Travail de diplôme de fin d'études

Post-grade FPH en Pharmacie d'Hôpital

Session 2018-2021

Évaluation et mise en place d'une unité de gestion des essais cliniques au sein d'une pharmacie d'hôpital

Présenté à la

Société de discipline FPH Hôpital

par

Sarah WELLNITZ

Pharmacie des Hôpitaux de l'Est Lémanique, Rennaz

Supervision

PD Dr Nicolas Widmer, Pharmacien-chef

Cédric Blatrie, Pharmacien chef-adjoint

Formatrice FPH Hôpital

Marie-Laure Borlat, Pharmacienne adjointe

Rennaz

Février 2021

« La galaxie est comme une particule élémentaire pour la cosmologie, presque ce qu'il y a de plus petit dans l'Univers : à l'échelle du Cosmos c'est moins qu'un grain de sable. »

Aurélien Barrau

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le Docteur et Privat-Docent Nicolas Widmer, Pharmacien-chef de la Pharmacie des Hôpitaux de l'Est Lémanique pour l'encadrement tout au long de ce travail de recherche ainsi que pendant ces trois années de formation FPH au sein de la PHEL.

Je remercie tout particulièrement Monsieur Cédric Blatrie, Pharmacien-chef adjoint et Pharmacien responsable du secteur Fabrication de la PHEL, qui a dirigé ce travail de diplôme. Je le remercie pour sa forte implication dans ma formation, son soutien et ses précieux conseils.

Je remercie aussi Madame Marie-Laure Borlat, Pharmacienne responsable du secteur EMS de la PHEL, et responsable de la formation FPH Hôpital qui a coordonné les différentes étapes de ces trois années et participé à la relecture finale de ce travail.

Je remercie à l'Hôpital Riviera-Chablais, Vaud-Valais : le Directeur médical, Nicolas Piol, la Médecin-cheffe de Service d'Oncologie, Emanuela Salati, ainsi que les infirmières du Service d'Oncologie, Bénédicte Panes-Ruedin, Sandrine Martelli, Cécile Blavot, Julia Macheret, Romaine Godon et Romaine Merminod pour le précieux temps accordé et pour leur participation à ce travail de recherche.

Je remercie aussi chaleureusement tous les collègues pharmaciennes et pharmaciens des hôpitaux à travers la Suisse qui m'ont accordé du temps, et qui ont répondu à mes questions. Merci pour ce partage. En particulier, je remercie la Docteure Isabelle Sommer et Madame Marianne Gazengel-Marchand, pharmaciennes coordinatrices des études cliniques respectivement au CHUV et aux HUG pour leur précieuse collaboration et partage.

Mes remerciements vont bien entendu aussi à toute l'équipe des pharmaciennes et pharmaciens de la PHEL qui ont tous partagé avec moi leurs connaissances dans différents domaines tout au long de ma formation. Merci pour ce riche enseignement.

Aussi, je tiens à adresser mes remerciements à toute l'équipe des assistantes en pharmacie des secteurs de Logistique pharmaceutique et de Fabrication de la PHEL, qui m'ont réservé un accueil chaleureux au sein de leur équipe, et qui ont partagé leur savoir avec moi.

Enfin, je tiens à remercier ma famille pour le soutien inconditionnel qu'ils m'apportent depuis de nombreuses années : mes parents, ma sœur Nadine (la meilleure jamais donnée), ma cousine Inès, mes beaux-parents, Léonard, et surtout Jean-Christophe, à qui je dédie ce travail. Merci pour tout.

RÉSUMÉ

Introduction

Les essais cliniques (EC) font partie intégrante du paysage du système de santé et sont encadrés par des lois internationales et fédérales. Ils sont nécessaires pour offrir aux patients des soins innovants et toujours plus efficaces. Les hôpitaux ont un rôle important à jouer en rendant les EC accessibles au plus grand nombre. Ce travail évalue la possibilité de mettre en place une unité de gestion des EC à la Pharmacie des Hôpitaux de l'Est Lémanique (PHEL) nouvellement installée sur le site de Rennaz afin d'offrir cette nouvelle prestation à son principal partenaire, l'Hôpital Riviera-Chablais, Vaud-Valais (HRC).

Méthode

Une approche d'innovation par les opportunités ainsi qu'un plan de mise en œuvre pour le projet de gestion pharmaceutique des EC au sein de la PHEL ont été établis. Les autorités compétentes ont été sollicitées sur les EC afin de déterminer les termes exacts d'application du contexte réglementaire en Suisse. Une enquête structurée concernant l'organisation de la gestion des EC a été effectuée auprès de l'ensemble des pharmacien-ne-s chef-fe-s de Suisse membre de la GSASA. Différents scénarios ont été modélisés afin d'évaluer et comparer leurs impacts budgétaires et leurs risques relatif à leur implémentation. Une projection de retour sur investissement a été effectuée.

Résultats et Discussion

En Suisse, la moyenne du temps de travail pharmacien pour gérer un EC est de 0,03 EPT par année. En moyenne, 90,7% des EC menés impliquent de la fabrication (reconstitution de cytostatiques et fabrication à proprement parler) et 72,0% se font dans le domaine de l'oncologie (avec ou sans fabrication). Selon l'estimation faite à partir des données des hôpitaux suisses, l'HRC, avec ses 310 lits d'hospitalisation, pourrait être amené à gérer en moyenne 9 EC par année. Les deux scénarios de mise en place de la gestion pharmaceutique des EC sont : Une gestion par un pharmacien coordinateur dédié ; L'ajout au cahier des charges des responsables de secteurs concernés aidés par une assistante en pharmacie. La facturation se fait principalement à la prestation pharmaceutique. Selon une analyse de sensibilité de toutes les situations analysées possible (scénarios, montants moyens facturés), un pharmacien engagé à 10% permet d'atteindre le seuil de rentabilité arithmétique moyen au mieux dès la gestion de 3 EC et au pire dès 5 EC. L'estimation du risque des deux scénarios a permis de déterminer que l'engagement de personnel qualifié dédié permet de diminuer les erreurs lors de l'exécution de tâches cognitives complexes (p. ex. gestion des EC). Une mise en application en conditions réelles des résultats de ce travail a été rendue possible par la participation de l'HRC et la PHEL à l'étude mondiale Solidarity de l'OMS. Au travers des activités de logistique pharmaceutique et d'assistance pharmaceutique, la PHEL a démontré une valeur ajoutée du pharmacien pour les EC.

Conclusion

Ce travail a permis d'identifier les leviers et les freins d'implantation d'une nouvelle prestation d'une pharmacie d'hôpital. La mise en place d'une coordination des EC par du personnel dédié et qualifié est rentable tout en minimisant les risques d'erreur. Afin d'assurer la qualité et l'efficience du système de santé publique, il est essentiel d'assurer une optimisation conjointe des prestations de santé et de l'utilisation des budgets à disposition. L'approche utilisée dans ce travail permet de développer de nouvelles prestations rentables en pharmacie hospitalière et garantit la pérennité du nouveau développement.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

°C	Degrés Celsius
ABC	Activity Based Costing
AIB	Analyse d'impact budgétaire
AMM	Autorisation de mise sur le marché
APH	Assistante en pharmacie
APUS	Assistante en pharmacie d'unité de soins
BPC	Bonnes pratiques cliniques
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
CATO	Logiciel de prescription et aide à la production des chimiothérapies
CDC	Critères de décision client
CFC	Certificat fédéral de capacité
CHF	Francs suisses
CHUV	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
COVID-19	Coronavirus disease 2019
D.M.A.I.C.	Définir – Mesurer – Analyser – Innover - Contrôler
DM	Dispositif médical
e-CFR	electronical Code of Federal Regulation
ECU	Expérience client unique
EPT	Équivalent plein temps
EV	Expected value
FDA	Federal drug and food administration
FR	Canton de Fribourg
GED	Gestion électronique documentaire
GSASA	Schweizerischer Verein der Amts- und Spitalapotheker (Gesellschaft Schweizerischer Amts- und Spitalapotheker)
HFR	Hôpital de Fribourg
HRC	Hôpital Riviera-Chablais, Vaud-Valais
HUG	Hôpitaux Universitaires de Genève
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICHV	Institut Central des Hôpitaux - Hôpital du Valais
ICS	Infirmier chef de service
ICUS	Infirmier chef d'unité de soins
IOM	Institute of medicine
IpOp	Innovation par les opportunités
IRB	Institutional Review Board
ISF	Investigator site file
ISOPTh	Inspectorat de Suisse Occidentale des Produits Thérapeutiques
IV	Intraveineuse
IxRS	Interactive Voice/web response system

LPTh	Loi sur les produits thérapeutiques
LRH	Loi sur la recherche sur l'être humain
MeSH	Medical subject headings
min	Minutes
OClin	Ordonnance sur les essais cliniques
OFS	Office fédéral de la Statistique
OFSP	Office Fédéral de la Santé Publique
OGCP	Office of Good Clinical Practice
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OrgLRH	Ordonnance d'organisation concernant la LRH
ORH	Ordonnance relative à la recherche sur l'être humain
PERT	Programm Evaluation and Review Technique
PHEL	Pharmacie des Hôpitaux de l'Est Lémanique
Q1	Premier quartile
Q3	Troisième quartile
R	Logiciel de statistiques
RCT	Randomized control trial
REFMED	Référentiel médicament
RH	Ressources Humaines
RSI	Retour sur investissement
SAKK	Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SIDA	Syndrome de l'immunodéficience Humaine Acquise
SIV	Site initiation visit : visite d'initiation de site
SOC	Standard of care
SPI	Site Pincipal Investigator
STATPOP	Statistique de la population et des ménages
SWOT	Strengths – Weaknesses – Opportunities – Threats
UE	Union Européenne
USA	United States of America
UVA	Unité de Valeur Ajoutée
VD	Canton de Vaud
VS	Canton du Valais
WMA	World Medical Association

Table des matières

1 Introduction 1

1.1 Généralités sur les essais cliniques 1

1.2 Les différents types d'études cliniques 1

1.2.1 Études observationnelles 1

1.2.2 Études interventionnelles ou expérimentales 2

1.3 Cadre réglementaire 2

1.3.1 Les essais cliniques au niveau International 3

1.3.2 Cadre légal des essais cliniques en Suisse 5

1.3.3 Comparaison des lois sur les essais cliniques en Suisses et en Union Européenne 7

1.3.4 Normes internationales : les bonnes pratiques cliniques 8

1.4 Contexte économique des projets dans le cadre de la santé et des hôpitaux 10

1.4.1 Gestion financière d'un projet à l'hôpital 10

1.4.2 Méthodes de gestion de projet à l'hôpital 12

1.5 Projet de coordination des études cliniques à la PHEL 14

1.6 Essai clinique de l'OMS : Solidarity 15

1.7 But du travail 15

2 Méthodes 16

2.1 Analyse de l'opportunité : utilisation du modèle d'Innovation par les Opportunités 16

2.1.1 Identification des parties prenantes 16

2.1.2 Objectif et clarification de l'opportunité 17

2.1.3 Aspirations et résistances des parties prenantes 17

2.1.4 Analyse de l'avantage concurrentiel 18

2.1.5 Modèle économique 19

2.1.6 Envergure du projet 19

2.1.7 Identification des facteurs influençant le projet 19

2.1.8 Identification des ressources nécessaires 19

2.2 Mise en place du système qualité pour le processus « études cliniques » à la PHEL 20

2.3 Analyse de contexte réglementaire et application à la PHEL 20

2.3.1 Analyse du contexte réglementaire 20

2.3.2 Application à la PHEL 20

2.4 Benchmarking de l'organisation de la coordination des essais cliniques dans les hôpitaux suisses 20

2.4.1 Enquête préliminaire 20

2.4.2 Analyse des données récoltées 21

2.5 Modélisation des scénarios de la mise en place du projet et analyse d'impact budgétaire, analyse de sensibilité et risque associé 21

2.5.1 Modélisation des scénarios de la mise en place du projet et analyse d'impact budgétaire 22

2.5.2 Analyse de sensibilité 23

2.5.3 Estimation du risque inhérent à chaque scénario 23

2.6 Projection de retour sur investissement 24

2.6.1 Estimation de l'investissement 24

2.6.2 Estimation des revenus 24

2.6.3 Retour sur investissement 25

2.7 Conditions réelles : étude Solidarity de l'OMS 26
2.7.1 Mise en place de l'étude 26
2.7.2 Début de la collaboration avec le CHUV, centre coordinateur national suisse 27
2.7.3 Inclusions et poursuite de l'étude 27
2.7.4 Estimation de la rentabilité projetée de l'étude Solidarity 27

3 Résultats 28

3.1 Modèle IpOp 28
3.1.1 Identification des parties prenantes 28
3.1.2 Objectif et clarification de l'opportunité 28
3.1.3 Aspirations et résistances des parties prenantes 28
3.1.4 Analyse de l'avantage concurrentiel 30
3.1.5 Modèle économique 32
3.1.6 Envergure du projet 32
3.1.7 Identification des facteurs influençant le projet 34
3.1.8 Identification des ressources nécessaires 35

3.2 Système qualité 35

3.3 Contexte réglementaire et applications à la PHEL 36
3.3.1 Analyse de contexte réglementaire 36
3.3.2 Applications à la PHEL 37

3.4 Benchmarking de l'organisation de la coordination des essais cliniques dans les hôpitaux suisses 40

3.5 Modélisation des scénarios et analyse d'impact budgétaire, analyse de sensibilité et risque associés 42
3.5.1 Modélisation des scénarios et analyse d'impact budgétaire 42
3.5.2 Analyse de sensibilité de l'impact budgétaire de chacun des scénarios 47
3.5.3 Estimation du risque inhérent à chaque scénario 48

3.6 Projection de retour sur investissement 53
3.6.1 Estimation de l'investissement 53
3.6.2 Estimation des revenus 54
3.6.3 Retour sur investissement 55

3.7 Conditions réelles : étude Solidarity de l'OMS 62
3.7.1 Mise en place de l'étude 62
3.7.2 Début de la collaboration avec le CHUV, centre coordinateur national suisse 63
3.7.3 Inclusions et poursuite de l'étude 63
3.7.4 Estimation de la rentabilité projetée de l'étude Solidarity 63

4 Discussion 64

4.1 Modèle IpOp 64

4.2 Contexte réglementaire et applications à la PHEL 70

4.3 Système qualité 71

4.4 Benchmarking de l'organisation de la coordination des essais cliniques dans les hôpitaux suisses 71

4.5 Modélisation des scénarios de mise en place du projet et analyse d'impact budgétaire, analyse de sensibilité et risques associés 72
4.5.1 Modélisation des scénarios de mise en place du projet et analyse d'impact budgétaire 72

4.5.2 Analyse de sensibilité : diagrammes de Tornado 73
4.5.3 Estimation du risque inhérent à chaque scénario 74
4.6 Projection de retour sur investissement 76
4.7 Mise en application des résultats de ce travail en conditions réelles : étude Solidarity de l'OMS 77
4.8 Limitations 78
5 Conclusion et perspectives 80
6 Bibliographie 82
7 Annexes 87

1 Introduction

1.1 Généralités sur les essais cliniques

D'une manière générale, la recherche scientifique fait référence à une activité d'investigation basée sur une méthodologie prédéfinie et qui vise à obtenir des connaissances dites généralisables (1, 2).

La recherche en matière de santé fait référence à toutes les études menées dans le cadre médical. Elle peut concerner la recherche sur une maladie particulière (p. ex. sa prévention, ses causes, son diagnostic, son traitement ou son épidémiologie), ou sur la structure et le fonctionnement du corps humain. Elle peut être menée à bien, grâce à des bases de données, du tissu ou du matériel biologique humain, sur des personnes décédées ou encore des fœtus. La recherche médicale peut être soit observationnelle, soit interventionnelle. La dernière catégorie comprend notamment les essais cliniques (EC) sur les médicaments, qu'ils soient expérimentaux ou déjà commercialisés (1).

Un EC vise à découvrir ou vérifier les propriétés d'un produit thérapeutique (molécule, procédure de soin ou dispositif médical, déjà connu ou non). Dans le cas de l'étude d'un médicament expérimental, il est notamment possible d'évaluer les propriétés pharmacologiques, les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'une molécule tout en s'assurant de la sécurité de son emploi (toxicité, évaluation des effets indésirables) et son efficacité. Certains EC visent aussi à réévaluer l'innocuité, la survenue d'effets indésirables ou les données d'efficacité d'un produit thérapeutique en vue, par exemple, de son enregistrement dans une nouvelle indication (3).

Plusieurs types (*appelés designs*) d'études cliniques existent et présentent des avantages et des inconvénients qui permettent d'obtenir des informations différentes. Il n'est pas possible de faire une comparaison directe entre les différentes études, mais le choix sa conception est primordial et se définit en fonction du résultat recherché.

1.2 Les différents types d'études cliniques

1.2.1 Études observationnelles

Les chercheurs évaluent l'impact sur la santé d'une condition en particulier, ce type d'étude peut être rétrospective (étude de données récoltées dans le passé) ou prospective (étude d'une population actuellement en évolution), ou encore des études dites cross-sectionnelles menées à un point temporel précis (4-6).

Les deux premières études permettent de mesurer le degré d'imputabilité de la condition étudiée à un facteur observable. Dans un premier cas, on étudie l'évolution de deux groupes virtuellement identiques à l'exception du facteur observable et on observe la fréquence d'apparition de la condition dans les deux groupes (cohorte prospective) (7-9). Dans un autre cas, on étudie deux groupes, un groupe de personnes atteintes et l'autre non, afin d'identifier un facteur différenciant, qui serait responsable de la maladie ou de la condition étudiée (étude cas-témoin) (10). Enfin, un troisième cas où l'étude est menée à un point temporel précis, ou un laps de temps très court, sur une population précise. Elle permet notamment de d'évaluer la prévalence d'une maladie dans une population donnée et de collecter des informations sur les facteurs de risque associés. Ce type d'étude est appelé étude cross-sectionnelle ou transversale (5, 6). La Figure 1 met en évidence les différences de temporalité entre les différentes études.

