qu'un réel effort d'identification des éventuelles difficultés soit réalisé lors de l'analyse méthodologique du projet, certaines contraintes inattendues peuvent apparaître au cours de l'étude.

C'est par exemple le cas pour l'étude B ; portant sur la grippe, il avait été identifié dès l'élaboration du protocole que les inclusions des patients se feraient selon la saison grippale. Toutefois, la durée de la saison grippale peut varier de manière importante d'une année à l'autre.

Les années suivantes la mise en place du protocole et l'ouverture des centres, le taux d'inclusion de patients dans l'étude ne correspondait pas aux niveaux prévus. Pour pallier ce déficit, de nouveaux centres investigateurs ont été ajoutés et des modifications substantielles ont été apportées au protocole, pour notamment allonger la durée d'inclusions.

Ces actions ont permis de relancer les inclusions. Toutefois, l'arrivée du Covid-19 a totalement éclipsé la saison grippale pour l'année 2019-2020, puis pour la saison 2020-2021. Cela peut être imputé au port du masque rendu obligatoire pour la population et la diminution des interactions sociales induits par les confinements ont rendu les cas de grippe grave très peu fréquent.

La conséquence de ces évènements est que le budget initialement déterminé ne correspond plus aux besoins actuels, des financements supplémentaires seront donc probablement nécessaires pour que l'étude puisse arriver à terme.

	<b>Etude A</b>	<b>Etude B</b>	<b>Etude C</b>
<b>Montant total de la recherche</b>	408 323	497 526€	478 763€
<b>Coût unitaire par patient</b>	1 260€	2 830€	36 €

Tableau 16 Coût total d'essais de recherche clinique prises en exemple et coût par patient / observation pour chacune d'entre elles.

Il est également intéressant de rapporter le coût total d'une étude au coût que cela représente pour chaque patient inclus (Tableau 16). Au plus l'étude est complexe et nécessite des actes spécifiques au protocole, au plus le coût unitaire par patient sera élevé. On retrouve cet ordre de grandeur avec les exemples des études A, B et C ; avec une grande différence entre l'étude C qui est observationnelle et représente ainsi un coût très faible par patient en comparaison des études A et B, toutes deux interventionnelles qui ont un coût plus élevé.

## ***PARTIE 3***

### *Les sources de financement disponible pour les études de recherche clinique*

---

Bien que l'évaluation du coût d'un essai clinique soit une étape complexe, en trouver les financements peut parfois s'avérer difficile. D'ailleurs, l'une des particularités de la recherche est que l'intervention des financeurs a lieu en amont de l'obtention des résultats et même de la conduite de la recherche elle-même [28].

On comprend à présent que le budget d'une étude est une question centrale et que l'obtention des financements pour la réaliser est une étape cruciale. Cela impactera de manière directe la réussite de l'étude.

De nombreuses sources de financement sont disponibles pour les porteurs de projets souhaitant mettre en place une étude clinique. On distingue principalement deux types de financement selon leur provenance : de source privée ou de source publique.

Les financements publics et privés présentés dans cette partie sont issus à la fois d'une recherche bibliographique et d'entretiens réalisés avec les personnes chargées du montage de projet au sein du CHU de Lille.

## I. Les sources de financement privé

Certaines études, dont le CHU est promoteur, peuvent être financées par des fonds privés. Toutefois, les sources de financement privées sont multiples et comprennent différents types d'engagements.

Lors de la mise en place de contrats avec des entreprises privées, l'élaboration d'accords de confidentialité permet de protéger toutes les informations confidentielles ou stratégiques qui seront partagées par le porteur de projet. Ce type de contrat concerne l'ensemble des employés de l'entreprise mais également ses sous-traitants et prestataires et permet de protéger les innovations et idées développées.

### A. Le contrat de collaboration

Le contrat de collaboration peut être défini comme une convention par laquelle deux ou plusieurs personnes se répartissent l'exécution et le financement de travaux scientifiques et techniques en vue d'obtenir les résultats qui en seront issus [27]. Ce type de contrat peut donc être utilisé pour le financement d'études cliniques.

Bien qu'il existe un contrat de collaboration, le Promoteur reste le propriétaire exclusif des données et des résultats obtenus par l'étude, l'entreprise collaboratrice n'aura donc aucun droit sur les résultats.

Ce type de contrat est particulièrement utilisé pour la réalisation de recherche dont les enjeux de valorisation<sup>19</sup> des résultats sont particulièrement importants. La principale contrepartie du collaborateur sera la communication qui sera faite pour son entreprise, son produit ou son médicament via la valorisation scientifique du projet.

### B. Le partenariat

Le partenariat, à la différence de la collaboration, introduit la notion de coopération équitable entre l'industriel et l'hôpital, pour des projets permettant l'atteinte d'objectifs communs. Il est ainsi issu d'une négociation et non pas d'une commande, d'une délégation ou d'un financement. Donc, en contrepartie du financement de l'étude, l'industriel pourra demander

---

<sup>19</sup> La valorisation permet l'utilisation résultats ou la commercialisation des produits issus de la recherche.

un accès aux données recueillies dans le cadre de l'étude. Les partenariats se font généralement pour des durées importantes, par exemple plusieurs années.

Parmi les exemples récents, on peut retrouver le partenariat entre l'entreprise Sanofi® et le CHU de Bordeaux ; établi dans un premier temps en 2017, il a été reconduit en Mars 2021 pour une durée de cinq ans.

Ce partenariat autour de la recherche clinique et scientifique, portant sur la mise en œuvre et la conduite d'études clinique, a pour objectif d'optimiser les délais de mise en place et de réalisation des projets de développement clinique menés par Sanofi au CHU de Bordeaux, de faciliter les échanges et la contractualisation sur des projets de collaboration scientifique et enfin de développer l'innovation technologique pour optimiser la réalisation des recherches [29]. Ce partenariat permettra ainsi de rendre accessible aux patients des traitements innovants.

### C. Le mécénat

Le mécénat se traduit pas le versement d'un don, financier ou matériel, sans contrepartie directe de la part du bénéficiaire, à un organisme pour l'exercice d'activités présentant un intérêt général [30, 31].

Les dons dans le cadre du mécénat se sont particulièrement développés grâce à la Loi du 1<sup>er</sup> Août 2003 qui a introduit des mesures incitatives et notamment via des avantages fiscaux pour l'entreprise réalisant le don [32].

Plusieurs critères doivent être remplis pour que le don soit considéré comme du mécénat. Pour cela, le bénéficiaire doit être un organisme d'intérêt général dont l'activité est non-lucrative, dont la gestion est désintéressée et dont l'activité ne profite pas qu'à un cercle restreint de personnes. De plus l'activité de l'organisme doit être d'intérêt général comme expliqué précédemment [32]. Certains organismes liés au domaine scientifique tels que les hôpitaux publics <sup>20</sup>, les fondations et associations reconnues d'utilité publique ou encore certains établissements de recherche agréés d'intérêt général, peuvent recevoir des dons dans le cadre du mécénat [32].

Certains hôpitaux, tel que l'institut Gustave Roussy, en font d'ailleurs directement la promotion sur leur site internet en expliquant que par le mécénat, les entreprises peuvent

---

<sup>20</sup> Les hôpitaux publics font partie des organismes de l'État, les collectivités locales et leurs établissements comme définit dans l'article 28 de l'instruction fiscale 4-C 5 04 de Juillet 2004.

contribuer de manière direct à la lutte contre toutes les formes de cancers en soutenant les équipes de recherche [33].

- **Les fondations**

Les fondations reconnues d'utilité publique (FRUP) sont des organismes qui peuvent bénéficier du financement issu du mécénat. Elles ont pour objectif de mettre au service d'une cause d'intérêt général, telle que la recherche scientifique, les fonds qu'elles perçoivent [34].

Leur création relève du ministère de l'intérieur et se fait par décret du Conseil d'État. Les ressources, biens et droits cédés à la fondation constituent la dotation initiale et doit être d'au moins 1,5 millions d'euros.

Les ressources de la fondation comprennent ainsi le fond de dotation initiale, puis de façon annuelle de nouveaux dons, donations et legs et également de subventions.

Dans le domaine scientifique, de nombreuses fondations reconnues d'utilité publique existent. On retrouve par exemple la fondation de l'AP-HP pour la recherche clinique, première fondation hospitalière, qui a notamment permis le développement de l'intelligence artificielle pour aider au diagnostic de certains cancers ou le développement de nouveaux médicaments tels que les biothérapies [35].

Ces fondations participent donc également au financement des études de recherche clinique.

## II. Les sources de financement public

Bien que le financement privé représente une part importante du financement pour les études de recherche clinique, les fonds publics participent également au financement de la recherche clinique en France. Toutefois, les conditions d'éligibilité sont strictes et nécessitent de postuler à des appels à projets.

Le financement public est réparti selon plusieurs échelles : on retrouve des fonds nationaux, des fonds régionaux et interrégionaux et enfin des fonds locaux directement via les budgets des hôpitaux.