1.2.2 Études interventionnelles ou expérimentales

Lors d'une étude interventionnelle ou expérimentale, souvent désignée par le terme « essai clinique », les participants à l'étude reçoivent une ou plusieurs interventions thérapeutiques (procédure de soin, dispositif médical, médicament). L'équipe de recherche évalue le résultat clinique de cette intervention sur la santé des participants (11).

Parmi les types d'études interventionnelles, le plus connu de tous est l'essai randomisé contrôlé (*Randomized Controlled Trial*, RCT). Il fait appel à la randomisation des sujets (mode de répartition des sujets fondé sur le hasard), se défaisant ainsi du biais de sélection des participants, ce qui en fait le plus robuste de tous.

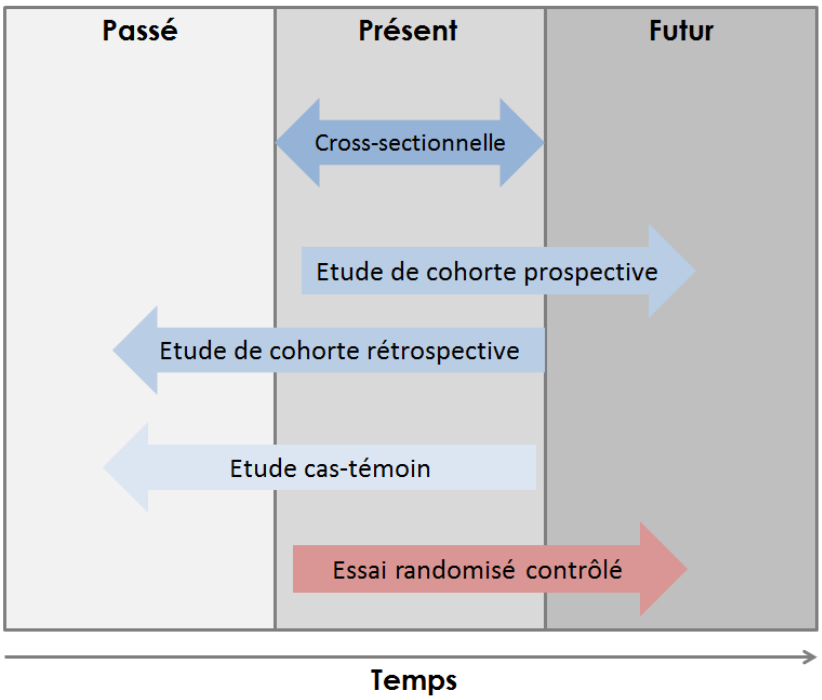


Figure 1 Schéma des différents types d'études observationnelles et comparaison avec l'essai randomisé contrôlé (interventionnel) (6)

1.3 Cadre réglementaire

La recherche sur l'être humain expose les sujets de l'étude à certains risques, il existe donc un cadre légal dédié, tant au niveau fédéral, qu'au niveau international. La Suisse ne faisant pas partie de l'Union Européenne (UE), elle n'est pas directement soumise à la législation de cette dernière. Cependant, lorsqu'elle participe à un EC international mené dans l'UE, la Suisse doit se soumettre aux lois européennes. Des normes sur la recherche clinique sont édictées au niveau international, notamment par l'ICH (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*, en français : Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain) : Guidelines for good clinical pratice E6(R2) (3). Elles sont clairement référencées dans l'Ordonnance sur les essais cliniques (OClin). De ce fait, la Suisse se plie à ces directives internationales dans sa propre loi (3, 12).

En outre, il existe aussi des lois et des directives dans chaque pays qui dispose d'un organe de contrôle de la Santé publique à l'image de l'Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP) en Suisse.

Le promoteur de l'étude (cf. définition en annexe 1), lorsqu'il rédige le protocole initial de l'essai, doit se conformer aux lois applicables dans la zone géographique dans laquelle cet essai sera proposé.

1.3.1 Les essais cliniques au niveau International

L'Histoire moderne de l'éthique de la recherche médicale remonte à l'époque de la Seconde Guerre mondiale. En 1947, le Code de Nuremberg a été établi par le Tribunal Militaire Américain suite au procès de médecins nazis coupable d'avoir commis des atrocités au nom de la recherche sur des détenus opposants. C'est le premier texte à portée internationale sur le sujet de l'éthique de recherche sur les humains. Il édicte 10 principes généraux qui visent à guider les investigateurs dans les études cliniques impliquant des sujets humains (13). Plus particulièrement dans ce contexte, deux nouveaux principes éthiques ont vu le jour : le consentement éclairé du participant (principe 1) et le droit de révocation du participant (principe 9) (14). Le code de Nuremberg, bien qu'il n'ait pas été adopté par toutes les législations à travers le Monde, est la base de plusieurs réglementations internationales notamment celles édictées par le comité d'éthique internationale de l'OMS (CIOMS – *Council for International Organizations of Medical Sciences*) (15). C'est donc un texte pilier de l'éthique sur la recherche sur des sujets humains au niveau mondial.

En 1964, l'Association Médicale Mondiale (WMA - *World Medical Association*) a élaboré la Déclaration d'Helsinki comme « une déclaration de principes éthiques pour la recherche médicale impliquant des sujets humains y compris sur du matériel et des données humaines identifiables ». Elle édicte des recommandations sur, la gestion des risques, la protection des personnes vulnérables, l'évaluation scientifique et éthique du projet, la protection des données personnelles, le consentement des participants, l'utilisation d'un placebo ou encore la disponibilité des traitements innovants testés en aval ainsi que sur l'enregistrement officiel du projet dans des bases de données consultables (16).

Plus récemment, en 2016, la WMA a édicté la Déclaration de Taipei, qui traite de la protection générale des données de santé (données et échantillons biologiques). Ce texte dépasse la seule sphère médicale, et touche aussi des domaines comme la politique ou le commerce, qui ont été identifiés comme les principaux domaines dans lesquelles des données de santé personnelles peuvent être utilisées sans accord des personnes concernées (17).

Au-delà de ces lignes directrices internationales, les principes régissant la recherche sur l'être humain font partie intégrante de la législation des États.

1.3.1.1 Lois des États-Unis

Aux États-Unis (abrégés ci-après USA pour *United States of America*), l'autorité compétente pour les questions concernant les produits thérapeutiques (médicaments et dispositifs médicaux) est la FDA (*Food and Drug Administration,* en français administration pour les denrées alimentaires et les produits thérapeutiques).

Le bureau spécialisé pour les questions de bonnes pratiques cliniques (*Office of Good Clinical Practice*, OGCP) de la FDA permet de régler les questions relatives à la recherche clinique, notamment le respect des bonnes pratiques cliniques et la protection de la personne. L'OGCP assure aussi la liaison avec les autres instances fédérales qui pourraient être liées à la protection des participants à la recherche clinique. C'est l'OGCP qui participe au niveau international aux projets d'harmonisation entre les différents pays.

Au niveau législatif c'est la loi 21 du code électronique fédéral américain (abrégé e-CFR, pour *electronical Code of Federal Regulation*) qui concerne d'une manière générale les questions sur les produits thérapeutiques (18). Pour ce qui est de la législation sur les études cliniques, c'est la partie I de l'e-CFR qui détaille les exigences applicables. Une partie règle les questions administratives d'enregistrement des études cliniques et une autre la protection de l'humain vis-à-vis de la recherche (p. ex. question de consentement, renonciation de participation, protection des données personnelles). Les questions financières (argent perçu par les chercheurs pour mener l'étude, *royalties*) sont également traitées. Des directives générales relatives à l'organisation et à la responsabilité d'un conseil d'examen institutionnel (*Institutional Review Board* - IRB) qui examinent les investigations cliniques réglementées par la FDA sont aussi émises dans cette législation. Enfin, deux parties distinctes traitent des questions qui concernent les médicaments expérimentaux, et les dispositifs médicaux (18).

1.3.1.2 Lois et règlements de l'Union Européenne

Au sein de l'UE, les États membres sont soumis non seulement à leurs lois nationales mais encore aux lois de l'UE. Concernant la recherche sur les humains, le Parlement et le Conseil de l'UE ont édicté plusieurs textes règlementaires. Le principal texte d'intérêt est le règlement 536/2014 CE, relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain (19). Ce texte qui date d'avril 2014, abroge la directive 2001/20 CE (20). Cette dernière a été considérée comme contraignante pour la conduction des essais cliniques en UE. En effet, une diminution des essais enregistrés a été observée. De ce fait, dans le but de promouvoir la recherche au sein de l'UE, la Commission Européenne a proposé ce nouveau texte de loi. L'entrée en vigueur de ce nouveau règlement n'est prévue qu'en 2021, mais il est au bénéfice de dispositions particulières pour son applicabilité en primeur. Il est donc actuellement appliqué au sein de l'UE.

Ce texte concerne uniquement les essais cliniques interventionnels et ne concerne pas les études observationnelles. Il catégorise les deux niveaux de risque des essais médicamenteux sur les êtres humains : faible niveau d'intervention, qui correspond à l'usage d'un médicament disposant d'une AMM et utilisé dans le cadre de celle-ci (ou hors indication officielles, mais appuyée par la littérature scientifique), et à fort niveau d'intervention : médicament expérimental sans AMM exposant le participant à un risque plus important (21).

Il définit les exigences auxquelles doivent répondre tous les essais médicamenteux. Il permet d'assurer la protection des droits fondamentaux des participants aux EC, y compris lorsque ces personnes ne peuvent pas donner elles-mêmes leur consentement à la recherche (p. ex. enfants mineurs, personnes dont le jugement est altéré à cause d'une condition de santé dégradée) (19). Il fixe les conditions nécessaires à l'octroi de l'autorisation de mener l'EC, et en décrit les principales étapes, y compris les étapes nécessaires à la modification de ce même essai (19).

Le règlement européen, définit aussi tous les éléments nécessaires à la bonne conduite de l'EC, sa surveillance par le promoteur, les exigences liées à la formation des intervenants, et les autres dispositions particulières concernant la prise en charge médicale des participants (19).

Les rôles du promoteur, des investigateurs (cf. définitions en annexe 1), et dans le cas d'un essai initié par un pays non membre de l'UE, du représentant légal du promoteur sont tous clairement définis (19).

Une définition du cadre de réglementation des audits de surveillance et des inspections ou contrôles de l'UE sur les États participants est établie. À tout moment, un EC peut être suspendu, définitivement arrêté ou modifié si un État membre en fait la demande motivée (19).

La communication des données des EC est primordiale au sein de l'UE : elle permet en tout temps, à tout État membre participant d'accéder aux mêmes données. Pour ce faire, un portail informatique accessible en ligne a été créé (22). Il répertorie toutes les études menées au sein de l'Union. Cette base de données permet une collaboration optimisée entre les autorités compétentes de chaque État membre de l'UE. Une partie des informations répertoriées sont accessibles au public, alors que les données confidentielles (données personnelles, commerciales, relatives à la surveillance d'un État membre) restent protégées. La coopération entre les différents États de l'UE est facilitée en définissant un point de contact unique dans chacun des États participants (19).

1.3.2 Cadre légal des essais cliniques en Suisse

La Confédération suisse assure la liberté de la science en garantissant dans la Constitution fédérale le droit à l'enseignement et à la recherche scientifique (article 20) (23).

Dans l'article 118b de la Constitution fédérale sont inscrites les exigences de la Confédération sur la recherche sur l'être humain. Il précise les principes généraux en matière de recherche médicale et biologique menées sur des personnes : l'obligation d'obtenir le consentement libre et éclairé du participant, que les risques encourus ne doivent pas être disproportionnés par rapport à l'utilité du projet, l'assurance de la protection particulière des personnes incapables de discernement, ainsi que l'obligation d'expertiser en amont le projet par un comité d'évaluation qui garantit la protection des sujets (23).

En ce qui concerne la recherche sur l'être humain, la législation suisse se compose de la Loi sur la recherche sur l'être humain (LRH) et de ses trois ordonnances, qui sont, l'ordonnance relative à la recherche sur l'être humain (ORH), l'ordonnance d'organisation concernant la LRH (Org LRH) et enfin l'ordonnance sur les essais cliniques (OClin) (1, 12, 24, 25).

De plus, le Chapitre 4, section 2, de la Loi sur les produits thérapeutiques (LPTh) décrit les dispositions qui peuvent être prises par le Conseil fédéral quant à la conduite des essais cliniques (26). La Figure 2 ci-dessous précise les domaines d'applicabilité des différents textes légaux.

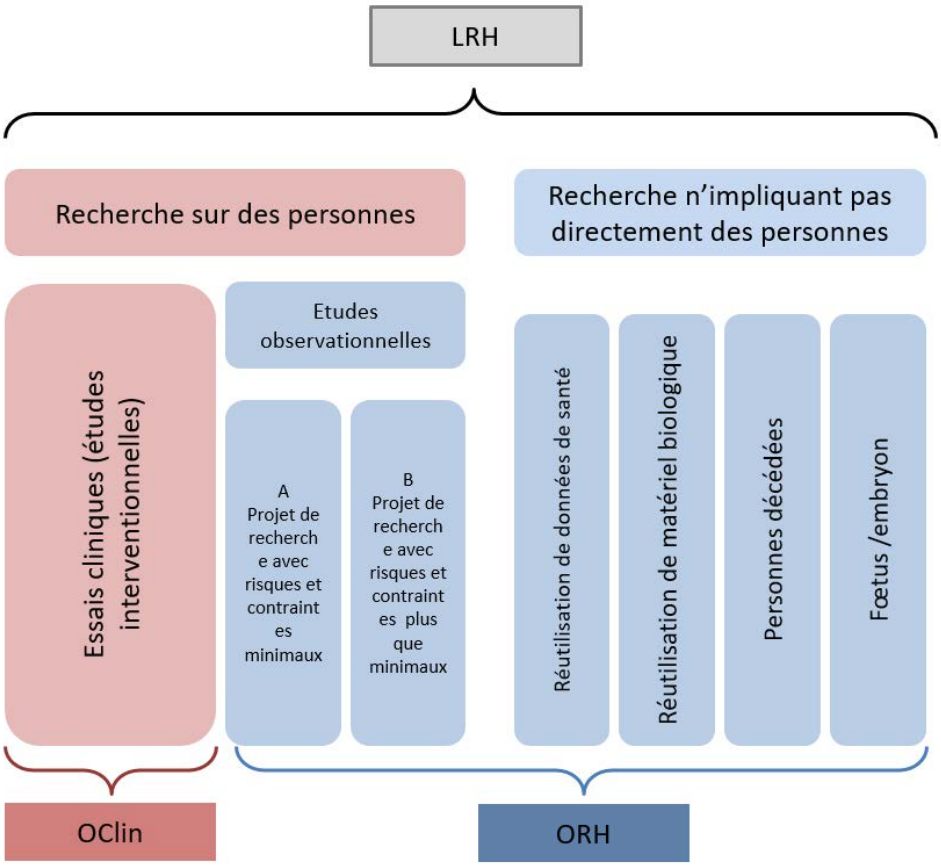


Figure 2 Schéma des domaines d'application de la LRH et ses ordonnances d'application

1.3.2.1 Loi sur les produits thérapeutiques

La Loi fédérale sur les produits thérapeutiques (LPTh) était jusqu'en 2014 le seul texte en vigueur légiférant sur la recherche clinique en Suisse. Aujourd'hui, la LPTh est toujours en vigueur pour ce domaine, avec toutefois quelques adaptations, et elle est complétée par la LRH et ses ordonnances (cf. points 1.3.2.2 à 1.3.2.5).

L'article 52 de la LPTh fixe les exigences relatives à la recherche clinique. Il précise les cas où une autorisation de Swissmedic, l'institut suisse chargé de surveiller le marché des produits thérapeutiques en Suisse, est nécessaire pour mener un EC et indique que ces derniers peuvent effectuer une inspection en tout temps afin de vérifier l'adéquation des pratiques à la législation. Il est aussi précisé que les chercheurs sont tenus de déclarer à Swissmedic les interruptions de l'essai en cours, les éventuels effets indésirables survenus, et les évènements pouvant compromettre la sécurité des participants. Il est aussi indiqué que les médicaments doivent être produits en conformité avec les bonnes pratiques de fabrication (BPF), et que dans le cas des dispositifs médicaux (DM), ces derniers doivent être utilisés dans le cadre des connaissances scientifiques actuelles et que tout risque relatif à leur usage doit être notifié. Il est aussi indiqué que le Conseil fédéral est l'autorité compétente qui édicte les différentes exigences tout en s'assurant que celles-ci soient conformes aux normes internationales (26).

1.3.2.2 Loi sur la recherche sur l'être humain

L'OFSP a publié en janvier 2020 la mise à jour de la législation qui encadre la recherche sur l'être humain. Une nouvelle loi entrée en vigueur depuis 2014, la loi sur la recherche sur l'être humain (LRH), sert à encadrer de manière plus stricte et claire ce type de recherche au niveau fédéral (1).

Cette loi a pour but d'encourager le progrès dans le milieu scientifique par le biais de la recherche tout en garantissant le maintien de l'intégrité, la dignité, la personnalité et les droits fondamentaux de liberté des patients participants aux essais cliniques (1).

L'exécution de la LRH et de ses ordonnances appartient aux commissions d'éthiques cantonales, à l'Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic) ainsi qu'à l'OFSP.

1.3.2.3 Ordonnance relative à la recherche sur l'être humain

L'ordonnance relative à la recherche sur l'être humain (ORH) fixe les exigences légales pour mener une recherche sur l'humain, à l'exception des essais cliniques, et les procédures nécessaires pour l'autorisation de mener un tel projet (24).

1.3.2.4 Ordonnance d'organisation concernant la loi sur la recherche sur l'être humain

L'ordonnance d'organisation concernant la LRH (Org LRH) fixe les conditions pratiques de la mise en œuvre des exigences de la LRH. Elle détaille notamment la composition du comité d'éthique, et les exigences auxquelles ses membres sont soumises. Elle relate également des tâches de l'organe de coordination ainsi que des détails concernant la protection des données dans le cadre de la recherche (25).

1.3.2.5 Ordonnance relative aux essais cliniques

L'ordonnance relative aux essais cliniques (OClin) est l'ordonnance qui légifère sur les essais cliniques. Au sens de ce texte, on entend par « essai clinique » toute recherche effectuée sur l'humain, chez lequel on a effectué une intervention thérapeutique particulière (nouvelle intervention, ou médicament par exemple). Elle détaille les exigences fixées pour les mener, ainsi que les procédures pour leur annonce à l'organisme de contrôle. Elle détaille les tâches des autorités compétentes en matière d'EC, que sont, Swissmedic, la commission d'éthique cantonale et l'OFSP. Elle décrit également les différentes étapes liées à l'enregistrement officiel d'un EC et son accès au public (12).

1.3.2.6 Niveaux de risque d'un essai médicamenteux

En Suisse, la législation fédérale définit trois niveaux de risque différents pour les EC (c.-à-d. A, B et C).

Le premier, risque A (faible), concerne les médicaments disposant déjà d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et qui sont utilisés conformément aux indications de l'information officielle. En effet, le médicament expérimental a déjà fait ses preuves quant à sa sécurité /efficacité. Ce type d'EC est souvent utilisé pour réévaluer certaines propriétés de la molécule (profil pharmacologique par exemple) ou réévaluer l'apparition de certains effets indésirables (12).

Les essais cliniques sont considérés de catégorie B lorsque les médicaments sont autorisés en Suisse mais ne sont pas utilisés conformément à l'information professionnelle de Swissmedic (par exemple dans un essai visant à enregistrer une nouvelle indication).

La troisième et dernière catégorie, la catégorie C, fait référence à des essais dont les médicaments ne sont pas autorisés en Suisse (12).

1.3.3 Comparaison des lois sur les essais cliniques en Suisses et en Union Européenne

Bien que la Suisse s'appuie sur des normes internationales, au niveau des textes de lois, certains points divergent. Premièrement, le champ d'application diffère. En effet, celui de l'UE est plus étroit que celui de la loi suisse : le texte européen se limite aux essais cliniques médicamenteux sur l'Homme, contrairement aux textes suisses qui s'appliquent à la recherche sur les maladies humaines et sur la structure et le fonctionnement du corps humain (1). De plus, on observe aussi une différence sur le

plan géographique, puisque le texte européen s'applique à plusieurs États alors que la législation suisse se consacre à l'organisation interne du pays (27).

Le principal but de la législation suisse est de protéger les sujets participants aux études cliniques : elle vise à renforcer les droits personnels (p. ex. consentement libre et éclairé, révocation en tout temps, etc…) mais également les aspects touchant à la nature scientifique même du projet (p. ex. balance bénéfice/risque pour les participants, « équivalence » des options de traitements offertes et évaluation par un comité d'éthique).

Le texte européen a, quant à lui, pour principal but d'harmoniser les pratiques et les procédures européennes pour stimuler la recherche dans l'UE et faciliter les échanges entre les États membres. Il permet aussi d'assurer une plus grande compétitivité de l'Europe dans le domaine de la recherche, et la production de données scientifiques robustes tout en protégeant les patients participants aux études. Ceci permet de rendre les procédures d'enregistrement des essais cliniques plus fluides et ainsi favoriser autant que possible la recherche dans le domaine (19, 28).

1.3.4 Normes internationales : les bonnes pratiques cliniques

L'ICH, est l'organisation internationale qui fixe les recommandations relatives aux produits pharmaceutiques d'entente commune entre l'industrie pharmaceutique et les autorités sanitaires de nombreux pays. Cette organisation internationale a pour but d'harmoniser les pratiques au sein de ces même États dans le but de garantir le développement de médicaments de haute qualité, sûrs et efficaces (29).

Le guide des bonnes pratiques cliniques (BPC, ou GCP, en anglais *Good Clinical Practice*) est selon la définition donnée par l'ICH « Un standard pour la planification, la conduite, la réalisation, le monitoring, l'inspection, l'enregistrement, l'analyse et la communication des essais cliniques, qui assure que les données et les résultats rapportés soient crédibles et exacts, et que les droits, l'intégrité et la confidentialité des sujets d'étude soient protégés. » (29). Les principes fondamentaux des BPC sont aux nombres de 13 et sont décrits dans le tableau suivant (Tableau 1).

Tableau 1 Principes des Bonnes Pratiques Cliniques de l'ICH (issu de ICH Harmonised Guideline : Integrated addendum to ICH E6 R(1) Guideline for Good Clinical Practice E6 R(2)) (3)

N°	Principe
1	Principes éthiques qui suivent la Déclaration de Helsinki, les BPC ainsi que la réglementation en vigueur
2	Balance bénéfice / risque favorable. Un essai ne doit être lancé et poursuivi que si les avantages escomptés justifient les risques.
3	Respect des participants (droits, sécurité, bien-être) prévalent sur l'intérêt scientifique de la recherche
4	Les informations non cliniques et cliniques disponibles sur un produit de recherche doivent être suffisantes pour corroborer l'intérêt scientifique de l'essai clinique proposé.
5	Les essais cliniques doivent être scientifiquement fondés et décrits dans un protocole clair et détaillé.
6	Le protocole scientifique rigoureux doit être préalablement validé par un comité scientifique (*institutional review board* (IRB)) et un comité d'éthique indépendant.
7	Un médecin doit être responsable de l'étude et de toutes les décisions qui touchent le participant (soins médicaux et autres décisions médicales).
8	Les investigateurs ainsi que toute personne participant à un essai, doivent être suffisamment qualifiés pour mener des études cliniques
9	Tous les participants doivent avoir donné leur consentement libre et éclairé avant l'initiation de l'étude clinique
10	Les données récoltées sont traitées de manière adéquate : récoltées, traitées, enregistrées et stockées pour permettre leur communication, leur interprétation et leur vérification précises.
11	La confidentialité est assurée (protection de toutes les données récoltées pour les dossiers susceptibles d'identifier les sujets)
12	Les bonnes pratiques de fabrication sont respectées pour la fabrication, manipulation et stockage des médicaments de recherche. Ces médicaments doivent être utilisés conformément au protocole validé.
13	Présence d'un système de qualité performant (protocoles, formulaire de suivi, formulaire de déviations, …)

1.3.4.1 Rôle de l'investigateur quant au médicament de recherche

Concernant les médicaments de recherche, l'investigateur de site est responsable de la comptabilité pharmaceutique. Cette tâche peut être déléguée à un pharmacien qualifié (ci-après appelé « pharmacien ») pour mener des essais cliniques. C'est donc ce dernier qui est responsable de la logistique pharmaceutique relative au médicament de recherche. Il est responsable de tout le circuit du médicament allant de la commande à l'éventuelle destruction ou retour au sponsor, en passant par la distribution du produit aux unités de soins ou au personnel médical menant la recherche. Il est aussi nécessaire de tenir des inventaires de mouvements de stocks répertoriant précisément la dénomination du produit, les numéros de lot, les dates d'expiration et le cas échéant le numéro unique attribué à chaque entité (flacon, blister ou autre). Le pharmacien est aussi le garant du maintien des bonnes conditions de stockage des produits de l'EC (p. ex. sous forme de relevé de la température de la zone de stockage). Si le médicament étudié doit être fabriqué / reconstitué / étiqueté sur site, selon le protocole fourni par le promoteur, le pharmacien s'assure du respect des BPF qui font parties des exigences du promoteur. La présentation d'un médicament d'EC est spécifique. En effet, le conditionnement fourni doit être adapté et doit assurer la protection du produit en lui-même (p. ex. lors du transport et du stockage) et celle de l'utilisateur. L'étiquetage du médicament à l'étude est propre à chaque EC. Il contient les informations essentielles au traçage de chaque dose reçue (c.-à-d.

de manière individuelle par conditionnement unique dans certains cas). Dans les cas des études menées en double aveugle, le conditionnement du médicament permet le maintien de l'insu mais permet de le lever en cas d'urgence médicale par exemple (3).

1.3.4.2 Rôle du promoteur quant au médicament de recherche

Les responsabilités du promoteur (*sponsor*) quant au produit expérimental regroupent à la fois des exigences concernant sa qualité, sa sécurité de manipulation par les utilisateurs (avec informations en suffisance pour toutes les parties impliquées, y compris les protocoles pour la fabrication / reconstitution du produit si nécessaire), sa stabilité pour toute la durée d'emploi aux conditions de stockage prescrites, mais aussi une assurance de l'approvisionnement en médicaments pour les sites d'investigations.

1.4 Contexte économique des projets dans le cadre de la santé et des hôpitaux

Les dépenses en terme de santé ont augmenté ces dix dernières années (30) en poussant notamment le secteur hospitalier à offrir encore plus de prestations de santé. Les hôpitaux sont donc soumis à une pression grandissante sur leur budget et doivent de plus en plus les optimiser afin d'assurer la qualité de leurs prestations.

Les nouveaux projets au sein d'un hôpital doivent faire l'objet d'une analyse précise de leur impact financier sur l'enveloppe budgétaire allouée. L'hôpital doit en premier lieu assurer ses missions premières de soins. C'est seulement sur un second plan qu'il peut développer des projets de recherche si les finances le permettent.

L'utilisation d'outils de projection financière et de gestion de projet permettent d'assurer l'accessibilité financière d'un projet et de le mener jusqu'à son terme dans les délais impartis.

1.4.1 Gestion financière d'un projet à l'hôpital

1.4.1.1 Sources de financement de l'hôpital (public, privé d'intérêt public)

Les soins curatifs hospitaliers comprennent les soins somatiques aigus d'hospitalisation, psychiatriques hospitaliers et les traitements en maison de naissance.

Selon l'Office Fédéral de la Statistique (OFS), en 2018 en Suisse, la répartition du financement des traitements hospitaliers se compose comme décrit dans le Tableau 2 ci-dessous (détails cf. annexe 2).

Tableau 2 Source de financements des traitements hospitaliers en Suisse (2018, source OFS)(31)

Source de financement	**Proportion du financement des traitements hospitaliers (somatiques, psychiatriques et maison de naissance) en %**
État (Cantons, communes)	40,32%
Assurance obligatoire des soins	33,81%
Autres assurances (AI, LAA, …)	6,17%
Assurances privées	13,67%
Autres sources de financements privées	0,35%
Directement payé par les ménages	5,68%

1.4.1.2 La gestion budgétaire

Gestion budgétaire

La gestion budgétaire est primordiale pour le contrôle et l'allocation des ressources d'une entreprise. Elle permet à la fois de faire un contrôle de la gestion des ressources, et est une aide à la décision, une méthode prévisionnelle pour les budgets d'une entreprise (32).

Comptabilité analytique

La comptabilité analytique est un système de gestion comptable qui permet d'informer en détail de l'état financier d'une entreprise. Plus détaillée que la comptabilité générale, elle permet de séparer les dépenses et les recettes en différents postes. C'est-à-dire que dans une entreprise composée de différents secteurs, il est possible de subdiviser chaque poste de dépense (c.-à-d. salaire, loyer, charges, matériel etc…) par secteur d'activité de l'entreprise (p. ex. dans une pharmacie hospitalière : secteur de fabrication, pharmacie clinique, logistique pharmaceutique, …). Cette analyse fine des dépenses et des recettes, permet au manager de déterminer précisément quels secteurs sont rentables ou non (analyse de la performance). Elle est donc un outil de pilotage stratégique destiné principalement aux cadres ou chefs de projets. Selon les informations recherchées, différents outils comptables sont utilisés (méthodes GP (33), ABC – Activity Based Costing(34), UVA – Unité de Valeur Ajoutée, coûts complets ou coûts standards(34), *direct costing*). La comptabilité analytique permet de connaître les coûts attribués aux différentes fonctions assumées par l'entreprise, de faire des prévisions budgétaires précises, de contrôler le respect des budgets, et d'une manière générale de permettre une prise de décisions budgétaire (35).

1.4.1.3 Indicateurs financiers

Le coût de revient

Le coût de revient met en évidence la totalité des coûts engendrés par la production d'un produit ou d'un service. Il tient compte à la fois des coûts directs ou indirects, qu'ils soient fixes ou variables. Ce ratio financier permet de calculer le plus justement possible le prix de vente. En effet, il reflète le coût global pour la production d'une unité de vente (produit ou service).

Le seuil de rentabilité

Le seuil de rentabilité est atteint lorsque le chiffre d'affaire d'une entreprise est supérieur ou égal à la somme des coûts fixes et variables. Lorsque le seuil de rentabilité est dépassé, l'entreprise effectue un bénéfice.

1.4.1.4 Analyse d'impact budgétaire et retour sur investissement

L'implémentation d'un nouveau service a un impact sur la gestion budgétaire de l'entreprise. De ce fait, un examen attentif des impacts budgétaires est primordial afin d'évaluer la faisabilité d'un tel projet. Une analyse d'impact budgétaire (AIB) permet d'analyser tous les flux financiers (sortants et entrants) liés à la mise en place et à l'adoption d'un nouveau projet, et d'en estimer son accessibilité économique (36).

Une AIB permet d'estimer et de prévoir les conséquences financières de l'adoption d'un nouveau service sur le budget annuel d'un service (ici d'une pharmacie hospitalière). Il s'agit d'une analyse qui permet de comparer différents scenarios d'implémentation de ce service, sur un horizon temporel pouvant aller généralement jusqu'à 5 années. (36, 37). Ce type d'analyse permet de présenter les résultats obtenus en termes de comparaison des dépenses et des revenus, afin d'estimer quel sera le scénario le plus rentable pour le service. Pour résumer, l'analyse d'impact budgétaire permet d'estimer l'impact purement financier de l'adoption d'une nouvelle prestation (36).

Le retour sur investissement (RSI) permet de calculer sur une période donnée, le taux de rendement de l'argent qui a été investi dans la production d'un produit ou d'un service. Il permet de déterminer si ce service est rentable ou non.

1.4.2 Méthodes de gestion de projet à l'hôpital

1.4.2.1 Le business plan (plan d'affaire)

Dans la plupart des modèles d'entreprise de nos jours, le plan d'affaire (en anglais, *business plan*), est utilisé pour étudier la faisabilité d'un projet, pour fixer les objectifs à atteindre et pour identifier par quels moyens il sera possible de les atteindre. Ce document permet notamment aux investisseurs ou encore à la direction de l'entreprise de juger le projet proposé. Il se décompose de plusieurs parties distinctes exposées ci-après.

Le résumé (*management summary*) présente le projet de manière concise. La présentation de l'entreprise et de sa stratégie est essentielle pour présenter le contexte qui entoure le projet, en particulier s'il concerne des investisseurs externes. Il est possible d'y présenter une analyse dite « SWOT » (*Strengths* – *Weaknesses* – *Opportunities* – *Threats*, en français : Forces – Faiblesses – Opportunités – Menaces), qui permet d'analyser l'entreprise elle-même (facteurs internes sur lesquels l'entreprise a de l'influence) et l'environnement du marché (facteurs externes directement non-influençables) (38). Les détails qui traitent des données administratives de l'entreprise, c.-à-d. sa localisation, son organisation, sa conduite de management, son organisation (structure et processus) et les informations sur les produits et/ou les services proposés et sur l'identification des motivations d'adhésion au projet des « clients » (ou usagers) (39) permettent de mieux faire connaître l'entreprise et son offre. Le positionnement de l'entreprise sur le marché dans l'avenir, les analyses de risques effectuées sur les risques internes ou externes (sous forme de matrice de risque), ainsi que l'analyse de la concurrence du marché actuel est nécessaire pour identifier la stratégie à long terme. L'exposition des détails techniques d'ordre logistique et financier (y compris la planification) sont également important pour démontrer l'organisation de la mise en place de l'offre proposée.

Toutefois, le business plan est une analyse fonctionnelle du projet ne permettant pas de confronter les idées lors de son élaboration. Ceci rend l'analyse très rigide et peu adaptée à un milieu d'évolution rapide comme l'hôpital. On lui préfèrera dans les projets innovants, le dossier d'opportunité (*Opportunity case*) aussi appelé le dossier d'affaire (*Business case*). Ces documents, beaucoup plus concis permettent de mettre à l'épreuve l'idée de projet auprès des décideurs (direction ou sponsors).

1.4.2.2 Lean Management en gestion de projet

Le domaine du lean mangement s'applique à de très nombreux domaines du monde du travail et notamment à celui de la gestion de projet. La méthode « lean » est une approche systémique qui permet d'atteindre un niveau d'efficience maximale et simplifie tous les processus d'entreprise tout en assurant une amélioration continue (dite « esprit *Kaizen* ») (40). Ce procédé de gestion de projet se découpe en 5 phases (c.-à-d. D.M.A.I.C.) : 1. Définition du problème et le besoin du client ; 2. Mesure de la performance du processus (interne) ; 3. Analyse de la chaîne de valeur (permet d'identifier les problématiques dans les flux de production du produit/service et analyser leur impact sur le rendu auprès du client) ; 4. Innovation et amélioration du flux (travail de toute l'équipe pour trouver en continu des solutions innovantes) ; 5. Contrôle et standardisation des processus (développement de standard de travail simples et robustes, surveillance, vérification que les objectifs sont atteints, amélioration en continu) (40, 41).