### A. Les financements nationaux de la recherche clinique

Au niveau national, le ministère apporte son soutien financier par cinq programmes de recherche appliquée en santé ; couvrant les champs de la recherche translationnelle, clinique, médico-économique, organisationnelle et paramédicale, qui se déclinent ensuite selon 8 appels à projets (Figure 2).

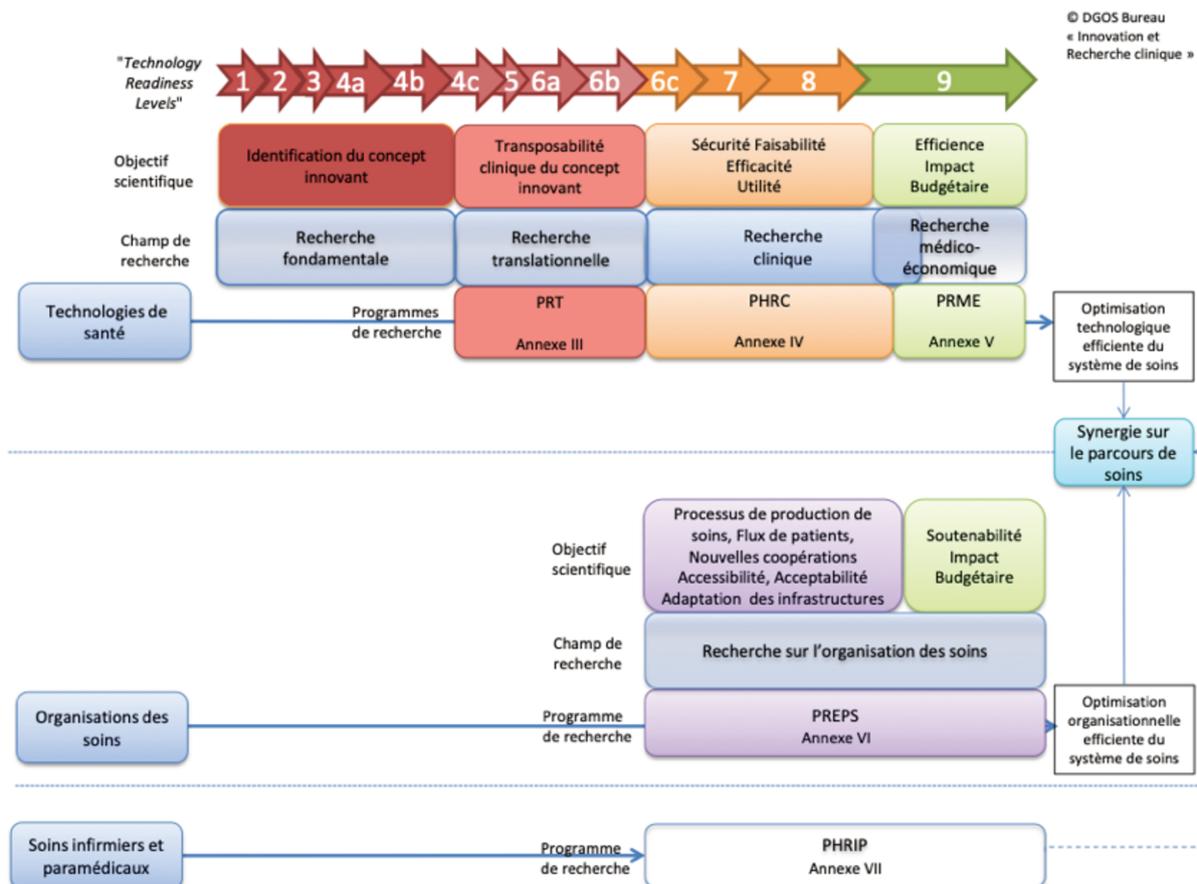


Figure 2 Schéma présentant le continuum de la recherche clinique

Ces projets de recherche permettent à la fois le développement de technologies de santé nouvelles et innovantes, l'interrogation de la pertinence de celles déjà mises en place en évaluant leur efficacité et l'optimisation de l'organisation des soins et des parcours de soins [36]. Cela permet à terme l'amélioration des soins et de l'offre de soins.

Pour déterminer le financement ministériel auxquels ils peuvent être éligibles, les projets sont classés selon leur niveau de maturité technologique également appelé *Technology Readiness Level* (TRL), ces 5 programmes permettent le financement des projets de recherche dont le TRL est compris entre le niveau 4C et 9 (Figure 2) [36]. Le TRL permet également de déterminer l'éligibilité d'un projet à un appel à projet.

- **Les étapes pour candidater à un appel à projet**

Les appels à projet, développés en 1993, sont diffusés chaque année via une circulaire de la direction générale de l'offre de soins (DGOS) et permettent aux équipes hospitalières de postuler pour un financement de leur projet. Dans un premier temps, une pré-sélection est réalisée à partir des lettres d'intentions soumises par les candidats. Puis, les candidats dont la lettre d'intention a été retenue peuvent soumettre un dossier complet présentant leur projet [36].

Une fois les dossiers déposés au niveau national, la sélection est ensuite organisée par la DGOS et les projets retenus sont ainsi financés dans la limite de l'enveloppe annuelle dédiée par le ministère [37].

### 1) Programme Hospitalier de Recherche Clinique

Le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC), créé en 1992, a plusieurs objectifs. Il permet de dynamiser la recherche clinique hospitalière afin de promouvoir le progrès médical, il participe aussi à l'amélioration de la qualité des soins par l'évaluation de nouvelles méthodes diagnostiques et thérapeutiques et enfin permet de valider scientifiquement les nouvelles connaissances médicales dans le but de diffuser ces innovations dans le système de santé [37].

Le PHRC finance des projets de recherche dont les objectifs sont de mesurer l'efficacité des technologies de santé et/ou d'en évaluer la sécurité, tolérance et la faisabilité de son utilisation chez l'Homme. Les résultats de ces projets doivent directement permettre une modification de la prise en charge des patients [36].

Ainsi, 3 appels à projet sont dédiés à la recherche clinique avec :

- Le Programme Hospitalier de Recherche Clinique national (PHRC-N) ;
- Le Programme Hospitalier de Recherche Clinique en cancérologie (PHRC-K) ;
- Le Programme Hospitalier de Recherche Clinique inter-régional (PHRC-I).

Chacun d'entre eux présente des critères d'éligibilité précis.

- **Les critères d'éligibilité à un Programme Hospitalier de Recherche Clinique**

Pour qu'un projet soit éligible, il doit, dès la lettre d'intention, justifier de l'impact des résultats attendus sur la prise en charge des patients et démontrer que la méthodologie de la recherche permettra d'obtenir des données apportant un haut niveau de preuve [36].

Les projets dont le but est uniquement de constituer ou d'entretenir des cohortes ou des collections biologiques, ne sont pas éligibles au PHRC.

De plus, les projets comportant un volet médico-économique présentent un cas particulier : ne sont éligibles que les projets de phase III, ayant pour objectif principal de démontrer comparativement l'efficacité clinique de la technologie de santé et pour objectif secondaire un volet médico-économique qui évalue comparativement l'efficacité de la technologie de santé et qui doit être rédigé par un économiste de la santé<sup>21</sup> [36].

- **Modalités de suivi des projets financés**

Lors du dépôt du dossier complet de candidature à un appel à projet, une grille budgétaire détaillant les financements nécessaires à la réalisation du projet (Annexe 1 ) est demandée. C'est ensuite selon cette grille que le montant total attribué au projet est déterminé.

Le financement via le PHRC est débloqué au fur et à mesure de l'avancée de l'étude. Chaque projet sélectionné doit donc rendre compte de l'état d'avancement de l'étude auprès de la DGOS pour débloquer les fonds. Ainsi, le montant total est réparti selon 5 tranches de financement correspondant à la validation de 5 phases clés de l'étude (Figure 3) ; telles que l'obtention des autorisations réglementaires ou lorsque 50% des inclusions sont réalisées.

Selon le type de PHRC, le pourcentage correspond à chacune des phases pourra être différent.

---

<sup>21</sup> L'économiste de la santé rédigeant le volet médico-économique doit être identifié dès le stade de la lettre d'intention et doit le rédiger selon les standards méthodologiques de la Haute Autorité de Santé (HAS) [36].

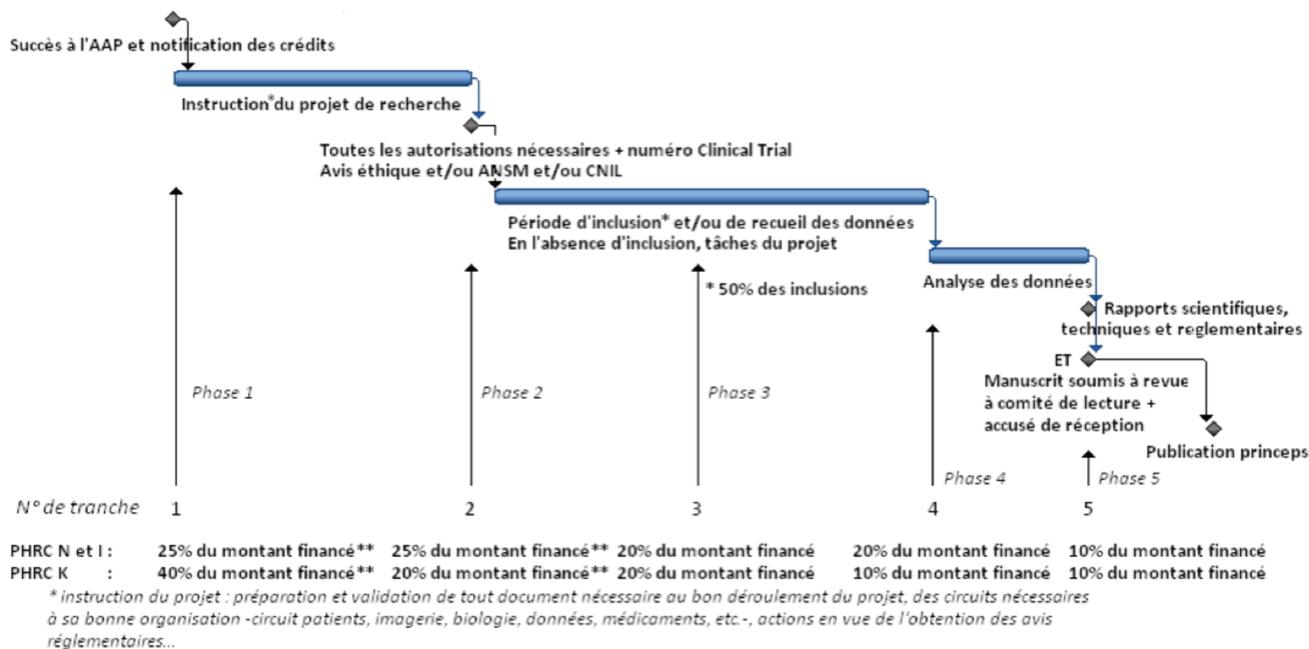


Figure 3 Modalités de financement des projets retenus à un PHRC national, inter-régional et en cancérologie [38].

## 2) Le Programme Hospitalier de Recherche Clinique National

Le programme hospitalier de recherche clinique national concerne toutes les pathologies à l'exception du cancer et des infections liées au VIH, VHB et VHC [36]. L'appel à projet est lancé une fois par an et la lettre d'intention, puis le dossier complet sont à déposer sur la plateforme Innovarc<sup>22</sup>.

En moyenne, 98 projets bénéficient chaque année du PHRC-N. Depuis 2012, l'enveloppe totale allouée par le ministère a augmentée de 63% pour passer de 43 millions d'euros en 2012 à près de 70 millions d'euros en 2019 [39]. Cette augmentation met en évidence le désir des pouvoirs publics de soutenir la recherche clinique mais également le coût croissant des projets. En 2019, le PHRC-N a permis le financement de plus de 100 projets avec un financement allant de 106 000€ à 1 829 000€ par projet et une moyenne de 647 000€.

<sup>22</sup> Innovarc-3 est une plateforme sécurisée de dépôt des projets relatifs à la recherche et à l'innovation en santé, pilotés par le ministère chargé de la santé [39].

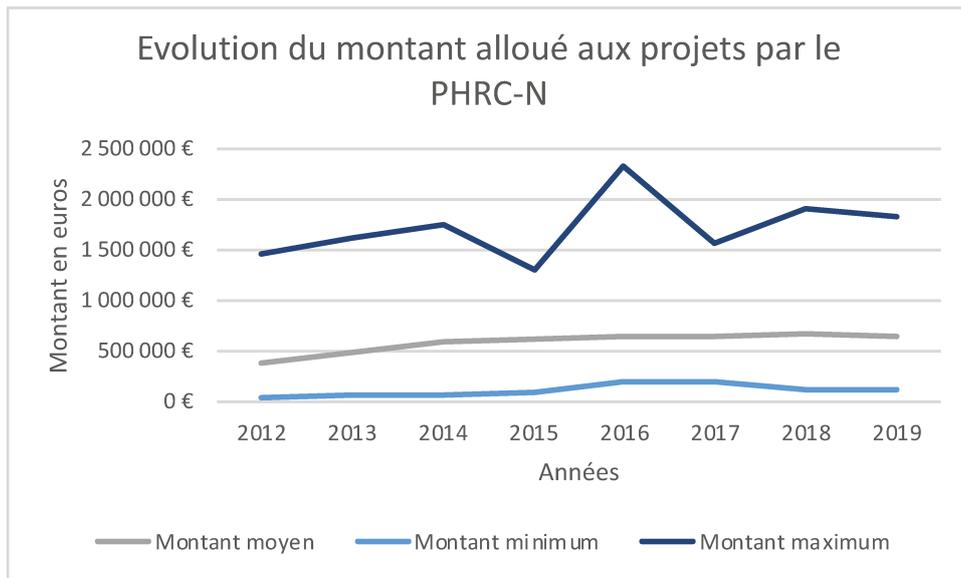


Figure 4 Évolution du montant alloué aux projets ayant reçu un financement par le programme hospitalier de recherche clinique national de 2012 à 2019

### 3) Le Programme Hospitalier de Recherche Clinique en cancérologie

Le programme hospitalier de recherche clinique en cancérologie (PHRC-K) est dédié à toutes les technologies de santé relatives au cancer [36]. Sa gestion est déléguée à l'institut national du cancer<sup>23</sup> (INCa) qui possède sa propre plateforme pour le dépôt des projets appelé « portail PROJETS ». Les démarches sont communes aux autres PHRC avec dans un premier temps le dépôt d'une lettre d'intention puis, si elle reçoit un avis favorable de l'INCa, le dépôt d'un dossier complet.

Elle possède toutefois son propre processus de sélection des projets. La procédure de sélection s'appuie sur une évaluation scientifique indépendante menée par des évaluateurs internationaux. Selon cette évaluation, le comité international de recherche clinique en cancérologie (CIR2C) classe les projets. Enfin, la liste des projets retenus pour un financement sont proposés par l'INCa auprès de la DGOS pour validation[40]. Les dossiers sont ensuite suivis par l'INCa.

De plus, l'INCa possède en plus des orientations générales du PHRC, des orientations spécifiques avec pour objectif de faire émerger prioritairement les grands essais cliniques coopératifs multicentriques, les essais portant sur l'évaluation de la validité clinique de

<sup>23</sup> L'institut national du cancer (INCa), créée par la loi de santé publique du 9 Août 2004, est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie de l'État chargée de coordonner les actions de lutte contre le cancer. Le PHRC-K entre dans le cadre de sa mission d'initiation et de soutien à l'innovation scientifique, médicale, technologique et organisationnelle. [41].

techniques innovantes, ou portant sur des indications rares ou sur des populations spécifiques telles que les enfants ou personnes âgées [41].

Les dépenses éligibles à cet appel à projet sont les dépenses liées au personnel impliqué sur le projet, les dépenses de fonctionnement, les dépenses d'équipement et d'investissement et enfin les frais de gestion.

En moyenne, ce sont 41 projets par an qui sont financés par le PHRC-K, avec un montant moyen de 590 000€ en 2019. L'enveloppe totale dédiée au PHRC-K est restée stable depuis 2012 avec 21 396 506 € distribué en 2019 [39].

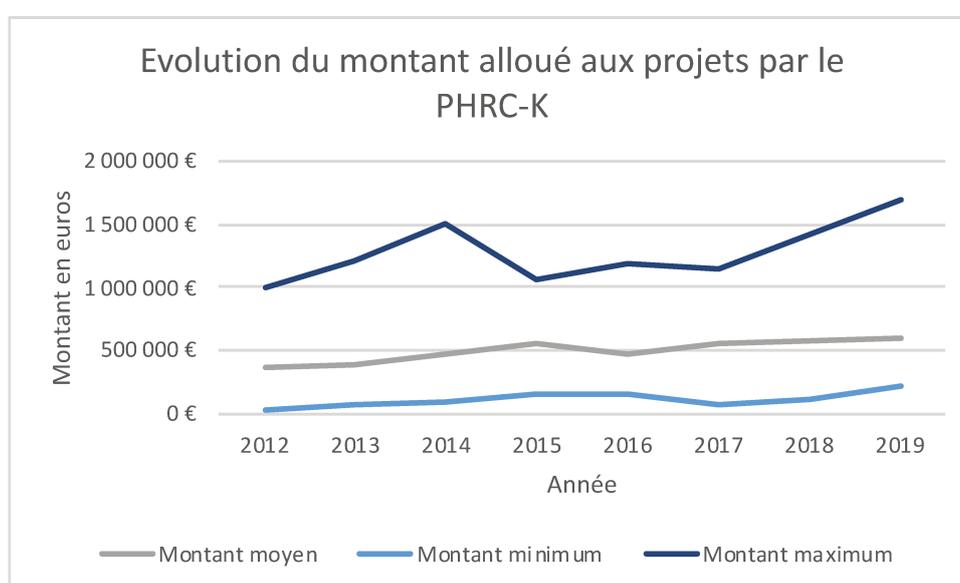


Figure 5 Évolution du montant alloué aux projets ayant reçu un financement par le programme hospitalier de recherche clinique en cancérologie de 2012 à 2019.