La méthode D.M.A.I.C. (acronyme anglophone pour *Define* – *Measure* – *Analyze* – *Improve* – *Control*, en français Définir – Mesurer – Analyser – Innover - Contrôler) est la méthode de résolution de

problèmes qui permettent de réaliser les objectifs généraux du Lean management, que ce soit la satisfaction du client ou l'économie des ressources. Le problème est d'abord défini, puis celui-ci est mesuré à l'aide d'indicateurs précis (mesurer son ampleur). Les causes du problème sont analysées, puis une solution pour les contrer est proposée. Pour finir une phase de contrôle est nécessaire afin de vérifier que les objectifs fixés sont atteints et pérennes dans le temps (41).

1.4.2.3 Méthode « Programm Evaluation and Review Technique »

La méthode *Programm Evaluation and Review Technique* (PERT), est une méthode de gestion de projet qui permet d'analyser et de représenter toutes les tâches qui servent à mener un projet, ainsi que leur durée. Le principe de base de cette méthode, est de relier les différentes tâches entre elles avec des « activités » qui permettent de les atteindre, on parle alors de formation de liens stratégiques.

Une tâche est le déploiement temporel d'une activité / une action qui permet de faire avancer le projet. Une étape marque le début ou la fin d'une tâche et est accompagnée d'une date de début, et de deux dates de fin probables. La première est la plus optimiste, c'est-à-dire la date à laquelle la tâche pourra être terminée au plus tôt, et la deuxième est la date à laquelle la tâche doit être absolument terminée afin de ne pas retarder le reste du projet. Ceci forme ce qui est appelé un diagramme de dépendance. Il permet de sélectionner le cheminement le plus court entre les différentes tâches prévues pour achever le projet dans son entier (nommé le « chemin critique »). Avec tous ces éléments, la personne responsable du projet peut établir le planning des tâches à effectuer en tenant compte de leur durée, des contraintes de ressources humaines (nombre de personnes disponibles en même temps), des contraintes horaires etc.

1.4.2.4 Modèle de l'Innovation par les Opportunités

Le modèle IpOp, Innovation par les Opportunités, est un modèle de développement de projet complet (42, 43).

Il s'agit d'une méthode structurée de management de projet qui est applicable à tous les domaines professionnels y compris au monde hospitalier. Ce modèle se focalise sur le concept de l'opportunité : l'identifier, l'expliciter et défier ses points faibles. En outre, elle permet de s'assurer que le projet sera viable dans le temps.

Une opportunité est une idée novatrice qui répond à une souffrance, un besoin ou un désir. Elle peut se définir comme une solution nouvelle au sein d'une entreprise, un service ou un produit selon les cas, qui répond à une demande.

Le modèle IpOp est une méthode itérative, c'est-à-dire que la solution trouvée sera remise en question plusieurs fois afin de déterminer qu'elle est toujours valable vis-à-vis de la situation actuelle ou future.

Lors de la première étape, les souffrances, besoins ou désirs des potentiels « clients » (ou utilisateurs) sont identifiés. La solution proposée doit répondre à une demande précise. Cette solution doit à la fois être convaincante pour les utilisateurs (être choisie parmi plusieurs autres alternatives), correspondre aux attentes de l'institution (correspondre à l'image de l'institution, être dans la ligne directrice choisie), et être abordable d'un point de vue financier (ressources financières et ressources humaines).

Dans un deuxième temps, les facteurs externes collatéraux sont identifiés. Que ce soit des résistances ou alors des aspirations, il est nécessaire de les caractériser et d'évaluer leur impact sur le projet en cours.

Le projet mis en place doit être le plus avantageux vis-à-vis de la concurrence, il doit donc répondre à tous les critères de décisions des clients identifiés lors de l'analyse de leurs besoins, souffrances ou

désirs. Il doit aussi correspondre autant que possible à l'image que veulent avoir les décideurs (investisseurs, membres de la direction, etc…) afin de rester cohérent avec l'entreprise.

Avec toutes ces informations, un plan de projet est établi. Il répond aux attentes fixées, et s'adapte à d'éventuelles résistances en proposant une solution à chacune d'entre elles. Ici sont évaluées l'obtention des ressources, l'aptitude à mener à bien le projet par l'équipe choisie, ainsi que la gestion des imprévus.

Il s'agit donc d'un modèle qui permet de garder une vision globale de la gestion du projet, et qui permet de satisfaire la demande des différentes parties prenantes, tout en s'adaptant aux différentes contraintes qui pourraient apparaître au fil du développement.

1.5 Projet de coordination des études cliniques à la PHEL

Nouvellement implanté dans l'Est vaudois, l'Hôpital Riviera-Chablais, Vaud-Valais (HRC) est un établissement de soins public pour toute une région en plein développement démographique. Les essais cliniques faisant partie intégrante du progrès médical, le développement d'un tel service pour la population serait notamment important pour permettre un accès facilité aux traitements innovants à proximité du domicile des habitants de la région.

La Pharmacie des Hôpitaux de l'Est Lémanique (PHEL), pharmacie interhospitalière dont le principal propriétaire est l'HRC, souhaite développer cette activité de recherche en milieu hospitalier en partenariat avec l'HRC. À terme, la PHEL, ainsi que l'hôpital, s'inscriront ainsi dans le paysage des centres de la recherche clinique de Suisse romande.

Le projet de la mise en place d'une activité de coordination pharmaceutique des essais cliniques au sein de la PHEL est vu comme une opportunité.

Le domaine de la recherche en oncologie est très développé et est à évolution rapide. De nombreux nouveaux essais cliniques débutent chaque année. Le nombre de ces derniers a fortement augmenté ces vingt dernières années (cf. Figure 3 ci-dessous).

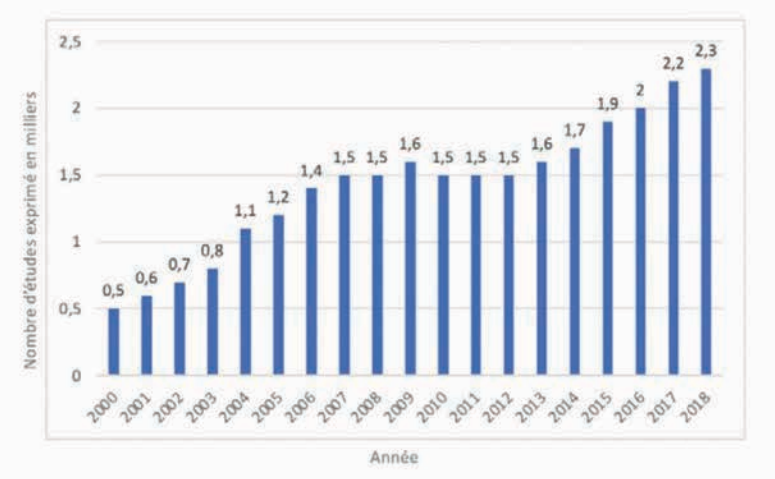


Figure 3 Nombre de nouvelles études cliniques en oncologie par année de 2000 à 2018 dans le monde (exprimé en milliers) (44)

Le Service d'Oncologie de l'HRC s'occupe actuellement de 620 dossiers en moyenne par année et possède une capacité d'accueil d'environ 70 à 80 patients par jour. C'est le premier service clinique

ayant exprimé son souhait d'effectuer des essais cliniques et c'est la raison pour laquelle il a été choisi comme service pilote pour ce projet.

1.6 Essai clinique de l'OMS : Solidarity

Solidarity[1], est une étude clinique multicentrique internationale qui a vu le jour en 2020 durant la crise sanitaire mondiale liée au virus SARS-CoV-2. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a ouvert cette étude dans le but de découvrir un potentiel traitement médicamenteux contre le COVID-19, maladie causée par ce nouveau virus de la famille des coronavirus identifié pour la première fois fin 2019 dans la région de la ville de Wuhan en Chine (45, 46).

L'étude Solidarity a été démarrée en Suisse en avril 2020, le centre principal coordinateur est le Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) à Lausanne et l'HRC est un des centres de recrutement.

Le protocole de l'étude est évolutif, du fait que la pathologie étudiée est particulièrement récente, très peu de données sont disponibles. De ce fait, au cours de l'étude certains traitements médicamenteux ont été écartés au profit d'autres pour cause de manque de preuves d'efficacité ou de la survenue d'effets indésirables notables (balance bénéfice-risque défavorable).

1.7 But du travail

L'objectif de ce travail est d'évaluer la possibilité de mettre en place une coordination des études cliniques financièrement viable par la pharmacie au sein d'un hôpital périphérique et de comparer les différents scénarios de coordination possibles (c.-à-d. création d'une unité dédiée aux études cliniques ou intégration directe au cahier des charges des responsables de secteurs correspondants).

[1] Nom complet de l'étude "An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care (SOLIDARITY)"

2 Méthodes

2.1 Analyse de l'opportunité : utilisation du modèle d'Innovation par les Opportunités

Afin de produire un dossier d'opportunité et un ou plusieurs plans de mise en œuvre aussi complets que possible, les nombreuses dimensions qui peuvent influencer le sort des différentes idées de mise en place d'une coordination des études cliniques au sein de la PHEL ont été analysées en détail. L'objectif du modèle IpOp est de guider le chef de projet dans cette phase d'exploration pour évaluer, de manière systématique et explicite, la faisabilité de la solution. L'utilisation de la terminologie spécifique exploitée par le modèle IpOp est décrite ci-dessous (Figure 4: Représentation systémique du modèle IpOp) (42) et le détail des éléments de ce modèle est explicité en annexe 3.

L'un des principaux avantages de ce processus est que les chefs de projet vont pouvoir aisément identifier les mouvements tactiques qui devraient être inclus dans leur plan de mise en œuvre pour réussir à mener à bien le projet (42).

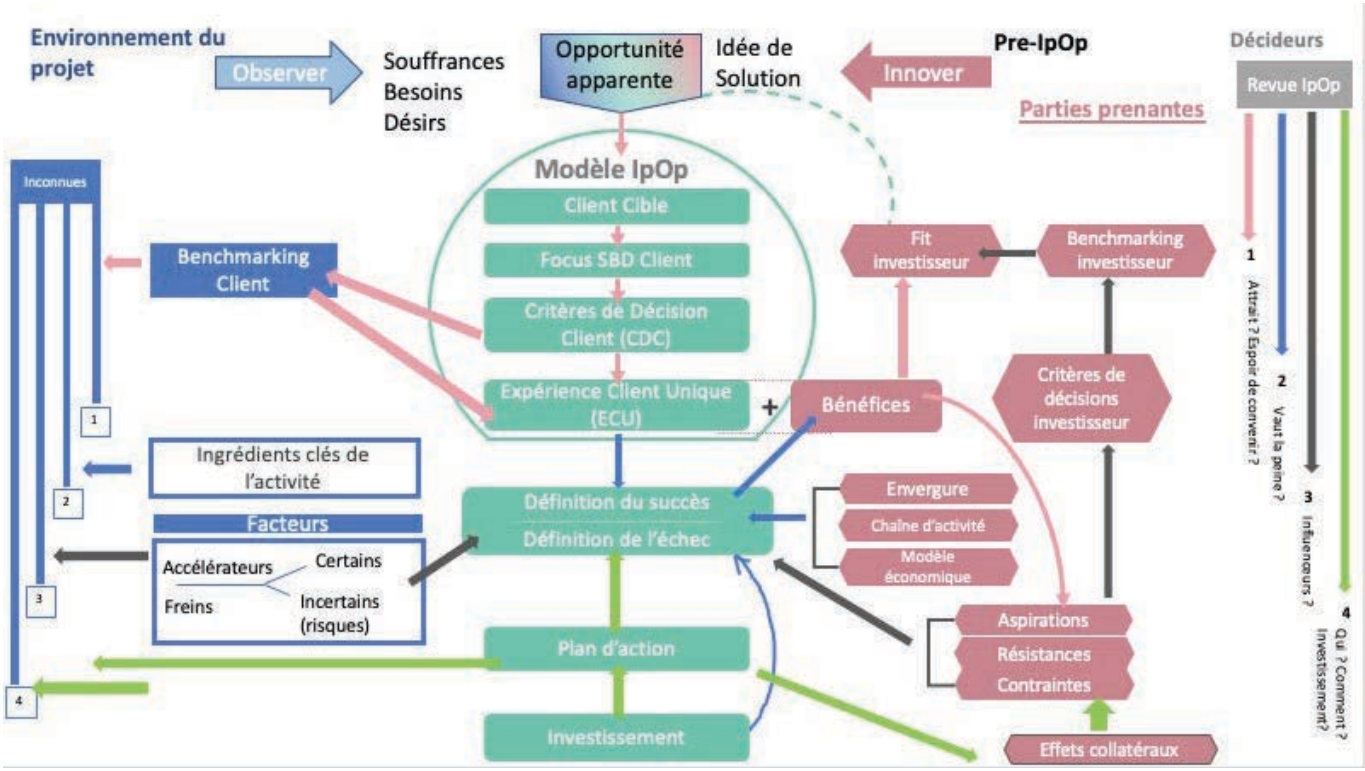


Figure 4 : Représentation systémique du modèle IpOp (42)

2.1.1 Identification des parties prenantes

Une partie prenante désigne toute personne ou groupe de personne qui est concerné par un projet et dont les intérêts sont impactés par sa mise en place.

Les parties prenantes de ce projet sont les personnes occupant des rôles clé. Le premier, est celui du décideur. Le deuxième, est celui du fournisseur de la prestation : la partie technique (gestion du stock, préparation des médicaments) et la partie clinique (prescriptions et soins du patient). Enfin, le dernier est celui de l'utilisateur final de la prestation.

2.1.2 Objectif et clarification de l'opportunité

De entretiens structurés ont été menés pour définir les attentes des différentes parties prenantes de ce projet.

Les questions posées sont les suivantes :

Qu'est-ce que la mise en place de la prestation des « essais cliniques » à la PHEL et à l'HRC vous apporterait :

- D'un point de vue professionnel
- Pour votre organisation au travail
- Pour vos patients
- Pour le service (oncologie ou pharmacie selon le cas) d'une manière générale

La liste des personnes destinataires du questionnaire est la suivante :

- Direction HRC : Directeur médical
- Direction de la PHEL : Pharmacien-chef, les deux Pharmaciens-chefs adjoints
- Personnel technique de la PHEL : assistantes en pharmacie des secteurs de Logistique pharmaceutique (15 personnes) et Fabrication (6 personnes).
- Corps médical : Médecin-cheffe de Service d'Oncologie
- Corps Soignants : Infirmière Cheffe de Service (ICS), Infirmière Cheffe d'Unité de Soins (ICUS), quatre infirmières cliniciennes, toutes du Service d'Oncologie

2.1.3 Aspirations et résistances des parties prenantes

Un questionnaire SurveyMonkey® a été envoyé aux parties prenantes, afin de déterminer les aspirations et les résistances de celles-ci (cf. ci-dessous).

Les patients n'ont pas pu être sollicités dans le cadre de cette recherche. En effet, actuellement l'HRC n'offre pas la prestation des essais cliniques à ses patients sur avis de sa Direction Générale. Donc il n'est pas possible de les faire participer, afin d'éviter un manque de cohérence dans la communication sur les prestations de l'HRC. C'est donc la Médecin-Cheffe du service d'Oncologie qui a donné les réponses leur correspondant.

a) <u>Aspirations des parties prenantes</u>

Les aspirations évaluées ont été choisies sur la base des entretiens structurés. Pour chacune de ces aspirations, une notation allant de 1 à 5 a été attribuée via le formulaire SurveyMonkey®. Elles sont listées en détail dans le Tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 Aspirations des parties prenantes et détails de la notation utilisée

	Aspiration							
Notes	Image	Suivi global du patient	Rentabilité	Leadership	Fonctionnalité	Efficience	Accessibilité	Sécurité
1	Cet aspect est très peu important pour moi							
2	Cet aspect est peu important pour moi							
3	Cet aspect est moyennement important pour moi							
4	Cet aspect est important pour moi							
5	Cet aspect est extrêmement important pour moi							

Pour une partie prenante il est possible d'être « Driver » ou « Satisfier » pour chacune des aspirations du projet. Un « driver » est défini comme une personne qui souhaite toujours plus dans cette catégorie, elle n'a pas de limite (pas de plafond) pour son exigence dans ce domaine. En revanche, un « Satisfier » va se satisfaire, comme son nom l'indique, d'un minimum dans cette catégorie. Une même partie prenante peut être « Driver » et « Satisfier » pour différentes aspirations.

Le statut de la partie prenante est défini selon le score moyen obtenu par tous les répondants de cette partie prenante. Avec un score strictement inférieur à 4, elle est considérée « satisfier », et avec un score supérieur ou égal à 4, elle est considérée comme « driver ».

b) Résistances des parties prenantes

Les résistances de parties prenantes ont été identifiées lors des entretiens structurés avec les membres de la Direction de la PHEL, le Directeur médical, et la Médecin-cheffe de service d'Oncologie. Pour les autres, elles ont été déterminées à l'aide du formulaire SurveyMonkey®. Pour chacune des résistances évoquées, une solution a été proposée par les participants lors des entretiens.

2.1.4 Analyse de l'avantage concurrentiel

2.1.4.1 Identification des critères de décision client

Les critères de décision client (CDC), ont été déterminés suite aux entretiens avec les différentes parties prenantes concernées (« clients » ou utilisateurs de cette prestation).

2.1.4.2 Benchmarking des « critères de décision client »

Quatre variantes de mise en place des études cliniques à la PHEL et HRC ont été imaginées et ont été comparées au regard des critères de décisions relevés : Sécurité, fiabilité, gain de temps & liberté, accessibilité, prix & rentabilité.