#### 4) Agence Nationale de la Recherche :

Crée en 2005, la mission de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) est de mettre en œuvre le financement de projets afin de dynamiser la recherche en France et d'en assurer la visibilité à l'étranger [42].

Depuis 2010, l'ANR est opérateur de l'État pour la gestion des grands programmes d'investissement dans les champs de l'enseignement supérieur et de la recherche. Elle assure ainsi la mise en œuvre des appels à projets, l'organisation de la sélection, de la contractualisation, du financement, du suivi, de l'évaluation et de l'impact des projets [42].

Pour répondre à l'appel à projet générique de l'ANR, les démarches doivent être réalisées exclusivement sur le site de l'ANR.

On retrouve par exemple l'appel à projet dans le cadre de la recherche hospitalo-universitaire en santé (RHU) dont la 5<sup>e</sup> vague de financement a lieu cette année. Elle vise à soutenir des projets de recherche translationnelle en santé ou de recherche clinique par la prolongation de travaux de recherche fondamentales en biologie, épidémiologie, en sciences sociales ou en économie de la santé avec pour objectif une amélioration de la prise en charge des patients, une meilleure compréhension des maladies, le développement de traitements plus effacés et mieux tolérés, ou une amélioration de la performance des systèmes de soin [43]. Les projets retenus peuvent être subventionnés dans la limite de 10 000 000€ [44].

## 5) Le programme de recherche médico-économique

Le programme de recherche médico-économique (PRME) participe au soutien des projets de recherche ayant pour objectif l'évaluation médico-économique des technologies de santé<sup>24</sup> et des stratégies de prise en charge [36].

Ce programme comprend 2 axes [36]:

- Un axe visant à déterminer l'efficacité des nouvelles technologies de santé appelé « axe Innovation en santé ». Ces dernières doivent disposer au préalable d'une AMM ou d'un marquage CE pour y être éligible.
- Un axe permettant de comparer l'efficacité de stratégies de prise en charge de patients fondées sur des technologies de santé, axe appelé « parcours de santé ». En effet, un fois évaluées, les technologies de santé intègrent les stratégies de prise en charge préventive, diagnostique, thérapeutique et de suivi dont l'ensemble forme ensuite le parcours de santé.

Les projets éligibles au PRME doivent avoir comme objectif principal l'évaluation médico-économique des technologies de santé ou des stratégies de prise en charge, basé sur des études réalisées au préalable et permettant d'en assurer l'efficacité et la sécurité [36].

L'appel à projet du PRME concerne toutes les pathologies, y compris celle du cancer. Le processus de sélection a lieu sous la même forme que pour les PHRC en deux étapes ; avec dans un premier temps une présélection via les lettres d'intention par un jury institutionnel

---

<sup>24</sup> Une technologie de santé est « une innovation pouvant servir à la promotion de la santé, à la prévention, au diagnostic ou au traitement d'une maladie aiguë ou chronique, ou encore à des fins de réadaptation ». Cela englobe à la fois les produits pharmaceutiques, les dispositifs, les interventions et les systèmes organisationnels utilisés dans les soins de santé [36].

qui évaluent l'éligibilité, la pertinence de la question posée et l'originalité du pré-projet proposé. Puis la sélection finale se fait à partir des dossiers complets par un jury scientifique à partir de l'évaluation de la pertinence clinique, de la qualité méthodologique et de la faisabilité opérationnelle du projet et sur le critère de l'adéquation du budget demandé selon les besoins du projet et enfin du niveau de qualité des résultats attendus [36].

En 2019, 12 projets ont reçu un financement via l'appel à projet du PRME pour un montant moyen de 880 282 € avec une enveloppe totale de près de 10 000 000€.

## 6) Le programme de recherche sur la performance du système de soins

Le programme de recherche sur la performance du système de soins (PREPS) a pour objectif d'améliorer l'efficacité mais également l'efficience de l'organisation des services de santé [36]. Il se traduit par le soutien financier aux projets d'expérimentation de nouveaux modèles d'offre ou d'organisation de services de santé ou de parcours de patients.

Pour que ces recherches puissent impacter l'orientation de la politique de santé publique et d'aboutir à l'amélioration du système de santé, il est demandé à ce que les recherches organisationnelles, interventionnelles ou non, garantissent un haut niveau de preuve des données obtenues, elle doit également pouvoir être généralisée [36].

Cet appel à projets est ouvert à toutes les disciplines pouvant impacter l'organisation des services de santé ; il exclut toutefois les produits de santé, les actes de santé et les projets d'action de soins et leur évaluation, qui n'entre pas dans son champ d'action [36]. Aussi, l'évaluation de l'impact de la recherche doit être déterminé dans le contexte français.

On peut donc par exemple retrouver des projets portant sur : les processus de travail ou de production des soins, le parcours de soins ou de santé qui se rapporte à la chronologie des tâches réalisées et des intervenants, et enfin au flux de patient par rapport à leur durée de séjour au volume que cela représente, etc. [36].

Le processus de sélection est réalisé de la même manière que pour le PRME avec dans un premier temps une pré-sélection par un jury institutionnel à partir des lettres d'intention, puis une sélection par un jury scientifique des projets qui recevront le financement à partir des dossiers complets.

Le montant total alloué dans le cadre du PREPS a évolué de 27% entre 2013 et 2019 passant de 12 996 647€ à 16 440 975 €. On peut également observer que depuis 2015, le montant moyen alloué aux projets financés a augmenté de 64%, pour arriver à 548 033 € en 2019.

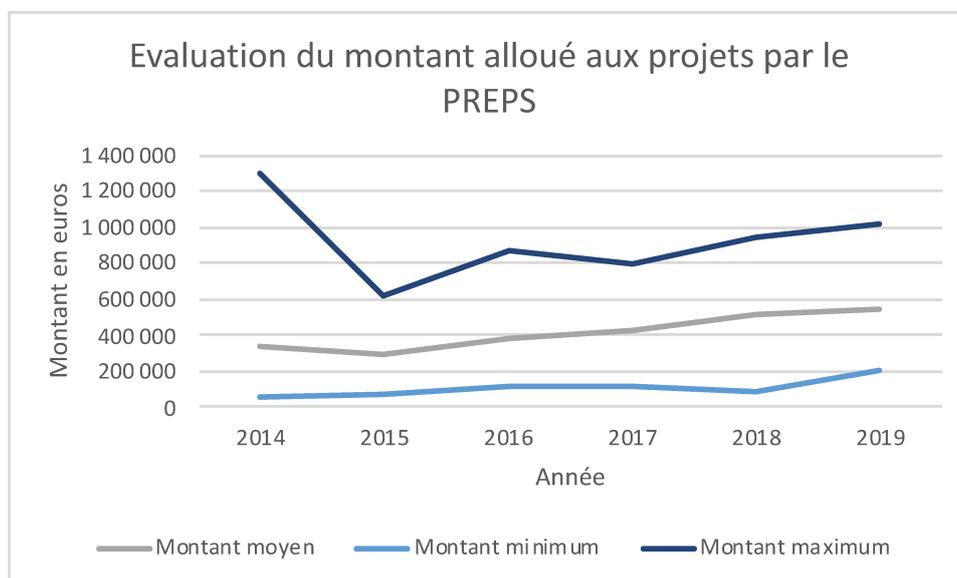


Figure 6 Évolution du montant alloué aux projets ayant reçu un financement par le programme hospitalier de recherche clinique innovation de 2014 à 2019

## B. Les financements régional et inter-régional de la recherche clinique

### 1) Le Programme Hospitalier de Recherche Clinique Interrégional

Le programme hospitalier de recherche clinique interrégional (PHRC-I) est dédié aux projets d'envergure régionale et interrégionale. Il concerne toutes les pathologies à l'exception des infections liées au VIH, VHB et VHC [36].

Le montant total disponible pour la campagne d'une année donnée est défini au niveau national. Elle est ensuite répartie entre les groupements interrégionaux de recherche clinique et d'innovation (GIRCI). Par exemple pour l'année 2020, le montant total disponible était de 25 000 000€ dont le GIRCI Nord-Ouest a reçu 3 000 000€, l'île de France 7 000 000€ ou encore le GIRCI grand ouest a reçu 2 800 000€.

Pour les chercheurs répondants à cet appel à projet, le montant de la subvention demandée est fixé librement ; toutefois, le montant accordé restera dans la limite du montant total disponible selon la région.

En s'intéressant aux Depuis 2012, le montant moyen alloué aux projets dans le cadre du PRHC-I a augmenté avec un montant total passant de 16 399 750 € à 24 744 672 € soit une

augmentation de 51% (Figure 7). De plus, ce sont en moyenne 100 projets par an qui sont financés par cet appel à projet [39].

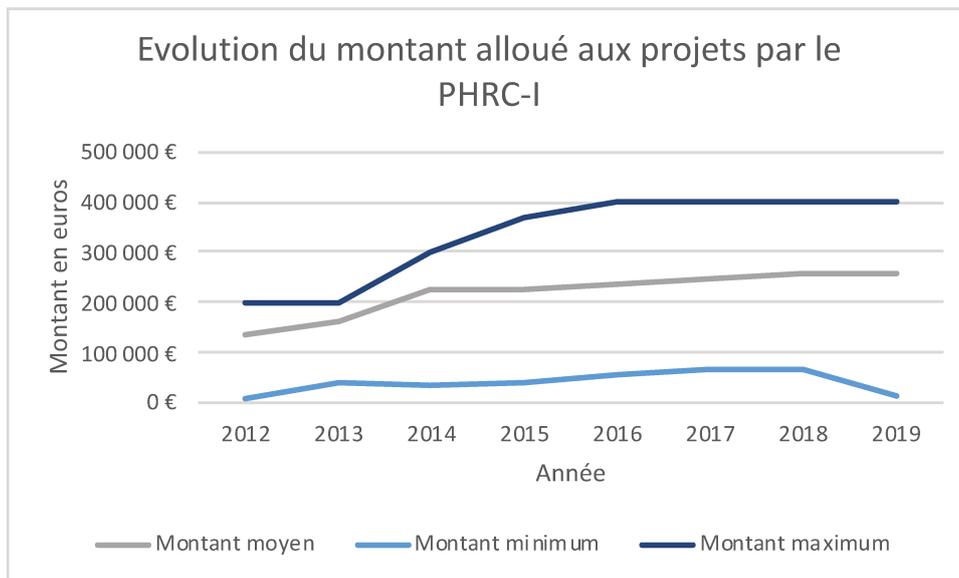


Figure 7 Évolution du montant alloué aux projets ayant reçu un financement par le programme hospitalier de recherche clinique innovation de 2012 à 2019

## 2) Aide à l'émergence « jeune chercheur »

L'appel à projets d'aide à l'émergence a pour objectif de permettre l'émergence de jeunes chercheurs ou jeunes équipes de recherches tout en encourageant les jeunes équipes à construire de nouveaux projets déposés dans le cadre d'appels d'offre de plus grande envergure tels que le PHRC régional ou interrégional.

Pour le GIRCI Nord-Ouest, sont éligibles à cette aide les projets épidémiologiques, constituant ou entretenant une cohorte ou une collection biologique, de recherche clinique prospectives, pilotes ou innovants ; qu'ils soient monocentriques ou bicentriques. Pour être éligible, le porteur de projet doit avoir moins de 40 ans et avoir le statut de médecin (CCA, AHU, MCU-PH, PHU, PH ou assistants spécialisés), de pharmacien ou de dentiste. Il doit également exercer dans un établissement de santé de l'inter-régional et enfin n'avoir jamais obtenu précédemment de financement via des PHRC (inter-régional, national ou cancer) [45]. De plus, le projet doit comprendre l'engagement d'un méthodologiste ou d'un sénior de l'équipe à conduire le projet à son terme.

Le processus pour postuler à cet appel à projets suit le schéma habituel, avec dans un premier temps la soumission d'une lettre d'intention, puis pour les projets sélectionnés, la

soumission d'un dossier complet. Ce dernier est ensuite expertisé, enfin la liste des projets lauréats est publiée.

Via cette aide, les porteurs de projet peuvent prétendre à un financement allant jusqu'à 40 000€ [45]. En 2019, sur 39 lettres d'intention déposées, 10 projets ont été retenus pour une enveloppe de financement total de plus de 355 000€ [45].

### C. Le financement hospitalier de la recherche clinique

Le financement hospitalier de la recherche clinique fonctionne via des appels à projets émis en interne, et gérés directement par les DRI locales. Les thématiques mises en avant sont propres à chaque DRI, voici l'exemple du centre hospitalier universitaire de Lille.

Dans le cadre de la recherche clinique, le CHU de Lille collabore avec de nombreux acteurs locaux tel que l'Inserm, le CNRS, l'Institut Pasteur de Lille, le Centre Oscar Lambret, les établissements publics de la région, etc.

Les activités de recherche clinique sont organisées autour de 4 axes thématiques focalisés sur la prise en charge du patient : cancer, neurosciences, maladies métaboliques et cardiovasculaires et enfin inflammation infection et immunité. Elle est également organisée selon 2 axes longitudinaux « longévité et prévention » et enfin selon 4 axes technologiques de recherche pour outiller la prise en charge du patient avec le médicament, les dispositifs médicaux et technologies de santé, la génomique et le développement du numérique [46].

Le financement de ces appels à projets provient directement du budget annuel du centre hospitalier.

Voici quelques exemples d'appel à projets développés au sein du CHU de Lille.

- **L'appel à projet Budget Programme Innovation du CHU de Lille**

L'appel à projets Budget Programme Innovation (BPI), créé en 2008 a pour objectif de garantir l'accès précoce des patients aux innovations ayant un coût important. Cela se traduit en permettant aux cliniciens de tester l'intérêt d'une technologie innovante ayant un service médical attendu important mais restant toutefois à confirmer [47].

L'enveloppe annuelle dédiée est de 1 700 000€ ; depuis sa création, plus de 10 000 patients ont pu bénéficier de cet engagement à travers le soutien de 103 projets [47].

- **Le bonus Recherche**

Le bonus recherche ou bonus R est également une aide au développement de la recherche clinique instauré par le CHU de Lille. Cette aide dont l'enveloppe allouée est de 360 000€ a pour objectif de dynamiser les activités de recherche au sein de pôles en prenant en charge par exemple les frais de publications des études réalisées ou le financement de postes d'Attaché de Recherche Clinique au sein des services. Bien que ce financement ne soit pas alloué directement à un projet mais à un pôle, il permet d'encourager les porteurs de projets à développer leurs projets.

---

Bien qu'une multitude d'appel à projet soient disponible, chaque projet ne peut prétendre qu'une seule fois au financement d'un PHRC. Ainsi, une fois le financement obtenu, il ne pourra pas être demandé de nouveau financement pour ce même projet via un autre PHRC. Il est donc d'autant plus important pour le porteur du projet de recevoir un accompagnement optimal lors de ces démarches et d'identifier le PHRC qui correspondra le mieux aux besoins de l'étude.

Ainsi, le gouvernement joue un rôle majeur dans le développement des essais cliniques. En définissant des priorités nationales ou des thèmes spécifiques qu'il souhaite financer, il encourage les porteurs de projets à innover dans ces domaines, et à terme agit pour l'amélioration de la prise en charge des patients.

### III. Cas particulier du circuit de financement des projets au sein du CHU de Lille

Au sein du CHU de Lille, ce sont au total 330 professionnels de santé dédiés à la recherche clinique qui travaillent chaque jour au sein de services de soins, de plateau technique de pointe et d'infrastructures certifiées [47].

Ces structures d'appui à la recherche sont coordonnées par la Direction de la Recherche et de l'Innovation (DRI)<sup>25</sup> dont les missions sont : l'aide au pilotage, la mise en place de partenariats académiques et industriels, l'accompagnement des leaders médicaux et paramédicaux pour la coordination des projets via le Pôle Promotion, l'aide à l'investigation pour faciliter le développement d'études cliniques et de ses bonnes pratiques au sein du CHU de Lille et enfin la gestion et le suivi des activités et des projets [47].

C'est dans le cadre de ces différentes missions que le CHU accompagne les porteurs de projets dans la recherche de financement.

#### A. Les deux types de promotion : interne et externe

Afin de bien comprendre le processus de circuit de financement des projets, il faut dans un premier temps distinguer la promotion interne de la promotion externe.

La promotion externe correspond à l'ensemble des projets dont le CHU de Lille n'est pas le promoteur. Elles sont menées et financées par des industriels tels que les laboratoires pharmaceutiques.

En revanche, la promotion interne correspond à des études dont le CHU est promoteur. Souvent, ce sont des professionnels de santé, travaillant ou non au sein du CHU qui font appel au CHU de Lille qui devra donc en assurer le financement.

#### B. L'accompagnement des porteurs de projet en promotion interne

Lorsque l'expertise méthodologique et biostatistique est terminée, le porteur de projet entre alors en contact avec la cellule montage de projet pour l'aspect financier.

---

<sup>25</sup> Cette structure est appelée au niveau national Direction de la recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI).

Dans un premier temps, à partir du protocole, la cellule montage de projet identifiera de manière la plus précise possible les coûts liés à la réalisation du protocole. Certains coûts identifiés entreront dans le cadre de la prise en charge habituelle du patient, en revanche, certains points pourront être spécifique au protocole et constitueront alors les surcoûts. Ces derniers seront entièrement à la charge du promoteur et un financement sera alors nécessaire. Cette étape nécessite d'échanger avec l'ensemble des acteurs qui participeront à l'étude.

C'est une fois ces spécificités identifiées qu'un budget est réalisé, il est ensuite revu avec le porteur de projet. Lorsque le budget est validé, la recherche de financement peut commencer.

D'un projet à l'autre, les besoins seront très différents. Dans le cas où un partenariat ou une collaboration externe est requise, la cellule de montage de projet participera aux discussions afin d'établir le contrat entre l'entreprise et le promoteur.

En revanche, s'il y a un recours au financement public, la cellule de montage de projet orientera, selon les caractéristiques du protocole, les besoins financiers pour la réalisation du projet et les points à financer, vers l'appel à projets le plus adapté.