2.1.4.3 Check-list des « 5 F »

Afin de vérifier que la prestation mise en place répond à tous les critères essentiels pour les clients, une check-list basée sur le modèle des « 5 F » a été dressée (47). Le détail des catégories de cette check-list sont dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 Check-list des "5 F" (issue de « Winning Opportunities », R. Cohen) (42)

	Les 5 F	Description
1	Function (=fonctionnalité du produit)	Indique les fonctionnalités du produit qui répondent aux désirs réels des clients, y compris les désirs émotionnels
2	Finance (=impact financier)	Indique toutes les implications financières pour les clients ; celles-ci englobent non seulement le prix mais aussi d'autres dimensions financières telles que les économies ou les améliorations de la productivité
3	Freedom (= liberté, quel est l'impact pour le client)	Exprime l'impact que le produit va avoir sur la liberté et la qualité de vie des consommateurs
4	Feelings (=perception et sentiments)	Couvre tous les aspects émotionnels en lien avec le projet
5	Future (= Impact sur le long terme)	Prend en compte l'impact à long terme du projet sur les utilisateurs

2.1.5 Modèle économique

Le modèle économique de ce projet a été défini sur la base du benchmarking du fonctionnement de la gestion pharmaceutique des études cliniques dans les hôpitaux suisses. La grille de la rémunération des prestations pharmaceutiques élaborée par la pharmacie du CHUV sur la base des recommandations émises par le groupe de travail de la GSASA (Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux) sur les études cliniques a servi de modèle pour celle de la PHEL.

2.1.6 Envergure du projet

Ce projet est applicable à la patientèle de l'HRC site de Rennaz. Son envergure correspond donc à la population touchée par la mise en place d'une telle prestation.

La liste des localités comprises dans le bassin de population de l'HRC-Rennaz a été fournie par le service des Ressources Humaines.

La population de ces localités (nombre d'habitants) a été déterminée à l'aide des statistiques cantonales de la population de 2019 pour les cantons du Valais, Vaud et Fribourg (Source : OFS - Statistique de la population et des ménages, STATPOP)(48-50).

Une recherche de littérature a été effectuée sur la volonté des patients de participer aux études cliniques. Les termes de recherche suivants sont utilisés : « clinical trial as topic» MeSH ; « willingness to participate » ; « consent » MeSH ; « eligibility criteria » ; « participation » ; « oncology » ; « cancer research ».

2.1.7 Identification des facteurs influençant le projet

Les facteurs influençant le projet sont tous les faits, conditions, autres qui peuvent avoir une influence sur le déroulement du projet et l'atteinte de ces indicateurs de succès (KISS, *Key Indicators of Success*).

Ils ont été identifiés au cours d'un brainstorming avec un membre de la Direction de la PHEL, responsable de la mise en place de ce projet.

2.1.8 Identification des ressources nécessaires

Les ressources nécessaires à ce projet ont été déterminées sur la base du fonctionnement des autres hôpitaux suisses (cf. point 2.4 page 20). Les ressources allouées pour ce projet à la PHEL ont été identifiées en fonction de la taille de l'institution (nombre de personnes, nombre de lits de l'hôpital p.ex.), et en fonction des lois en vigueur (formation obligatoire, matériel spécifique, etc…).

2.2 Mise en place du système qualité pour le processus « études cliniques » à la PHEL

Le sous-système qualité « études cliniques » interne de la pharmacie a été créé au cours de ce travail sur le logiciel de gestion électronique documentaire interne Ennov® (Ennov SA, Paris, France, version 8.5).

Les procédures et documents correspondant à l'activité de coordination pharmaceutique ont été mises en place via Ennov®.

2.3 Analyse de contexte réglementaire et application à la PHEL

2.3.1 Analyse du contexte réglementaire

Afin de savoir si la PHEL pouvait remplir les exigences du contexte réglementaire, des questions spécifiques à l'applicabilité des lois au pharmacien hospitalier ont été soumises à Swissmedic, puis aux autorités cantonales (Office du Médecin Cantonal, contact avec la pharmacienne cantonale du Canton de Vaud).

Thèmes abordés avec Swissmedic et les autorités cantonales vaudoises

- Quelles sont les lois fédérales applicables dans le domaine de la recherche clinique ?
- Y a-t-il des réglementations cantonales applicables à ce domaine ?
- Quelles sont les lois internationales auxquelles la Suisse doit se conformer pour la recherche clinique ?
- Quelles sont les autorisations de fabrication nécessaire dans le cadre des études cliniques (autorisation cantonale/ autorisation délivrée par Swissmedic) ?
- À qui précisément au sens de la loi incombe la gestion pharmaceutique des études cliniques ?

Basé sur les informations récoltées (avis des autorités, et base légale) (3, 51), un formulaire d'audit a été rédigé afin de permettre à n'importe quelle pharmacie de voir ce qui lui manque pour intégrer dans ces prestations la gestion pharmaceutique des études cliniques.

2.3.2 Application à la PHEL

L'avis de la SAKK (*Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung* - Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer) a été sollicité pour déterminer si le site de Rennaz était en adéquation avec les exigences qui encadrent la production de thérapies anti-cancéreuses destinées à la recherche contre le cancer.

Un audit de la PHEL a été effectué dans l'optique de déterminer si le site de Rennaz était compatible avec l'activité de coordination pharmaceutique des essais cliniques. L'audit se base directement sur la grille d'évaluation.

2.4 Benchmarking de l'organisation de la coordination des essais cliniques dans les hôpitaux suisses

2.4.1 Enquête préliminaire

Afin de positionner la PHEL par rapport aux autres hôpitaux, une enquête structurée a été effectuée à l'aide de l'outil de SurveyMonkey® auprès de l'ensemble des pharmaciennes-cheffes et pharmaciens-chefs de Suisse, membres de la GSASA.

La construction de l'enquête est inspirée des recommandations « CHERRIES » (52). Elle est dite fermée (envoyée à des destinataires précis), et a été envoyée par e-mail. La réponse à celle-ci s'est faite sur la base volontaire, sans incitatif d'aucune sorte. Elle a été effectuée sur une période de 6 mois au total (de juillet à décembre 2020).

Cette enquête permettant de comparer les différentes structures existantes dans le pays et de s'en inspirer afin de mettre en place un scénario complet valable pour le site de Rennaz, contient les questions suivantes :

- Quelle est votre région linguistique (Suisse alémanique, Suisse romande, Tessin) ?
- Votre hôpital est-il universitaire ou régional/non-universitaire ?
- Combien de lits hospitaliers couvre votre service de pharmacie ?
- Proposez-vous la prestation de gestion pharmaceutique des études cliniques ?
- Combien d'EPT (équivalent plein temps) sont nécessaires pour la gestion des EC pour les catégories professionnelles suivantes : pharmaciens, assistants en pharmacie (logistique pharmaceutique), préparateurs en fabrication ?
- Combien d'EC sont menés en moyenne par année dans votre pharmacie ?
- Combien d'EC impliquant de la fabrication (reconstitution et fabrication à proprement parler) sont menés en moyenne par année dans votre pharmacie ?
- Combien d'EC dans le domaine de l'oncologie (fabrication ou non) sont menés en moyenne par année dans votre pharmacie ?
- Quel est le mode de facturation que vous utilisez pour les prestations pharmaceutiques de gestion des EC ?

2.4.2 Analyse des données récoltées

Une modélisation de la coordination des études cliniques au niveau national a été effectuée. Le nombre d'équivalent plein temps (EPT) de pharmacien moyen pour gérer un essai clinique a été calculé.

Une comparaison entre le nombre moyen d'EPT annuel pour la gestion des études cliniques a été effectuée entre les hôpitaux régionaux et les hôpitaux universitaires.

La proportion des EC impliquant de la fabrication ainsi que celles dans le domaine de l'oncologie a été calculée.

Afin de vérifier si le nombre d'EC menés dans la pharmacie est directement lié au nombre de lits de l'hôpital, une droite de corrélation a été calculée.

Une projection du nombre d'EC potentiellement abordables pour la PHEL a été estimée avec les données obtenues ci-dessus (avec l'équation de la droite de corrélation).

2.5 Modélisation des scénarios de la mise en place du projet et analyse d'impact budgétaire, analyse de sensibilité et risque associé

Afin de déterminer le meilleur scenario de coordination des études cliniques à la PHEL, une modélisation et une valorisation en CHF des différents processus a été effectué. Afin de faire une comparaison valable des modèles, les coûts des différentes étapes ont été déterminés.

Les valeurs obtenues permettront de définir les entrées nécessaires minimales pour s'assurer que tel ou tel scénario est valable sur le plan budgétaire de la PHEL.

2.5.1 Modélisation des scénarios de la mise en place du projet et analyse d'impact budgétaire

2.5.1.1 Étape préliminaire

Un questionnaire a été donné aux deux grands centres hospitaliers universitaires romands, le CHUV et les HUG. Le but est de déterminer le temps consacré à la coordination des études cliniques.

Tout d'abord, les tâches de gestion pharmaceutique des études cliniques ont été répertoriées sur le modèle de fonctionnement CHUV/HUG. Cette liste regroupe tous les actes de coordination pharmaceutique pour une étude clinique.

Pour le CHUV, la totalité des études cliniques en cours à la pharmacie (statut en cours de recrutement uniquement, les études en attente de clôture ne sont pas inclues) ont été répertoriées. Pour les HUG, 5 études sont sélectionnées (une par type de promoteur / type de fabrication impliquée, cf. ci-après). Cette différence de manière de procéder entre les deux centres est expliquée par le temps à disposition des pharmaciennes coordinatrices des études cliniques (au CHUV une plus grande équipe est disponible à la période de l'enquête).

Les études cliniques ont été subdivisées selon deux critères principaux : le type de promoteur (sponsor industriel, sponsor externe ou étude interne) et le type de fabrication impliquée (pas de fabrication = étude de dispensation, fabrication en lot stérile, fabrication en préparation magistrale stérile ou fabrication en lot non-stérile).

Ces critères ont été sélectionnés du fait de leur impact sur le temps nécessaire pour effectuer les tâches de gestion pharmaceutique.

Le temps par activité, exprimé en minutes, a été estimé pour chacune des études en cours analysée dans ces deux hôpitaux. Ceci permet d'avoir un temps moyen pour chaque activité, de déterminer la variation de celui-ci et de connaître le temps investi moyen pour la coordination d'une étude en fonction de son type.

2.5.1.2 Calcul des variations des coûts pour chaque scénario et comparaison de leur impact budgétaire

Les deux scénarios étudiés ici sont les suivants :

a) Scénario 1 : Unité de gestion des études cliniques à la pharmacie au sein du secteur Fabrication avec un pharmacien dédié à la coordination de celles-ci (avec une préparatrice qui s'occupe de la fabrication).
b) Scénario 2 : Activité de la gestion des études cliniques attribuée à la routine des responsables de secteurs avec l'aide d'une assistante en pharmacie (avec une préparatrice qui s'occupe de la fabrication).

Les temps investis en minutes par tâche ont été listés avec leur variation (le temps minimum et maximum). L'attribution de l'exécution de ces tâches a été attribuée au collaborateur correspondant en fonction du scénario.

Le temps passé total pour la gestion d'une étude clinique a été calculé par scénario et par collaborateur. Le temps EPT correspondant a aussi été calculé.

Les salaires des collaborateurs impliqués dans ce projet ont été estimés à l'aide du document du service RH de l'HRC. La classe salariale a été déterminée, et les salaires minimaux et maximaux de celle-ci ont été répertoriés (en fonction des annuités). La valeur des charges patronales, payées par l'employeur en sus du salaire brut, a été fournie par le service RH, et a été ajoutée au calcul.

Les coûts RH par collaborateur pour la gestion d'une étude clinique ont été calculés, ainsi que les coûts totaux. La différence de coûts entre les deux scénarios a été calculée (coût minimal et coût maximal).

2.5.2 Analyse de sensibilité

L'analyse de sensibilité faisant partie intégrante d'une évaluation économique, une analyse de sensibilité déterministe univariée a été réalisée sur les paramètres susceptibles d'influencer les conclusions des différents scénarios. La sélection des paramètres soumis à l'analyse de sensibilité, ainsi que la plage de valeurs retenue pour tester ces paramètres, sont présentées et justifiées comme suit (cf. Tableau 5, ci-dessous) :

Tableau 5: Paramètres utilisés dans l'analyse de sensibilité

Nom du paramètre	**Justification**
Salaire pharmacien dédié aux EC	Investissement nécessaire par le service de pharmacie pour la mise en place des activités liées aux études cliniques (en plus du travail de routine).
Salaire pharmacien chef de secteur	
Salaire préparatrice de fabrication	
Salaire assistante en pharmacie dédiée EC	

Afin de présenter l'analyse de sensibilité déterministe univariée, le graphique de Tornado (diagramme en tornade en français) a été choisi. Un graphique de Tornado est une forme spécifique d'histogramme qui permet de comparer l'incertitude générée par chacun des paramètres ; les autres paramètres étant fixés à leur valeur retenue dans l'analyse de référence. Il permet d'illustrer l'impact d'un certain niveau de variation de la valeur de chaque paramètre ou variable pris en compte dans l'analyse de sensibilité. L'interprétation de ce type de diagramme sera donc la suivante : la longueur de chaque barre représente l'importance de la sensibilité du coût moyen, représenté par la ligne verticale du diagramme de Tornado, axe vertical « Base » et servant de valeur de base sur laquelle l'influence des variations est testée, par rapport aux paramètres inclus dans l'analyse. La représentation du diagramme est telle que l'influence des paramètres est classée de manière décroissante : le paramètre le plus influent étant en haut et le moins influent étant en bas. Ce type de représentation graphique a été réalisée sur Excel® (Microsoft, Redmond, version 16.40)(53, 54).

2.5.3 Estimation du risque inhérent à chaque scénario

La coordination pharmaceutique des études cliniques est une activité de la pratique du pharmacien hospitalier, un parallèle entre cette activité et celle des équipes médico-soignantes comme la prescription, préparation ou administration des médicaments a été effectué afin d'extrapoler une estimation du risque inhérent à chaque scénario.

Une recherche de littérature a été effectuée premièrement sur l'analyse du risque d'erreur lors de la préparation des médicaments (barquettes de médicaments, ou préparation des injectables avec dilution), ainsi que sur leur prescription, deuxièmement sur l'impact de la charge mentale dans le milieu soignant.

Les termes de recherche suivants ont été utilisés : « medication errors » (MeSH) ; « dispensing errors » ; « Medication Administration Errors » ; « interruption » ; « impact of interruption » ; « distraction » ; « impact of distraction » ; « workload » (MeSH) ; « mental workload » ; « cognitive load » ; « Psychometrics » (MeSH) ; « working conditions » ; « staff training ».

2.6 Projection de retour sur investissement

Grâce aux différents scénarios connus et valides d'un point de vue réglementaire, il a été possible de déterminer le ratio financier mesurant le montant d'argent gagné ou perdu par rapport à la somme initialement investie dans le projet.

Dans ce contexte, un taux de rendement annuel (c.-à-d. du 1er janvier au 31 décembre) et une étude de la variation des bénéfices projetés a été effectuée.

2.6.1 Estimation de l'investissement

L'investissement nécessaire pour la mise en place de la coordination pharmaceutique des études cliniques comprend les coûts RH (c.-à-d. les salaires des collaborateurs) ainsi que les coûts des infrastructures (c.-à-d. les loyers, prix des appareillages, matériel de bureau, etc…).

Les coûts des infrastructures autres que ceux liés au bâtiment sont des coûts déjà absorbés par le budget annuel de la PHEL. C'est-à-dire, que ces équipements de travail (armoires Pyxis®, appareillages pour la fabrication p. ex. isolateur, etc.) sont utilisés pour d'autres activités de routine de la PHEL et donc sont de toute façon utilisés en dehors des études cliniques. Ils ont alors été négligés pour le calcul de RSI. Il en va de même avec le matériel de bureau (prix négligeable), et des ressources informatiques (utilisation d'un poste déjà présent dans le service). Ceci exclut le réfrigérateur dédié aux études cliniques, qui a été compté dans le calcul des infrastructures. L'analyse du RSI va donc se concentrer sur les coûts en ressources humaines (salaires, charges patronales, etc.) et sur le coût de la surface dédiée au stock et à l'archivage de documents des études cliniques en ajoutant le coût annuel pour un réfrigérateur dédié. Le coût des charges liées aux infrastructures a été calculé à l'aide des chiffres donnés dans la convention de collaboration entre la PHEL et l'HRC. Les coûts ont été recalculés proportionnellement à la superficie d'intérêt. Le coût du réfrigérateur a été transmis par le pharmacien responsable du secteur fabrication.

Les estimations des coûts RH pour chacun des deux scénarios étudiés ont été déterminées comme détaillé au point 2.5.1.2 page 22.

2.6.2 Estimation des revenus

a) Estimation des montants facturables

Les montants facturables annuels pour la gestion des études cliniques par un service de pharmacie ont été estimés sur la base des études en cours au CHUV (cf. point 2.5.1 page 22).

La grille CHUV de facturation des activités pharmaceutiques de gestion des études cliniques a été prise comme base de calcul pour les prix de chacune des tâches.

Pour toutes les études en cours au CHUV en novembre 2020, la liste des activités effectuée a été répertoriée. Pour chacune de ces tâches, le montant facturable a été estimé avec la grille de facturation ad hoc. Un montant total par étude est obtenu pour une année (incluant le forfait de démarrage et de clôture).

Le montant minimal et maximal facturés pour un an ont été déterminés. Le montant annuel moyen et médian ont été calculés. Les montants annuels correspondants au premier et au troisième quartile ont aussi été calculés.

b) Estimation de nombre d'essais cliniques industriels possibles sur le site de Rennaz

Un questionnaire a été envoyé via l'outil SurveyMonkey® aux firmes pharmaceutiques disposant d'une division d'oncologie, afin de connaître leur volonté de débuter un EC à l'HRC site de Rennaz.

Le nombre d'EC pouvant débuter rapidement est ainsi obtenu.

2.6.3 Retour sur investissement

Le RSI a été calculé pour les deux scénarios. Il permet de déterminer à partir de combien d'études cliniques le seuil de rentabilité est atteint.

Les données maîtres de calcul sont celles exposées dans le Tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 Données maîtres de calcul pour le RSI

Données maîtres	
Investissements	Salaire Pharmacien
	Salaire préparatrice*
	Salaire assistante en pharmacie*
	Coût local (Routine/archive) & réfrigérateur
Gains	Revenu EC Moyen
	Revenu pour Min pour 1 EC/Max pour 10 EC

** NB : les salaires des préparatrices et des assistantes en pharmacie n'est pas utilisé ici. Les fabrications liées aux études cliniques (c.-à-d. pour la PHEL : reconstitution, et non fabrications complexes dû au statut des autorisations de fabriquer du site), sont absorbables dans l'activité de routine du secteur. Il en va de même pour l'assistante en pharmacie qui se voit attribuer des tâches non-complexes potentiellement absorbables dans la routine du secteur. De plus, le salaire du pharmacien est le principal cost-driver, son impact sur les finances est le plus important.*

Le calcul du RSI est effectué avec la formule suivante :

$$RSI\ (\%) = \frac{gains - co\hat{u}ts\ de\ l'investissement}{co\hat{u}ts\ de\ l'investissement}$$

Si RSI > 0 : l'investissement est rentable (seuil de rentabilité atteint)

Si RSI < 0 : l'investissement est fait à perte (seuil de rentabilité non-atteint)

Pour le salaire du pharmacien, pour le scénario n°1, c'est la classe salariale 23 qui a été utilisée et pour le scénario n°2, c'est la classe 27 qui a été utilisée (classes salariales selon grille des salaires officielle de l'HRC).

Pour les deux scénarios, le coût des infrastructures est inchangé.

Plusieurs cas de figure ont été étudiés (cf. points 2.6.3.1 et 2.6.3.2 ci-après). Pour les cas de figure n°2 et n°3 le choix de la variation des revenus s'est porté sur le premier et le troisième quartile et non sur la valeur minimale et maximale pour les raisons suivantes : l'estimation est plus réaliste (évite les *outliers*) et il est ainsi possible de couvrir le 50% des cas de facturation des études cliniques (cf. Figure 5 ci-dessous).

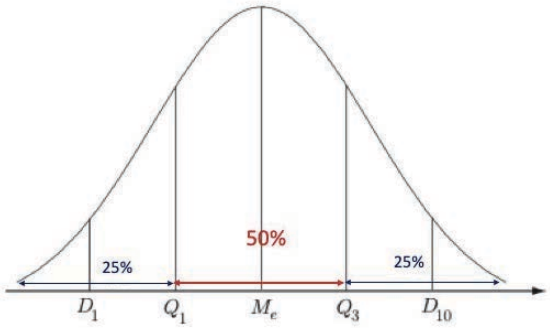


Figure 5 Représentation des quartiles d'une série statistique. Avec D_1 : premier décile ; Q_1 : premier quartile ; M_e : médiane ; Q_3 : troisième quartile ; D_{10} : dixième décile

2.6.3.1 Cas de figure n°1

Le revenu moyen (moyenne arithmétique) par étude clinique (cf. point 2.6.2 page 24) a été utilisé ici. Les deux variables utilisées sont : le taux de travail du pharmacien (entre 10% et 50% avec un intervalle de 10%), et l'annuité (minimale et maximale).

2.6.3.2 Cas de figure n°2 et n°3

Le calcul a été fait pour un pharmacien correspondant à l'annuité minimale pour le cas de figure n°2 et l'annuité maximale pour le cas de figure n°3. Les variables utilisées sont : le taux de travail du pharmacien (entre 10% et 50% avec un intervalle de 10%), et le revenu possible pour une étude clinique (premier quartile au minimum et troisième quartile au maximum).

2.6.3.3 Analyse statistique des résultats

Afin de vérifier si la distribution des valeurs des séries de données suit la loi normale, un diagramme quantile-quantile (*Q-Q-plot*) suivi d'un test Shapiro-Wilk a été effectué à l'aide du logiciel R® (R core team, Vienne, Autriche, version 4.0.3).

Une représentation en boîte à moustache (*boxplot*), a été effectuée afin de vérifier si les données des deux scénarios sont statistiquement différentes. Le logiciel Excel® (Microsoft, Redmond, États-Unis, version 16.40) a été utilisé.

Seules les séries de données pour un taux de travail de pharmacien à 10% ont été analysées. Les séries analysées sont les suivantes pour les deux scénarios : revenu moyen, revenu minimal (Q1), revenu maximal (Q3) et données agrégées pour les revenus minimal et maximal (Q1 et Q3).

2.7 Conditions réelles : étude Solidarity de l'OMS

Afin de s'assurer de la pertinence des processus mis en place, un test grandeur nature a été réalisé avec l'étude « Solidarity » dont le promoteur est l'OMS (46).

2.7.1 Mise en place de l'étude

a) Collaboration avec le service de médecine interne de l'HRC

Afin d'établir les conditions de la collaboration entre l'HRC et la PHEL une entrevue avec le SPI (*Site principal investigator* – en français investigateur principal de site), médecin cadre du service de médecine interne, a été organisée. L'ICUS du service de médecine interne désigné pour l'accueil des patients atteints de COVID-19 (service Lac participe également. La coordination des tâches des différentes parties (c.-à-d. médicale, pharmaceutique, infirmière) a été planifiée. Différentes tâches

selon les compétences professionnelles ont été déléguées par le SPI, aux pharmaciens de la PHEL et à l'ICUS du service (ainsi qu'à sa remplaçante). Les tâches pharmaceutiques liées à la prise en charge logistique des médicaments liés à l'étude ont été déléguées à deux pharmaciens de la PHEL.

Il a été convenu entre les parties, que lors d'une inclusion, tous les membres de l'équipe de recherche clinique sont informés par biais de courrier électronique.

b) Mise en place du système de qualité

Le système qualité a été mis en place via le système de gestion électronique documentaire interne Ennov®. Plus de détails sont disponibles dans la partie 2.2 page 20.

c) Mise en place logistique

Les espaces de stockage à la pharmacie centrale ont été aménagés pour la réception des produits de l'étude. Les espaces de stockage dans l'unité de soin ont été adaptés au stockage des médicaments expérimentaux. Le suivi du stock de médicament a été mis en place à l'aide de fichier de suivi des quantités.

d) Formations des équipes

Les assistantes en pharmacie du secteur de Logistique pharmaceutique ont été formées à la gestion des médicaments des études cliniques au travers d'un colloque de secteur dédié. Une formation plus spécifique lors d'un colloque de secteur a été donnée sur l'étude Solidarity. L'APUS du service Lac ainsi que sa remplaçante ont reçu les instructions pour la manipulation des médicaments de l'étude.

L'ICUS, et sa remplaçante, ont reçu une instruction sur les règles de manipulation des médicaments de l'étude en cours. Une information écrite (procédure de reconstitution) a également été remise dans le service.

2.7.2 Début de la collaboration avec le CHUV, centre coordinateur national suisse

Un audit des procédures mise en place a été effectué par le CHUV (centre coordinateur national pour la Suisse) dans le cadre du bon suivi de cette étude. Toutes les déviations seront intégrées afin d'améliorer les documents déjà présents (cf. point 2.2 page 20).

Les pharmaciens de la PHEL désignés pour la gestion de l'étude clinique, ont suivi les différentes visites effectuées à distance via la plateforme Cisco Webex® (visite d'initiation, visites de monitoring).

Le suivi des inclusions a été effectué en partenariat avec le SPI.

2.7.3 Inclusions et poursuite de l'étude

Les inclusions de patients sur le site de Rennaz ont été décomptées dans le fichier d'étude *« screening and enrolment log »* (en français registre de sélection et de recrutement).

2.7.4 Estimation de la rentabilité projetée de l'étude Solidarity

Le temps passé à mettre en place ainsi qu'à mener l'étude Solidarity par les pharmaciens de la PHEL a été estimé (temps estimé par activité effectuée). Cette durée a été convertie en valeur EPT. Elle correspond au temps de travail pharmacien investi pour 6 mois (durée de l'étude sur le site de Rennaz).

Cette valeur EPT a été comparée avec le nombre d'EPT moyen passé pour gérer une EC pour un an (c.-à-d. 0,03 EPT).

3 Résultats

3.1 Modèle IpOp

Le modèle IpOp du projet de mise en place d'une coordination pharmaceutique des études cliniques au sein d'une pharmacie d'un hôpital régional se trouve en annexe 3.

3.1.1 Identification des parties prenantes

Les parties prenantes de ce projet sont premièrement les Directions de la PHEL et de l'HRC, cette dernière représentée par le Directeur médical. Ce sont les deux décideurs pour ce projet. Les collaborateurs de la PHEL et de l'HRC impliqués dans la recherche clinique, que ce soit au niveau technique (assistantes en pharmacie, préparatrices et logisticiens de la PHEL), au niveau de la prescription/gestion du dossier médical (médecins) ou des soins donnés aux patients (équipe soignante). Les patients sont aussi une partie prenante importante, puisque ce sont eux qui sont les utilisateurs finaux de ce service.

3.1.2 Objectif et clarification de l'opportunité

L'objectif du développement de la coordination pharmaceutique des essais cliniques à la PHEL en partenariat étroit avec l'HRC est de répondre aux demandes légitimes de l'HRC relatives au développement d'une activité de recherche.

Afin de clarifier l'opportunité que représente ce projet, les demandes de l'HRC ont été identifiées et sont les suivantes (liste ci-dessous). Elles correspondent à une souffrance, un besoin ou un désir particulier (cf. Modèle IpOp détaillé en annexe 3).

- Maîtriser la prise en charge des patients, en centralisant leur suivi sur l'HRC Rennaz. Le suivi du dossier patient global est ainsi assuré, et la perte d'informations cliniques essentielles est évitée.
- Donner un accès précoce à des traitements innovants aux patients du bassin Riviera-Chablais.
- Éviter de faire déplacer les patients vers un autre centre hospitalier pour qu'ils participent à une étude, et ainsi diminuer l'anxiété relative aux changements d'équipe de soins / lieu de la prise en charge.
- Être reconnu par les pairs et assurer une formation scientifique des médecins-assistants et chefs de clinique afin d'avoir un niveau d'excellence compétitif.
- Faire partie des centres de recherche médicale, et donner une image moderne de l'hôpital.
- Obtenir un financement supplémentaire des sponsors, qui permet d'augmenter les prestations cliniques offertes par le service.

3.1.3 Aspirations et résistances des parties prenantes

3.1.3.1 Aspirations des parties prenantes

a) <u>Direction de l'HRC</u>

La direction de l'HRC, selon l'entretien mené avec le directeur médical est :

- Driver pour : l'image, le suivi global du patient, la rentabilité, le leadership, l'efficience et la sécurité
- Satisfier pour : la fonctionnalité et l'accessibilité.

b) Direction de la PHEL ; personnel technique de la PHEL ; corps soignant ; corps médical ; patients

Tableau 7 Aspiration des parties prenantes (excl. direction HRC)

	Aspiration							
Partie prenante	Image	Suivi global du patient	Rentabilité	Leadership	Fonctionnalité	Efficience	Accessibilité	Sécurité
Direction PHEL	4,3	4,7	4,3	4,0	4,3	4,7	4,7	5,0
Personnel technique PHEL	4,1	3,9	3,5	3,5	4,3	3,9	4,6	4,4
Corps Soignant	4,2	4,6	3,2	3,8	4,8	4,8	5,0	5,0
Corps médical	4,0	5,0	3,0	4,0	5,0	5,0	4,0	5,0
Patients	5,0	4,0	3,0	4,0	5,0	5,0	5,0	5,0

Les détails de toutes les réponses est disponible en annexe 4.

La direction de la PHEL est driver dans toutes les catégories.

Le personnel technique de la PHEL est :

- Driver pour : l'image, la fonctionnalité, l'accessibilité et la sécurité.
- Satisfier pour : le suivi global du patient, la rentabilité, le leadership, l'efficience.

Le corps soignant est :

- Driver pour l'image, le suivi global du patient, la fonctionnalité, l'efficience, l'accessibilité et la sécurité.
- Satisfier pour : la rentabilité et le leadership.

Le corps médical est :

- Driver pour : l'image, le suivi global du patient, le leadership, la fonctionnalité, l'efficience, l'accessibilité et la sécurité
- Satisfier pour : la rentabilité

Les patients sont :

- Driver pour : L'image, le suivi global du patient, le leadership, la fonctionnalité, l'efficience, l'accessibilité et la sécurité
- Satisfier pour : la rentabilité

3.1.3.2 Résistances des parties prenantes

Les résistances des parties prenantes sont listées dans le Tableau 8 ci-dessous. La démarche stratégique est la solution proposée pour contrer la résistance évoquée.

Tableau 8 Résistances des parties prenantes

Résistance des parties prenantes		
Parties prenantes	**Résistance/Peurs**	**Démarche stratégique**
La direction de l'HRC	Coûts de fonctionnement	Mise en place de personnes référentes spécialisées dans le traitement des études cliniques (p. ex. attaché de recherche clinique)
	Manque de rentabilité	Mise en place d'un forfait convenu entre la PHEL et l'HRC
La direction de la PHEL	Coûts d'acquisition (c.-à-d. RH)	Rattacher l'activité des études cliniques à une activité de routine autant que possible (manière de fonctionner en parallèle mais similaire à la routine). Recrutement d'EPT supplémentaire proportionnellement à l'augmentation de l'activité.
	Manque de rentabilité	Facturation au niveau de la prestation en mettant en place un système de calcul permettant d'assurer la couverture des frais mais également une rentabilité (marge).
Le personnel technique de la PHEL (p.ex. dans la logistique et fabrication)	Charge de travail supplémentaire	Intégration de l'activité des études cliniques à l'activité de routine Recrutement d'EPT supplémentaire pour garantir la routine
	Changement	Assurer des formations continues pour l'équipe
Les patients	Changement (c.-à-d. se plier aux exigences du promoteur inscrites dans le protocole)	Donner de l'information en suffisance
Le corps médical	Charge de travail supplémentaire	Équilibrer la charge de travail entre les différents collaborateurs et nommer une personne de référence pour supervision.
	Changement	Donner de l'information en suffisance
Le corps soignant	Charge de travail supplémentaire	Équilibrer la charge de travail entre les différents collaborateurs et nommer une personne de référence pour supervision
	Changement	Donner de l'information en suffisance

3.1.4 Analyse de l'avantage concurrentiel

Ici, il a été question de déterminer en quoi notre projet est le mieux placé pour répondre à toutes les demandes essentielles des clients.

3.1.4.1 Identification des critères de décision client

Suite à l'analyse des SBD des différentes parties prenantes, les critères de décision client (CDC) sont identifiés et sont les suivants :

a) Sécurité
b) Fiabilité
c) Gain de temps
d) Accessibilité
e) Prix/rentabilité

3.1.4.2 Benchmarking des critères de décision client

Le classement des 4 scénarios possibles avec une notation du degré d'atteinte des CDC pour chacun d'entre eux est présenté dans le Tableau 9 ci-dessous:

Tableau 9 : Critères de décision client et estimation de leur degré d'atteinte en fonction du scénario sélectionné

Critères de décision client (CDC)	**Variantes**			
	0	1	2	3
	Pas de mise en place de système de gestion des EC	Mise en place des EC sans passer par la PHEL	Mise en place d'un « sous-secteur » de gestion des EC	Incorporation des EC dans la routine des resp. de secteur
Sécurité	0	1	4	2
Fiabilité	0	2	4	3
Gain de temps et liberté	0	1	4	4
Accessibilité	0	4	4	4
Prix/Rentabilité	0	2	3	3

4 : Excellent ; 3 : Bon ; 2 : Acceptable ; 1 : Mauvais ; 0 : Non-attribuable

3.1.4.3 Check-list des « 5 F » pour les clients/utilisateurs

a) Corps médico-soignant

Tableau 10 Check-list des "5 F" pour le corps médico-soignant

	Les 5 F	**Description**
1	Function (=fonctionnalité du produit)	Répondre aux besoins en matière de gestion médicamenteuse des essais cliniques
2	Finance (=impact financier)	Nécessité pour les clients de payer ce service supplémentaire à la PHEL (forfait et facturation à la prestation).
3	Freedom (= liberté, quel est l'impact pour le client)	Le personnel médico-soignant n'aura pas de besoin de s'occuper de tâches liées à la pharmacie et le temps gagné sera redistribué pour les tâches cliniques
4	Feelings (=perception et sentiments)	Meilleure sécurité du processus du médicament ; efficience ; professionnalisme.
5	Future (= Impact sur le long terme)	Facilité d'intégrer de nouveaux essais cliniques à l'HRC ; collaboration étendue entre médecins et pharmaciens (aussi collaboration sur des essais sans médicaments expérimentaux – aspects de pharmacie clinique et assistance pharmaceutique).

b) Patients

Tableau 11 Check-list des "5 F" pour les patients

	Les 5 F	Description
1	Function (=fonctionnalité du produit)	Accessibilité facilitée.
2	Finance (=impact financier)	Impact indirect : diminue les frais liés au déplacement des personnes sur un site hospitalier plus éloigné de leur domicile (frais d'essence, parking, billet de transports publics …)
3	Freedom (= liberté, quel est l'impact pour le client)	Le patient peut aller dans l'hôpital de son choix. S'il choisit son hôpital régional (HRC) : il ne se déplace pas, va dans son propre hôpital (lieu déjà connu et gain de temps).
4	Feelings (=perception et sentiments)	Confiance entre patient et équipe médico-soignante déjà établie (médecin/infirmier déjà connus). Sentiment de sécurité. Moins d'anxiété liée à la consultation.
5	Future (= Impact sur le long terme)	Patient plus enclin à accepter de faire partie d'un essai clinique dans son hôpital qu'à l'extérieur. Plus d'opportunités de recevoir des traitements innovants.