Elle accompagne également le porteur de projet dans la rédaction de sa lettre d'intention, puis si elle est retenue, dans la préparation du dossier complet afin d'obtenir le financement.

L'un des principaux atouts de la cellule de montage de projet est sa capacité à communiquer le plus efficacement possible sur les appels à projet en cours. Pour chacun d'entre eux, les médecins, services ou pôles pouvant entrer dans les conditions d'accès sont contactés afin d'accompagner les porteurs de projet qui souhaiteraient y répondre.

---

La recherche de financement peut être un processus long et complexe notamment lors de la détermination des coûts et des sources de financement adaptées. C'est pourquoi l'accompagnement des porteurs de projet est essentielle afin d'assurer la réussite de l'étude.

## Conclusion

---

La réglementation actuelle des essais cliniques et de plus en plus stricte, permettant ainsi d'assurer la sécurité des participants. Toutefois, ce durcissement des lois entraîne des coûts supplémentaires pour le promoteur, notamment via l'obligation de financer les surcoûts liés à la recherche.

Déterminer le budget d'une étude avant même sa mise en œuvre peut s'avérer être un exercice particulièrement périlleux. Cela demande un travail d'anticipation : à partir du protocole, il faut tracer le parcours du patient et déterminer l'ensemble des actes qui feront partie du soins habituel et donc pris en charge par l'assurance maladie, mais également tracer tous les actes qui seront en dehors de ce cadre et donc spécifiques au protocole de l'étude. Ces derniers, appelés surcoûts, devront être financés par le promoteur. Mais ce n'est pas tout, il faut également prendre en compte le coût lié à la mise en place, au suivi et à la clôture de l'étude.

Si le budget est sous-évalué, les conséquences pour la réalisation de l'étude seront dramatiques : il faudra alors en cours de route trouver de nouveaux financements.

La recherche de financements peut paraître comme un processus complexe, que ce soit dans la rédaction des contrats avec les industriels pour le financement privé, ou la recherche de l'appel à projet le plus approprié vis-à-vis du sujet de l'étude et du financement nécessaire, tout en prenant en compte les critères d'éligibilité de chacun d'entre eux.

Ainsi, la recherche clinique est financée d'une part par des organismes privés qui permettent d'apporter des moyens très importants sur des thématiques touchant les populations telles que le cancer, les vaccins ou les pathologies cardio-vasculaire. Cela permet un développement rapide de technologies très innovantes. Puis, bien que le financement public soit moins important en comparaison du financement privé, il met l'accent à la fois sur des grandes thématiques de santé comme les neurosciences ou ici aussi le cancer, tout en soutenant aussi des thématiques plus spécifiques et en mettant en place des dispositifs pour encourager les jeunes chercheurs.

Parfois, des conditions extérieures influencent l'étude et peuvent avoir des conséquences financières avec par exemple un ralentissement des inclusions telle que l'on a pu le constater suite à la pandémie de COVID-19. La question se pose alors de prolonger l'étude et donc de trouver de nouveaux financements.

Il semble également important de souligner l'influence sur le milieu de la recherche clinique qu'a eu l'épidémie de COVID-19. Bien que les études en cours aient toutes été impactées par une baisse significative des inclusions de nouveaux patients, de nombreuses études portant sur le COVID-19 se sont développées. Cela a permis la publication de résultats rapide et de la mise sur le marché, par exemple, de vaccin en un temps record.

On observe que parallèlement à cette tendance, les financements disponibles pour les études portant sur le COVID-19 se sont démultipliés, qu'ils soient de source publique ou de source privée. De nombreux Appels à projets ont été mis en place pour soutenir les études COVID-19.

Ce cas de figure démontre une nouvelle fois que le financement des essais cliniques est indissociable de l'innovation et donc au développement de la recherche clinique.

## Bibliographie

---

1. INCa. *Plus d'un tiers des mesures de la stratégie décennale de lutte contre les cancers lancées dès 2021. Un objectif : améliorer le service rendu à l'ensemble de nos concitoyens.* [Communiqué de Presse] 2021 [Consulté en 2021]; Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Presse/Dossiers-et-communiques-de-presse/Plus-d-un-tiers-des-mesures-de-la-strategie-decennale-de-lutte-contre-les-cancers-lancees-des-2021.-Un-objectif-ameliorer-le-service-rendu-a-l-ensemble-de-nos-concitoyens>.
2. Leem, *Attractivité de la France pour la recherche clinique* 2020, Leem.
3. Inserm. *Le développement du médicament : de l'éprouvette à la pharmacie.* 2013 [consulté le 13/05/2021]; Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/medicament-developpement>.
4. Leem. *Quel est le rôle de la recherche clinique.* 2018 [consulté en 2021]; Disponible sur : <https://www.leem.org/100-questions/quel-est-le-role-de-la-recherche-clinique>.
5. Inserm. *Les essais cliniques (Recherches interventionnelles portant sur un produit de santé).* 2013 [consulté en 2021]; Disponible sur: <https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-portant-sur-produit-sante>.
6. ANSM, *Rapport d'activité 2019 de l'ANSM.* 2020.
7. Halioua, B. *Du procès au code de Nuremberg : principes de l'éthique biomédicale.* 2014.
8. Amiel, P. « *Code de Nuremberg* » *Traductions et adaptations en français.* 2011.
9. Association Médicale Mondiale. *Déclaration d'Helsinki de l'AMM - principes éthiques applicables à la recherche médicale impliquant des êtres humains* 2017 [consulté le 14/05/2021]; Disponible sur : <https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/>.
10. ICH, *Guideline for good clinical practice*, G.C.p. Network, Editor. 1990: ichgcp.net.
11. Parlement européen, *Règlement (UE) n ° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et abrogeant la directive 2001/20/CE P.* Européen, Editor. 2014.
12. République Française. *Code de la santé publique Article L1121-1.* 2016 [Consulté le 15/05/2021]; Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000032722870/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000032722870/).

13. CNIL. *La loi Informatique et Libertés*. 2019 [Consulté le 15/05/2021]; Disponible sur: <https://www.cnil.fr/fr/la-loi-informatique-et-libertes>.
14. CNIL. *Le règlement général sur la protection des données - RGPD*. 2018 [Consulté en 2021]; Disponible sur : <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protection-donnees>.
15. Coheris. *Loi informatique et libertés 2020* [consulté le 15/05/2021]; Disponible sur : <https://donnees-rgpd.fr/loi-informatique-libertes/>.
16. Notre Recherche Clinique. *Comprendre tous les enjeux de la recherche clinique 2021* [Consulté en Mai 2021]; Disponible sur: <https://notre-recherche-clinique.fr/comprendre/#183>.
17. Service Public d'Information de Santé *Les intervenants dans un essai clinique. Une multiplicité d'acteurs au service de la recherche*. 2020.
18. ANSM. *L'ANSM en bref*. 2020 [consulté le 16/05/2021]; Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/>.
19. ANSM. *Nos missions : encadrer les essais cliniques*. 2020 [consulté en Mai 2021]; Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-lacces-a-linnovation-therapeutique/p/encadrer-les-essais-cliniques#title>.
20. ARS *Comités de protection des personnes (CPP)*. 2021.
21. CNIL, *Rapport annuel : la CNIL en bref 2019*. 2019, Commission nationale informatique et liberté cnil.fr.
22. Etablissement Français du Sang. *Comment est organisé le don de sang ?* 2021 [consulté en 2021; disponible sur: <https://dondesang.efs.sante.fr/comprendre/comment-est-organise-le-don-de-sang>.
23. ANSM. *Essais cliniques : obtenir un numéro d'enregistrement IDRCB et EudraCT*. 2020 [consulté le 08/05/2021]; Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/page/essais-cliniques-obtenir-un-numero-denregistrement-idrcb-et-eudract>.
24. CSP, *Code de la santé publique, Article L1121-10*. 2012: En Ligne
25. CNIL. *Recherche médicale : quel est le cadre légal ?* 2018 10/12/2018 [consulté en 2021]; Disponible sur: <https://www.cnil.fr/en/node/24981>.
26. République Française, *Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain*, R. Française, Editor. 2006, République Française: [legifrance.gouv.fr](http://legifrance.gouv.fr).