3.1.5 Modèle économique

Sur les 13 pharmacies hospitalières (PHEL exclue) qui proposent l'activité de coordination des études cliniques dans leur pharmacie les modes de rémunération sont les suivants :

Tableau 12 Mode de rémunération des hôpitaux en Suisse pour la prestation de coordination pharmaceutique des études cliniques

Mode de rémunération	Nombre d'hôpitaux
Forfait par étude	3
À l'acte pharmaceutique (c.-à-d. stockage, monitoring de température, fabrication, visites, audits, …)	8
Aucune rémunération	3
Pas de réponse	1

Les hôpitaux qui proposent une rémunération par forfait (c.-à-d. forfait de démarrage, forfait de clôture), facturent également à l'acte pharmaceutique.

La PHEL base son calcul de facturation de la prestation de gestion pharmaceutique des EC sur la grille de facturation de la Pharmacie centrale du CHUV (cf. annexe 5).

3.1.6 Envergure du projet

La population cible du projet est celle résidant dans le bassin Riviera-Chablais. Elle correspond à un total de 216 609 personnes.

Le détail par canton est exposé dans le Tableau 13 ci-dessous (le détail par commune est disponible en annexe 6).

Tableau 13 Population du bassin Riviera-Chablais dépendant de l'HRC site de Rennaz. Nombre d'études cliniques d'oncologie par cantons, et projection des études potentielles pour l'HRC

Population (nombre d'habitants)	TOTAL (VD+VS+FR)	Vaud (VD)	Valais (VS)	Fribourg (FR)
HRC	216'609	140'300	59'144	17'165
CANTONS	1'473'148	806'088	345'525	321'535
Rapport de population HRC/Canton	0,147	0,174	0,171	0,053
Nom de l'hôpital cantonal		CHUV	ICHV	HFR
Nombre études Oncologiques par canton (dispensation et fabrication PM)		51	2	12
Nombre d'études oncologiques (fabrication PM et dispensation) que l'HRC pourrait absorber potentiellement	**9,86**	8,88	0,34	0,64

CHUV : Centre Hospitalier Universitaire Vaudois ; ICHV : Institut Central des Hôpitaux du Valais ; HFR : Hôpital Fribourgeois

L'HRC pourrait potentiellement absorber 9,86, soit 10 études cliniques d'oncologie (cf. détails dans le Tableau 13). Les études cliniques entre les trois hôpitaux des cantons susmentionnés peuvent se recouper. Ce chiffre est donc une approximation. La probabilité que les études cliniques en cours à l'HFR et l'ICHV soient également menées au CHUV est élevée. Le nombre d'études cliniques potentielles dans le secteur de l'oncologie pour l'HRC seraient donc d'environ 9 études.

La recherche de littérature sur la volonté de participation des patients aux études cliniques a donné les résultats présentés ci-après.

Une étude américaine de 1991 a montré que 71% des patients souhaiteraient prendre part à une étude clinique pour des raisons d'accès à de meilleurs traitements, et parce qu'ils ont confiance en leur médecin/hôpital pour leur prise en charge (55). En 2000, une recherche menée auprès de la population générale de Pennsylvanie a déterminé que 46% de la population serait prête à participer à une étude clinique. Ce taux s'élève à 88% lorsque la maladie traitée au travers de l'essai clinique est le cancer (56). Une étude allemande de 2004, a montré que 89,5% des personnes interrogées jugeait la recherche clinique importante, et que 25% d'entre eux participeraient à titre personnel à une étude clinique chirurgicale et 39% pour les essais cliniques médicamenteux (57). En 2015, Chu et al. ont déterminé que 75% de la population considérait la recherche clinique essentielle, et que 25% de la population générale serait prêts à participer à une étude clinique (58).

3.1.7 Identification des facteurs influençant le projet

Les facteurs accélérateurs ou freins liés au projet sont présentées dans le Tableau 14 ci-dessous.

Tableau 14 Facteurs influençant le projet (accélérateurs/freins)

	Facteurs	**Obstacle**	**Accélérateur**	**Probabilité incertaine**	**Barrière à l'entrée**	**Tueur d'opportunité**
1	Motivation des équipes médico-soignantes		x	x		x
2	Connaissances médicales sur l'actualité de recherche (quels essais sont disponibles, pour quel type de patient)	x	x	x	x	
3	Manque de moyens financiers (masse salariale)	x			x	
4	Méfiance des patients (image de l'hôpital) ; refus de participation aux EC	x		x	x	
5	Autorisation de mener des EC	x				x
6	Défaut de patients	x		x		

3.1.8 Identification des ressources nécessaires

Les ressources nécessaires au projet de mise en place de la coordination pharmaceutique des études cliniques à la PHEL sont listées dans le Tableau 15 ci-dessous.

Tableau 15 Liste des ressources nécessaires pour le projet de mise en place des études cliniques à la PHEL

Personnel formé (ressources humaines)
Pharmacien
APH en logistique pharmaceutique (APUS)
Préparatrices en fabrication
Coûts des formations idoines
Formations externes (institutions, par les promoteurs etc.)
Formation internes (pour les APUS, les préparatrices en fabrication, les pharmaciens, le personnel soignant)
Coûts des infrastructures mobilisées
Espaces de stockage, et archivage (nombre de m^2)
Matériel informatique
Matériel de bureau (classeurs, impressions, autre petit matériel)
Appareillages techniques et maintenances y relatives
Temps nécessaire
Temps pour l'étude de faisabilité
Temps pour les audits/visites/monitorings
Temps pour la gestion des aspects légaux
Temps pour la gestion administrative de l'étude
Temps pour la gestion logistique des médicaments (commande, réception, libération des lots, distribution aux unités de soins, fabrication si besoin avec libération pharmaceutique, retours des unités de soin, destruction, etc.)
Temps pour l'élaboration de la facture, facturation et contrôle de la réception financière
Temps pour le contrôle/surveillance du bon fonctionnement de l'entier du processus

3.2 Système qualité

Les procédures ainsi que les documents du système qualité pour les études cliniques sont les suivantes (cf. Tableau 16) et sont disponibles en annexe 7.

La procédure de gestion des médicaments d'étude clinique concerne l'ensemble des activités pharmaceutiques liées aux EC de la commande de médicaments, à leur éventuelle destruction.

Les procédures qualité sont été établies pour toutes les activités liées aux études cliniques au sein de la pharmacie. Les plans de formations internes sont mis en place dans le secteur de Logistique pharmaceutique (gestion du stock ainsi que l'activité d'assistante en pharmacie d'unité de soins - APUS), dans le secteur de Fabrication (gestion du stock et des fabrications) ainsi que la formation des équipes soignantes pour permettre un démarrage de l'activité des études cliniques.

Différents documents de suivi des activités logistiques autour du médicament expérimental/étudié sont également mis en place : formulaire de réception de la marchandise, document suivi des commandes, formulaire de remise en dehors des heures d'ouverture de la pharmacie, certificat de destruction.

Les documents officiels destinés à la Direction de l'HRC sont mis en place : demande de participation à une étude clinique par un service clinique à la pharmacie, contrat pour la gestion pharmaceutique d'une étude clinique et devis des activités pharmaceutiques de gestion des études cliniques (c.-à-d. grille de facturation). Ces documents sont basés sur ceux disponibles au CHUV, et sont validés par la Direction de la PHEL.

Tableau 16 Liste des documents du système qualité du processus "études cliniques"

Nom du document qualité
Procédure générale de gestion des études cliniques à la pharmacie
Modèle de fiche identité d'une étude clinique (exemple de Solidarity)
Suivi des commandes des médicaments des études cliniques
Formulaire de réception de marchandise des études cliniques
Fiche de dépannage de médicament d'étude clinique lors piquets
Certificat de destruction de médicament d'étude clinique
Planning de formation des équipes
Check-list interne à la PHEL pour le démarrage d'une étude clinique
Demande de participation par le service pour une nouvelle étude clinique
Contrat pour les études cliniques entre la PHEL et l'HRC*

* Document non-disponible en annexe (document interne uniquement)

3.3 Contexte réglementaire et applications à la PHEL

3.3.1 Analyse de contexte réglementaire

a) Directives /lois internationales régissant les études cliniques
Directives des Bonnes Pratiques Cliniques de l'ICH

b) Textes de loi fédéraux régissant les études cliniques
LRH ; ORH ; OrgLRH ; OClin

c) Réglementation cantonales vaudoises
Aucune.

d) Autorisations nécessaires pour des études cliniques nécessitant des opérations de production

La **fabrication** de médicaments englobe « toutes les étapes de la production des produits thérapeutiques, de l'acquisition des matériaux de base jusqu'à la libération des lots » (art. 4, al. 1, let. c LPTh)(26). Cette activité est soumise à une autorisation délivrée par Swissmedic.

La **reconstitution** selon l'Eudralex volume 4 annexe 13 est définie une simple opération soit de dissolution ou dispersion du médicament en vue de son administration, soit de dilution ou mélange du médicament avec un véhicule (p.ex. soluté pour perfusion) en vue de son administration (59). Pour cette activité une autorisation cantonale est suffisante.

D'une manière générale, la préparation des médicaments expérimentaux doit être décrite dans une instruction de travail propre (protocole de fabrication) et être incluse dans la demande soumise à Swissmedic le cas échéant (*Clinical Trial Application*). C'est à Swissmedic que revient la décision de statuer sur la production du médicament expérimental. À noter, que dans le cas d'un médicament déjà au bénéfice d'une AMM, l'information professionnelle fait foi (pas de procédé de fabrication à proprement parler pour des médicaments sur le marché, uniquement des cas de reconstitution).

e) Responsabilité au sens de la loi pour la gestion pharmaceutique des études cliniques

Selon les normes BPC de l'ICH au point 4.6.1 (3), la responsabilité finale de la gestion et de la comptabilité des médicaments à l'étude (expérimentaux ou non) revient à l'investigateur principal. Lorsque cela est autorisé, l'investigateur peut déléguer une partie ou la totalité de ses tâches de gestion et de responsabilité des produits expérimentaux à un pharmacien approprié ou à une autre personne appropriée sous la supervision de l'investigateur d'un essai clinique. Au sens de la loi suisse, il n'est donc pas obligatoire qu'un pharmacien soit responsable des aspects pharmaceutiques d'une étude.

La grille d'audit d'une pharmacie d'hôpital permettant de vérifier son adéquation avec le cadre réglementaire des EC est disponible dans le Tableau 17 ci-dessous.

3.3.2 Applications à la PHEL

L'audit de la SAKK effectué à la PHEL en novembre 2019 sur le site de Rennaz a statué d'une adéquation des infrastructures et ressources humaines à disposition pour la gestion des études cliniques en oncologie. Le service d'Oncologie de l'HRC, audité en même temps, a aussi été jugé adéquat pour cette activité.

Un audit interne est effectué sur la base sur la grille d'audit établie (cf Tableau 17). Il prend pour exemple d'étude en cours, l'étude internationale SOLIDARITY de l'OMS (cf. point 3.7).

Tableau 17 Check-list d'audit pour l'adéquation légale pour la gestion pharmaceutique des études cliniques : Résultat d'audit interne pour la PHEL

1. Documents	
	PHEL (OK / pas OK ; détails)
Liste des études cliniques en cours	OK
Accord de la commission d'éthique avec signature du PI de site	OK
Protocole de l'étude	OK
Amendement au protocole à jour	OK
Documentation du médicament expérimental (IMP) pour la manipulation et la sécurité	OK : protocole du site principal coordinateur national (c.-à-d. le CHUV) ainsi que protocole interne de reconstitution de Remdesivir avec kit d'aide à la manipulation
Liste de délégation de tâches internes (c.-à-d. assistante en pharmacie, préparateur, logisticien…)	OK liste de délégation des tâches de logistique pharmaceutique disponible (avec personne de référence ainsi que suppléant en cas d'absence)
Feuille de mouvement de stock (doit inclure : nom de médicament, quantité, numéro de lot, date d'expiration, numéro de flacon unique si applicable)	OK feuilles de mouvement officielles (accountability logs) fournie pour chacun des médicaments à l'étude par le site principal coordinateur national (c.-à-d. le CHUV)
Feuille de suivi des dispensations (attention est souvent dans l'ISF se trouvant avec le PI du site)	OK ce document est remplacé selon accord avec le centre coordinateur national, par le relevé informatique des administrations aux patients dans le logiciel de prescription informatisé interne Soarian®.
Certificat d'analyse et relevés de température de transport des produits envoyés	OK tous les relevés de température de transport ainsi que les documents de libération des lots envoyés sont disponibles.
Procédure de formation du personnel selon la fonction occupée (exigences pour chaque corps de métier)	Pas OK : ce document sera à mettre en place.
Document attestant de la formation de chaque membre de l'équipe pour les BPC (attestation de formation pour chaque membre de l'équipe)	OK : attestation de suivi de cours sur les études cliniques disponible (pharmacien).
Procédures écrites pour le processus des études cliniques	OK procédure générale pour la gestion pharmaceutique des essais cliniques disponible.
Procédure écrite pour la marche à suivre en cas d'excursion de température préconisée par le promoteur	OK sous-chapitre descriptif dans la procédure générale (ci-dessus).
Procédure écrite d'urgence pour casser le code d'insu en cas de besoin	NA
Rapport d'audit et autorisations officielles	OK : rapport d'audit ISOPTh* disponible.

Rapport des visites du promoteur (initiation ; monitorings ; clôture)	OK
Procédure pour le personnel de garde à la PHEL (marche à suivre en dehors des heures d'ouverture de la pharmacie)	OK sous-chapitre disponible dans la procédure générale (ci-dessus)
2. Équipements et locaux	
	PHEL (OK / pas OK ; détails)
Zone de stockage séparée ou armoire séparée avec accès restreint	OK local séparé du stock général, avec accès restreint. Médicaments rangés dans une armoire sous-clé avec étagères entièrement dédiées.
Réfrigérateur séparé avec accès restreint	OK local séparé du stock général, avec accès restreint. Médicaments réfrigérés rangés dans un frigo défié fermé à clé.
Suivi des températures de toutes les zones de stockage	OK pour le frigo : sonde dans l'enceinte du frigo, et pour les locaux à température ambiante, contrôle de la température centrale. Les relevés de température sont disponibles en tout temps, via une plateforme en ligne avec accès restreint aux pharmaciens de la PHEL.
Appareillages techniques qualifiés (salles de fabrication, isolateurs, …) en accord avec les BPF	OK Zone de fabrication, ainsi que ses appareillages qualifiés et conformes aux BPF selon audit ISOPTh* de janvier 2020.
Certification et autorisations de fabriquer délivrées par les autorités	OK autorisation de fabriquer cantonale à jour.
Rapports d'étalonnage du matériel utilisé	OK documents disponibles dans la documentation propre au secteur de Fabrication de la PHEL.
3. Personnel	
	PHEL (OK / pas OK ; détails)
Pharmacien désigné pour la coordination pharmaceutique des essais cliniques (pharmacien de référence pour chaque étude clinique en cours)	OK deux pharmaciens désignés pour la gestion de l'étude SOLIDARITY.
Le personnel qui participe est suffisamment formé aux essais cliniques et aux BPC	OK les APH /APUS de la PHEL impliquées ont été formées au cours de colloque spécifiques pour l'étude en cours.
Le personnel est en quantité suffisante pour assurer la routine (en cas d'absence de courte durée, c.-à-d. vacances ou maladie p. ex.)	OK suffisamment d'APH pour remplacement en cas d'absence de courte durée. Idem pour les pharmaciens (2 disponibles).

* ISOPTh : Inspectorat de Suisse Occidentale des Produits Thérapeutiques

La majorité des objectifs de l'audit sont atteints (23/25, 1 non atteint, et 1 non attribuable). La PHEL est donc en conformité avec les exigences pour la gestion pharmaceutique des études cliniques.

3.4 Benchmarking de l'organisation de la coordination des essais cliniques dans les hôpitaux suisses

Sur les vingt hôpitaux ayant répondu au questionnaire, 12 sont situés dans un canton suisse allemand, 6 dans un canton romand, et 2 au Tessin. Au total, 14 hôpitaux (inclus l'HRC) offrent la prestation de coordination pharmaceutique des études cliniques, et les 6 autres ne la proposent pas. Le détail par région linguistique est présenté dans la Figure 6 ci-dessous.