27. GIRCI-SOHO. *Comment valoriser vos travaux et votre savoir-faire* 2013 [consulté en 2021]; Disponible sur : <https://www.girci-soho.fr/sites/default/files/Productions/Guides/Guide-Valorisation.pdf>.
28. Beaussonie, G., *Le contrat au service de la propriété de la recherche*. Marché et organisations, 2011. **13**(1): p. 83-106.
29. Sanofi, *Sanofi et le Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux signent un partenariat autour de la recherche clinique et scientifique*. 2021, Sanofi: sanofi.fr.
30. République Française, *Arrêté du 6 janvier 1989 relatif à la terminologie économique et financière*, R. Française, Editor. 1989, République Française Legifrance.gouv.fr.
31. Direction de l'information légale et administrative (Premier Ministre), *Mécénat : dons en faveur de l'achat d'un bien d'intérêt culturel*, Ministère chargé des finances, Editor. 2021, République Française: service-public.fr.
32. Ministère de la culture, *Qu'est-ce que le mécénat ?*, culture, Editor. 2021, Ministère de la culture culture.gouv.fr.
33. BOISSARD, A.-S.D. *Qu'est-ce que le mécénat à Gustave Roussy ?* 2021 [consulté en 2021]; disponible sur : <https://www.gustaveroussy.fr/fr/mecenas>.
34. Direction de l'information légale et administrative, *Fondation reconnue d'utilité publique (FRUP)*. 2021, République Française: service-public.fr.
35. Fondation AP-HP. *La Fondation de l'AP-HP*. 2020 22/10/2020 [consulté en 2021]; disponible sur: <https://www.aphp.fr/fondation-de-l-aphp>.
36. Ministère des solidarités et de la santé. *NOTE D'INFORMATION N° DGOS/PF4/2020/18 du 28 janvier 2020 relative aux programmes de recherche sur les soins et l'offre de soins pour l'année 2020*. 2020; disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2020\\_18.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2020_18.pdf).
37. DGOS. *Programme hospitalier de recherche clinique - PHRC*. 2019 11/09/2019 [consulté le 01/03/2021]; disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/l-innovation-et-la-recherche-clinique/appels-a-projets/article/programme-hospitalier-de-recherche-clinique-phrc>.
38. DGOS, *Financement DGOS PHRC N & K et PHRC I* 2010, Direction Générale de l'Offre de Soins: solidarites-sante.gouv.fr.
39. Ministère des solidarités et de la santé. *Les projets retenus*. 2020 08/10/2020 [consulté en 2021]; disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/l-innovation-et-la-recherche-clinique/appels-a-projets/article/les-projets-retenus#PHRC>.

40. Institut National du Cancer. *Appel à projets national en cancérologie 2020 Orientations de l'appel à projets*. 2020 [consulté en 2021]; disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets/Appels-a-projets-resultats/PHRC-K-2020>.
41. INCA. *Recherche clinique en cancérologie : les appels à projets nationaux*. 2020 [consulté en 2021]; disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Soutien-a-la-recherche-clinique/Les-appels-a-projets-nationaux>.
42. Agence Nationale de la Recherche. *L'ANR et la recherche - Missions*. 2021 [consulté en 2021]; disponible sur: <https://anr.fr/fr/lanr-et-la-recherche/missions/>.
43. Agence\_Nationale\_de\_la\_Recherche. *Recherche Hospitalo-Universitaire en santé (RHU) – Vague 5 - 2021*. 2021 [consulté en 2021]; disponible sur: <https://anr.fr/fr/detail/call/recherche-hospitalo-universitaire-en-sante-rhu-vague-5-2021-1/>.
44. GIRCI. *ANR : RHU Vague 5 - 2021*. 2021 [consulté en 2021]; disponible sur : <https://www.girci-est.fr/thesaurus/index.php?mots=ANR>.
45. GIRCI-NO. *Aide à l'Emergence*. 2020 [consulté en 2021]; disponible sur: <https://www.girci-no.fr/aide-emergence>.
46. Centre Hospitalier Universitaire de Lille. *Notre activité de Recherche et d'Innovation*. 2021 [consulté en 2021]; Disponible sur: <https://www.chu-lille.fr/les-grands-projets-en-recherche-et-innovation-2>.
47. Centre Hospitalier Universitaire de Lille. *Notre accompagnement en recherche et innovation*. 2021 [consulté en 2021]; Disponible sur: <https://www.chu-lille.fr/notre-accompagnement-en-recherche-et-innovation#1552314494723-f207c64b-657d>

# Table des matières

---

<b>Remerciements</b> .....	<b>1</b>
<b>Sommaire</b> .....	<b>2</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>3</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>4</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>4</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>5</b>
<b>Le cadre du développement des essais cliniques</b> .....	<b>6</b>
<b>I. Des phases de développement précises en recherche clinique</b> .....	<b>7</b>
<b>II. Un cadre législatif et réglementaire stricte appliqué à la recherche clinique</b> .....	<b>9</b>
A. La législation internationale et européenne.....	9
B. La législation française .....	11
<b>III. Les acteurs de la recherche clinique</b> .....	<b>13</b>
A. Le promoteur .....	13
B. L'investigateur .....	13
C. Les participants à l'étude .....	14
D. Les autorités compétentes .....	14
<b>Les différents postes de dépenses d'un essai clinique</b> .....	<b>17</b>
<b>I. Présentation des études prises en exemple</b> .....	<b>18</b>
A. Etude A, en partenariat avec l'établissement français du sang .....	18
B. Etude B, sur le repositionnement d'un médicament .....	18
C. Etude C, évaluant la performance du service de réanimation pédiatrique. ....	19
<b>II. De l'idée au projet de recherche : étude de la faisabilité</b> .....	<b>20</b>
<b>III. Soumission réglementaire : la préparation du dossier d'autorisation d'essai clinique.</b> .....	<b>22</b>
A. Rédaction des documents de l'étude.....	22
B. Le numéro d'enregistrement de la recherche .....	22
C. La souscription à une assurance pour l'essai clinique .....	23
D. Les demandes d'autorisation réglementaires.....	24
E. La déclaration de traitement des données auprès de la CNIL .....	25
F. Quels frais pour les étapes de soumission réglementaire ? .....	26
<b>IV. Activités de préparation au début de l'étude</b> .....	<b>27</b>
A. Création de la plateforme de recueil des données .....	27
B. La réunion de mise en œuvre financière.....	28
C. La collaboration avec des organismes extérieurs au CHU .....	28
<b>V. Les dépenses liées à la phase active de l'étude</b> .....	<b>30</b>
A. L'ouverture des centres participant à l'étude.....	30
B. Le début de la recherche.....	33
C. Le suivi des centres participants .....	33
<b>VI. Fermeture des centres et fin d'essai clinique</b> .....	<b>39</b>
A. Gel de base et analyses statistiques.....	39
B. Fermeture des centres et archivage des données .....	39
C. Déclaration de fin de recherche et rapport final .....	40
D. Valorisation des résultats .....	41

<b>Les sources de financement disponible pour les études de recherche clinique .....</b>	<b>43</b>
<b>I. Les sources de financement privé .....</b>	<b>44</b>
A. Le contrat de collaboration.....	44
B. Le partenariat .....	44
C. Le mécénat.....	45
<b>II. Les sources de financement public .....</b>	<b>47</b>
A. Les financements nationaux de la recherche clinique.....	47
B. Les financements régional et inter-régional de la recherche clinique .....	55
C. Le financement hospitalier de la recherche clinique .....	57
<b>III. Cas particulier du circuit de financement des projets au sein du CHU de Lille .....</b>	<b>59</b>
A. Les deux types de promotion : interne et externe .....	59
B. L'accompagnement des porteurs de projet en promotion interne .....	59
<b>Conclusion.....</b>	<b>61</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>63</b>
<b>Table des matières.....</b>	<b>67</b>
<b>Table des annexes.....</b>	<b>69</b>

## Table des annexes

---

Annexe 1 : Modèle de grille budgétaire à transmettre avec le dossier complet pour candidater à un appel à projet .....	I
--	---

Annexe 1 : Modèle de grille budgétaire à transmettre avec le dossier complet pour candidater à un appel à projet.

<b>Grille budgétaire AAP 2020</b> <b>Financement par la DGOS des établissements de santé, GCS, maisons de santé ou centres de santé</b> <b>pour les appels à projets :</b> <b>PHRC-N, PHRC-K, PHRC-I, PRME, PREPS et PHRIP</b>				
<small>v1-2-décembre-2020</small>				
Numéro du dossier (ex dans Innovarc : PHRC-20-001):				
<b>Acronyme :</b>				
Durée du projet (en mois):				
Nombre de patients ou d'observations				
Porteur du projet <small>(nom-prénom-email-téléphone)</small>				
Établissement de santé, GCS, maison de santé ou centre de santé gestionnaire du financement DGOS				
Correspondant administratif chargé du suivi du projet au sein de l'établissement de santé gestionnaire du financement DGOS (obligatoire) <small>(nom-prénom-email-téléphone)</small>				
<b>Sous peine de non recevabilité, le format de la grille NE doit PAS être modifié.</b>				
<b>Un point de contact unique pour toute question sur le remplissage de cette grille : DGOS-PF4@sante.gouv.fr</b>				
<b>Un détail précis justifiant chacune des dépenses est obligatoire</b>				
TITRE I : Dépenses de personnels affectés à la réalisation du projet	A.DETAILLER : - par catégorie de personnels - à hauteur de leur implication dans le projet	Nbre total de mois.personne nécessaire sur la durée du projet	Coût d'un mois.personne en €	Total éligible au financement DGOS
		A	B	C = (A*B)
1- Personnels permanents (titulaires et CDI) rémunérés par les établissements de santé, GCS, maisons de santé ou centres de santé		Pour les personnels à statut hospitalo-universitaire, seule la partie hospitalière est éligible sans limite de pourcentage Aucun pourcentage minimum d'implication du coordinateur n'est demandé		
Mission d'investigation :				0
				0
				0
				0
				0
				0
				0
Mission de coordination, organisation et de surveillance :				0
				0
				0
				0
Mission de conception, gestion et analyse des données :				0
				0
				0
				0
		0		0
TITRE I : Dépenses de personnels affectés à la réalisation du projet	A.DETAILLER : - par catégorie de personnels - à hauteur de leur implication dans le projet	Nbre total de mois.personne nécessaire sur la durée du projet	Coût d'un mois.personne en €	Total éligible au financement DGOS
		A	B	C = (A*B)
2- Personnels non permanents (CDD) rémunérés par les établissements de santé, GCS, maisons de santé ou centres de santé				
Mission d'investigation :				0
				0
				0
Mission de coordination, organisation et de surveillance :				0
				0
				0
Mission de conception, gestion et analyse des données :				0
				0
				0
		0		0
<b>SOUS TOTAL TITRE I</b>		<b>0</b>		<b>0</b>

	A	B	C = (A*B)	
<b>TITRE II :</b> Dépenses à caractère médical pour la réalisation du projet	<b>A.DETAILLER :</b> Les coûts doivent être compris TTC et s'appuyer sur des devis si besoin <b>La DGOS ne finance pas les dépenses d'investissement donnant lieu à amortissement</b> Vous devez préciser le coût unitaire et la quantité nécessaire pour chaque ligne Chaque ligne de dépense doit être le plus détaillée possible. En particulier, les dépenses supérieures à 100 000 € ou représentant plus de 10 % du total éligible au financement doivent être suffisamment justifiées.	Coût unitaire en €	Quantité nécessaire sur la durée du projet	Total éligible au financement DGOS
	A	B	C = (A*B)	
Surcoûts de pharmacie pour les besoins du projet				0
Surcoûts liés spécifiquement aux actes médicaux et/ou para médicaux pour les besoins du projet				0
Surcoûts liés spécifiquement aux séjours pour les besoins du projet				0
Surcoûts d'imagerie et d'explorations fonctionnelles pour les besoins du projet				0
Surcoûts de biologie et/ou d'anatomo cytopathologie pour les besoins du projet				0
Surcoûts liés à la mise à disposition (rétrocession) de ressources biologiques d'origine humaine pour les besoins du projet				0
Surcoûts de petit matériel médical pour les besoins du projet				0
Surcoûts d'équipement biomédical pour les besoins du projet				0
Surcoûts liés à la sous-traitance à caractère médical pour les besoins du projet				0
Surcoûts liés à la maintenance à caractère médical/biomédical pour les besoins du projet				0
Autres dépenses à caractère médical				0
Surcoûts financés via le référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) et la liste complémentaire				0
<b>SOUS TOTAL TITRE II</b>				<b>0</b>
<b>TITRE III :</b> Dépenses à caractère hôtelier et général pour la réalisation du projet	<b>A.DETAILLER :</b> Les coûts doivent être compris TTC et s'appuyer sur des devis si besoin <b>La DGOS ne finance pas les dépenses d'investissement donnant lieu à amortissement</b> Vous devez préciser le coût unitaire et la quantité nécessaire pour chaque ligne Chaque ligne de dépense doit être le plus détaillée possible. En particulier, les dépenses supérieures à 100 000 € ou représentant plus de 10 % du total éligible au financement doivent être suffisamment justifiées.	Coût unitaire en €	Quantité nécessaire sur la durée du projet	Total éligible au financement DGOS
	A	B	C = (A*B)	
Surcoûts d'informatique pour les besoins du projet				0
Surcoûts Crédit-ball : pour les besoins du projet				0
Surcoûts liés aux fournitures de bureau et papeterie, pour les besoins du projet				0
Surcoûts liés aux frais de documentation, pour les besoins du projet				0
Surcoûts liés aux frais d'affranchissement, pour les besoins du projet				0
Surcoûts liés aux frais de missions, pour les besoins du projet				0
Surcoûts liés aux frais d'impression, de publication, pour les besoins du projet				0
Surcoûts de sous-traitance pour les besoins du projet				0
Surcoûts liés aux transports d'échantillons biologiques, pour les besoins du projet				0
Surcoûts liés à la location de matériels non médicaux, pour les besoins du projet				0
Surcoûts de maintenance et réparation, pour les besoins du projet				0
Surcoûts liés aux frais d'archivage pour les besoins du projet				0
Remboursement des frais de déplacements des participants au projet				0
Indemnités versées aux participants au projet				0
Autres dépenses à caractère hôtelier et général				0
<b>SOUS TOTAL TITRE III</b>				<b>0</b>
<b>RAPPELS DES MONTANTS TOTAUX DEMANDÉS À LA DGOS, N'INCLUANT PAS LES DÉPENSES COUVERTES PAR UN COFINANCEMENT OBTENU</b> (ces dernières sont à renseigner à partir de la ligne 112 - sauf si insertion de ligne)				
MONTANT TOTAL DES DÉPENSES ÉLIGIBLES	0			
TAUX DE MAJORATION POUR FRAIS DE GESTION	10,00%			
MONTANT TOTAL DE LA MAJORATION POUR FRAIS DE GESTION	0			
<b>TOTAL ÉLIGIBLE AU FINANCEMENT DGOS (A)</b>	<b>0</b>			
Nbre total de mois.personne nécessaire sur la durée du projet	0			
Nbre total d'Equivalent Temps Plein sur la durée du projet	0			
Part des dépenses de personnel dans le montant total éligible au financement DGOS				
Coût du projet par patient / observation				
<b>AUTRE(S) RECETTES ASSURANT ÉVENTUELLEMENT LE CO-FINANCEMENT DU PROJET :</b> préciser le(s) financeur(s), l'affectation sur le projet et le montant obtenu ou en attente d'obtention				
Nom du ou des organismes financeurs :	A.DETAILLER : Indiquer les dépenses prises en charge par des co-financeurs dans la grille dédiée ci-dessous	Si elle est connue, affectation du co financement (nature de la ou des dépenses prévues)	Montant(s) :	
			Obtenu(s)	En attente
		Dépenses de personnel		
		Dépenses médicales		
		Dépenses hôtelières et générales		
		Non affectées à ce stade		
		Dépenses de personnel		
		Dépenses médicales		
		Dépenses hôtelières et générales		
		Non affectées à ce stade		
		Dépenses de personnel		
		Dépenses médicales		
		Dépenses hôtelières et générales		
		Non affectées à ce stade		
		<b>COFINANCEMENTS OBTENUS (B)</b>	0	
		<b>COFINANCEMENTS EN ATTENTE (C)</b>		0
<b>TOTAL ÉLIGIBLE AU FINANCEMENT DGOS (A)</b>	[formule automatique]			
<b>COFINANCEMENTS OBTENUS (B)</b>	0			
<b>COÛT TOTAL DU PROJET (A)-(B)</b>	0			

## *Le financement de la recherche clinique*

---

Les problématiques de santé sont nombreuses et variées : la **recherche clinique** apparaît comme l'un des moyens d'y apporter des solutions. Toutefois, la mise en œuvre des essais cliniques représente un coût. La **réglementation** des essais cliniques s'est durci afin de renforcer la sécurité des participants, toutefois cela a également impacté le promoteur qui se voit dans l'obligation de financer les **surcoûts** hospitalier. Il faut donc réaliser un important travail d'anticipation afin de déterminer le budget nécessaire pour la réalisation de l'étude. Lorsque le coût total de l'étude est déterminé, la recherche de financements peut démarrer. Les sources en sont nombreuses, publics et privés. Bien que les sources privées fournissent des financements plus importants, le financement public permet de soutenir des thématiques spécifiques et d'encourager le développement de la recherche clinique en France. Ce mémoire présente les **sources de financement** actuellement disponible pour la réalisation des essais cliniques ; avec dans un premier temps l'impact sur le financement de la réglementation actuelle, les postes importants de dépenses à prendre en compte lors de la mise en œuvre d'un essai clinique et enfin la présentation des différentes sources de financements disponibles. Cela permet de mettre en lumière le lien indissociable entre innovation et la mise à disposition de ressources, notamment financières.

**Mots clés : Recherche Clinique, Réglementation, Surcoûts, Sources de financement.**

## *Funding of clinical research*

---

Health problems are increasingly numerous and varied: **clinical research** appears to be one of the means of providing solutions. However, the implementation of clinical trials has a cost. The **regulation** of clinical trials has become stricter in order to reinforce the safety of the participants, but this also impacted the sponsor, who has the obligation to finance the **additional hospital costs**. It is therefore crucial to carry out important anticipation work in order to establish the budget necessary for the study to be carried out. Once the total cost of the study has been set, the search for funding can begin. There are many **sources of funding**, both public and private. Although private sources provide more significant funding, public funding is necessary to support specific themes and to encourage the development of clinical research in France. The purpose of this dissertation is to present the sources of funding currently available to conduct clinical trials; with the impact of current regulations on funding, then the main items of expenditure to be considered when implementing a clinical trial and, finally, the presentation of the different sources of funding available. This highlights the link between innovation and the access to resources, particularly financial ones.

**Key words: Clinical Research, Regulation, Additional hospital costs, Sources of funding.**