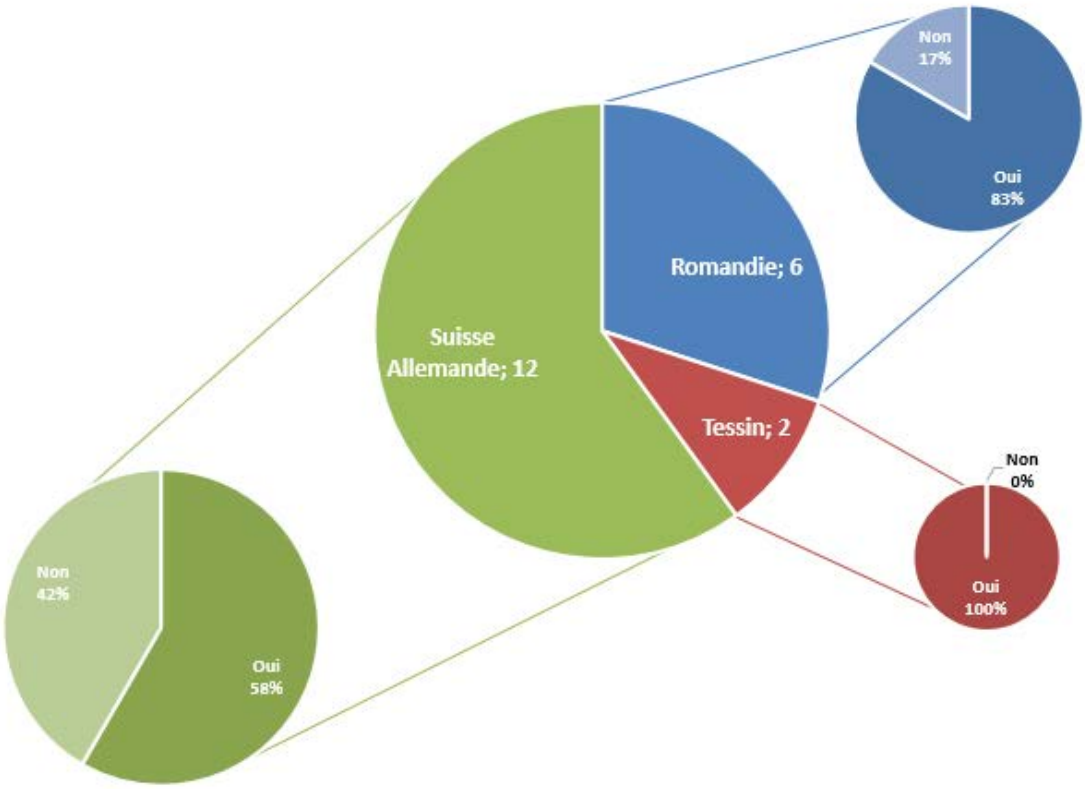


Figure 6 Proportion (en %) des hôpitaux suisses interrogés (n=20) proposant la prestation pharmaceutique de coordination des études cliniques au sein de la Pharmacie selon leur région linguistique

Le nombre d'équivalent plein temps (EPT) moyen de pharmacien pour gérer une seule étude clinique est de 0,03EPT soit 3% de temps pharmacien pour gérer une étude clinique.

Le nombre moyen d'études cliniques menées par an par les centres régionaux et universitaires sont calculés, les résultats se trouvent dans le Tableau 18. Le nombre d'EPT moyen de pharmacien pour gérer les études cliniques pour une année est calculé d'une part pour les hôpitaux régionaux (non-universitaires) et d'autre part pour les hôpitaux universitaires. Un hôpital universitaire alloue en moyenne par année 1,6 EPT de pharmacien, et un hôpital régional alloue en moyenne par année 0,3 EPT de pharmacien pour coordonner les études cliniques. Les résultats sont présentés dans le Tableau 18 ci-dessous.

En moyenne, en Suisse, 90,7% des études cliniques menées impliquent de la fabrication (reconstitution de cytostatiques et fabrication à proprement parler) et 72,0% se font dans le domaine de l'oncologie (avec ou sans fabrication).

Tableau 18 Modélisation de la coordination des études cliniques au niveau national

Modélisation de la coordination des études cliniques au niveau national	
Nombre d'EPT moyen pour gérer une étude clinique	0,03
Nombre moyen d'étude clinique/an (Régional)	9,5
Nombre moyen d'étude clinique/an (Universitaire)	54,3
Nombre moyen d'EPT pharmacien pour EC (Régional)	0,3
Nombre moyen d'EPT pharmacien pour EC (Universitaire)	1,6
Études cliniques effectuées pour l'oncologie (%)	72,0
Études cliniques effectuées en fabrication (%)	90,7
Corrélation : Nombre de lits - Nombre études cliniques par année (R^2)	0,6

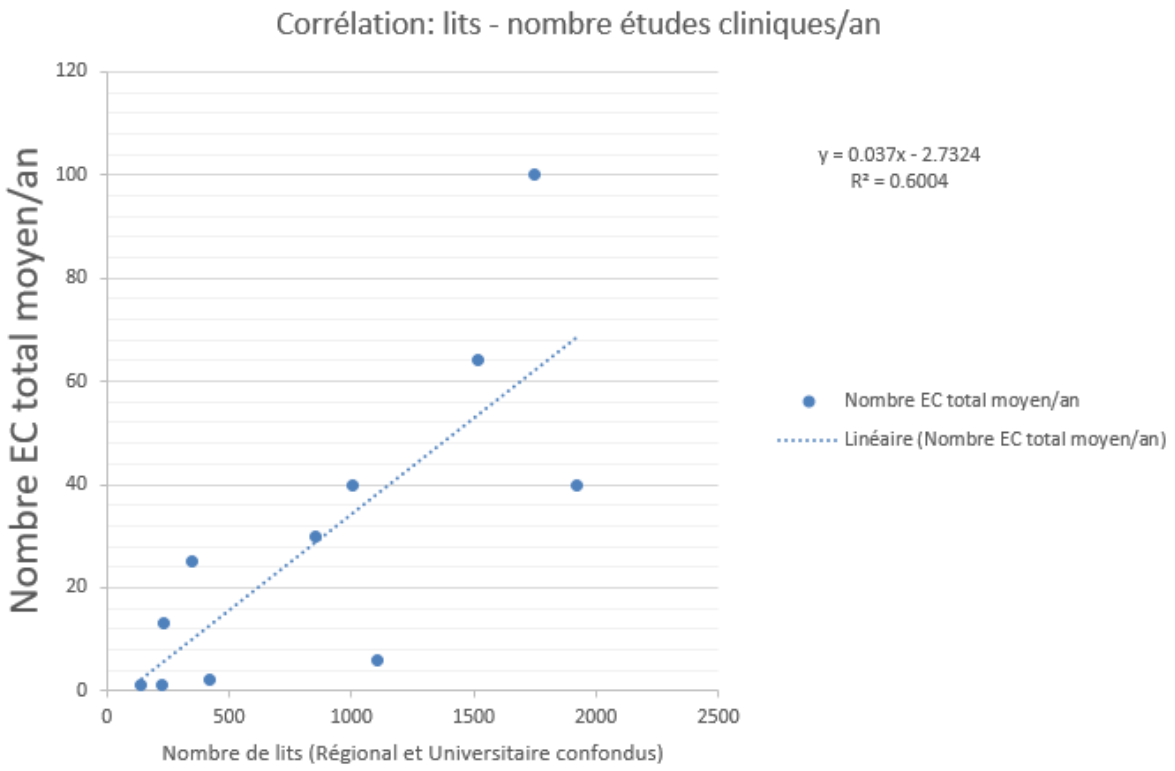


Figure 7 Corrélation entre le nombre de lits d'un hôpital et le nombre d'études cliniques menées en moyenne par an au sein de sa pharmacie

La droite de corrélation entre le nombre de lits des hôpitaux et le nombre moyen d'études cliniques menées par année par le service de pharmacie est représentée dans la Figure 7. Son coefficient de détermination R^2 est de 0,6004.

Estimation du nombre d'études cliniques de la PHEL (projection)

Le site de Rennaz compte 310 lits d'hospitalisation au total, il serait donc possible d'avoir environ 8,73, soit en arrondi, 9 études par année sur ce site.

3.5 Modélisation des scénarios et analyse d'impact budgétaire, analyse de sensibilité et risque associés

3.5.1 Modélisation des scénarios et analyse d'impact budgétaire

3.5.1.1 Étape préliminaire : questionnaire CHUV/HUG

a) Catégories des études cliniques

Les études ont été subdivisées en fonction de deux critères : le type de sponsor et le type de fabrication.

Les critères sélectionnés sont listés dans le Tableau 19 ci-dessous :

Tableau 19 Liste des critères de subdivision des types d'études cliniques (CHUV/HUG)

Type de promoteur (sponsor)	**Type de fabrication**
Industrie pharmaceutique	Aucune fabrication : étude de dispensation
Externe (État, Association professionnelle,)	Fabrication en préparation magistrale (PM) stérile
Institutionnel (Université, Hôpital)	Fabrication par lot stérile
	Fabrication par lot non stérile (lot NS)

b) Nombre d'étude par catégorie sélectionnée pour le CHUV et les HUG

Pour les HUG, seule 5 études sont étudiées. La liste de celles-ci est disponible dans le Tableau 20 ci-dessous :

Tableau 20 Liste des études cliniques étudiées pour les HUG

Numéro d'étude clinique	**Type de promoteur**	**Type de fabrication**
HUG 1	Industriel	PM stérile
HUG 2	Institutionnel	PM stérile
HUG 3	Institutionnel	Lot non-stérile
HUG 4	Institutionnel	Dispensation
HUG 5	Externe	Dispensation

Tableau 21 Nombre d'études cliniques menées au CHUV en novembre 2020 en fonction de leur catégorie

Nombre total d'études cliniques en cours au CHUV (11.2020)	**71**	**100,00%**
Type de fabrication		
Nombre études clinique de dispensation simple	10	14,08%
Nombre études clinique avec de la fabrication	61	85,92%
Nombre études cliniques PM stérile	53	74,65%
Nombre d'études cliniques avec Lot Stérile	2	2,82%
Nombre d'étude clinique avec Lot NS	6	8,45%
Type de promoteur		
Industriel	39	54,93%
Externe	22	30,99%
Institutionnel (CHUV)	10	14,08%
Nombre études cliniques en oncologie	51	71,83%

c) Activités de gestion pharmaceutique des études cliniques

Les activités de gestion pharmaceutique des études cliniques sélectionnées sont listées dans le Tableau 22 ci-dessous. Celles sujettes à une analyse de durée de leur exécution sont en grisé.

Tableau 22 Liste des activités de gestion pharmaceutique des études cliniques sélectionnées par le CHUV/HUG

N° activité	Activité
1	Randomisation par la pharmacie
2	Lecture du protocole & évaluation de la faisabilité (moyens, matériel, autorisations, etc…)
3	GED : protocole, trainings log, synopsis, feuilles de mouvements, étiquettes spécifiques, etc…
4	Mise en place des classeurs de suivi
5	Formation équipe
6	Rédaction de référencement dans base de données médicament et logiciel de prescription (RefMed / Soarian p. ex.)
7	Rédaction protocoles de fabrication si applicable (y c adaptation protocole de sponsor, introduction sur CATO, p. ex.)
8	Administration liée au promoteur
9	Gestion stock (commande de médicament /matière première spécifique aux études ; entrée de marchandise ; libération des lots ; etc.)
10	Fabrication (partie pharmacien : libération de la production avec validation pharmaceutique)
11	Activité IxRS
12	Dispensation des médicaments (les médicaments non fabriqués)
13	Visites : visite d'initiation ; visites de monitoring ; audits ; visite de clôture

d) Durées allouées à chacune de ces activités au CHUV et aux HUG

Tableau 23 Durées allouées aux activités pharmaceutiques de gestion des essais cliniques (CHUV et HUG)

Hôpital	Temps en minutes	Lecture du protocole & évaluation de faisabilité (moyens, matériel, autorisations, etc…)	GED : protocole, trainings log, synopsis, feuilles de mouvements, étiquettes spécifiques, etc.	Mise en place des classeurs de suivi	Formation équipe	Rédac de référencement dans base de données médicament et logiciel de prescription (RefMed / Soarian p ex)	Rédac protocoles de fabrication si applicable (y. c. adaptation protocole de sponsor, intro sur CATO, p. ex.)	Administration liée au sponsor	Gestion de stock	Fabrication	Dispensation	Total temps des visites (SIV, monitoring, audit et clôture)
CHUV	min	120	75	30	15	30	0	60	0	0	0	420
	max	240	75	60	15	120	60	120	1200	3150	285	1020
HUG	min	60	60	30	0	NA	120	NA	30	0	0	420
	max	360	90	30	30	NA	540	NA	480	2760	120	840
CHUV & HUG	**min**	**60**	**60**	**30**	**0**	**120**	**60**	**120**	**30**	**0**	**0**	**420**
	max	**360**	**90**	**60**	**30**	**120**	**540**	**120**	**1200**	**3150**	**285**	**1020**

3.5.1.2 Calcul des variations des coûts pour chaque scénario et comparaison de leur impact budgétaire

a) Scénario n°1

La classe salariale du pharmacien responsable des études cliniques est selon la grille salariale de l'HRC en vigueur, la classe 23 désignée comme suit : « Diplôme fédéral en pharmacie et diplôme FPH en pharmacie hospitalière. Référent dans un domaine particulier et participe aux tâches transversales à ce titre ». Le salaire brut minimal de cette classe est de 7422 CHF/mois et au maximum 9642 CHF/mois.

La classe salariale estimée par la Direction de la PHEL pour une préparatrice en fabrication, est selon la grille salariale de l'HRC en vigueur, la classe 7 désignée comme suit : « CFC d'assistant en pharmacie ou titre jugé équivalent. Effectue des tâches particulières régulières comme formation des nouveaux collaborateurs, gestion de commandes ou d'appareils particuliers, etc. ». Le salaire brut minimal de cette classe est de 4735 CHF/mois et au maximum 6445 CHF/mois.

Le temps passé par le pharmacien responsable des études cliniques pour la gestion d'une étude est estimé à 795 min (0,008 EPT) au minimum et 4875 min (0,046 EPT) au maximum. Le temps passé par le préparateur en fabrication pour l'élaboration des préparations liées à une étude clinique est estimé à 45 min (nombre d'EPT négligeable proche de zéro) au minimum et 3150 min (0,03 EPT) au maximum.

Le coût total annuel de gestion d'une étude clinique pour ce scénario est d'au minimum 920,40 CHF et au maximum 6875,28 CHF (y.c. charges patronales et 13^{e} salaire).

b) Scénario n°2

La classe salariale d'un pharmacien responsable de secteur est selon la grille salariale de l'HRC en vigueur, la classe 27 désignée comme suit : « Diplôme fédéral en pharmacie et diplôme FPH en pharmacie hospitalière. Responsables d'un secteur de la pharmacie ». Le salaire brut minimal de cette classe est de 8305 CHF/mois et au maximum 10795 CHF/mois.

La classe salariale estimée par la Direction de la PHEL pour une assistante en pharmacie dédiée à la gestion des études cliniques, ainsi que pour une préparatrice en fabrication, est selon la grille salariale de l'HRC en vigueur, la classe 7 désignée comme suit : « CFC d'assistant en pharmacie ou titre jugé équivalent. Effectue des tâches particulières régulières comme formation des nouveaux collaborateurs, gestion de commandes ou d'appareils particuliers, etc. ». Le salaire brut minimal de cette classe est de 4735 CHF/mois et au maximum 6445 CHF/mois.

Le temps passé par un pharmacien responsable de secteur pour la gestion d'une étude clinique est au minimum 645 min (0,006 EPT) et au maximum 3150 min (0,03 EPT). Pour l'assistante en pharmacie dédiée aux études cliniques ces temps s'élèvent à minimum 150 min (0,001 EPT) et au maximum 1740 min (0,016 EPT). Enfin, pour le préparateur en fabrication, les temps passé pour l'élaboration des préparations liées à une étude clinique sont estimés à 45 min (nombre d'EPT négligeable proche de zéro) au minimum et 3150 min (0,03 EPT) au maximum.

Le coût annuel de gestion d'une étude clinique pour ce scénario est d'au minimum 845,82 CHF et au maximum 9615,70 CHF.

c) Récapitulatif et comparaison des deux scénarios d'un point de vue de leur impact budgétaire

L'ensemble des résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 24 et le Tableau 25 ci-dessous.

La différence de coût salarial entre les deux scénarios étudiés pour la gestion d'une étude clinique pendant une année est d'au maximum 256,73 CHF et au minimum 74,58 CHF.

Le nombre d'EPT nécessaire pour une moyenne de 10 EC par année est de 0,08 EPT minimum et 0,46 EPT maximum de pharmacien pour le scénario n°1. Pour le scénario n°2, le nombre d'EPT de pharmacien est de 0,06 EPT minimum et 0,3 EPT maximum, et pour l'assistante en pharmacie ces valeurs s'élèvent à 0,01 EPT minimum et 0,16 EPT maximum. Pour les deux scénarios, les EPT nécessaire pour 10 EC pour une préparatrice de fabrication sont au minimum de 0 EPT (chiffre négligeable) et au maximum 0,3 EPT par année.

Tableau 24 Scénario 1 : Estimation des temps alloués à la gestion des essais cliniques par collaborateur impliqué par scénario ainsi que des coûts correspondants

Scénario n°1	**Pharmacien dédié EC**		**Préparateur fabrication**	
	min	max	min	max
Temps passé pour gestion d'une EC (min/max) en min	795	4875	45	3150
Temps en EPT/an passé pour gérer une EC	0,008	0,046	0	0,030
Salaire mensuel brut moyen de la personne impliquée en CHF	7422	9642	4735	6445
Charges patronales de 19,24%	1428,00	1855,12	911,01	1240,02
Salaire total payé par la Direction (salaire brut + charges patronales)	8850,00	11497,12	56460,01	7685,02
Classe salariale	23		7	
Coût annuel pour le temps passé par fonction (y.c. charges patronales et 13e salaire)	920,39	6875,28	0	2997,16
Coût total annuel pour le scénario 1 pour 1 EC	920,39	9872,44		

Tableau 25 Scénario 2 : Estimation des temps alloués à la gestion des essais cliniques par collaborateur impliqué par scénario ainsi que des coûts correspondants

Scénario n°2	**Pharmacien chef de secteur**		**APH dédié EC**		**Préparateur fabrication**	
	min	max	min	max	min	max
Temps passé pour gestion d'une EC (min/max) en min	645	3150	150	1740	45	3150
Temps en ETP/an passé pour gérer une EC	0,006	0,03	0,001	0,016	0	0,030
Salaire mensuel brut moyen de la personne impliquée en CHF	8305	10795	4735	6445	4735	6445
Charges patronales de 19,24%	1597	2076	911	1240	911	1240
Salaire total payé par la Direction (salaire brut + charges patronales) en CHF	9902	12871	5646	7685	5646	7685
Classe salariale	27		7		7	
Coût annuel pour le temps passé par fonction (y.c. charges patronales et 13e salaire) en CHF	772	5020	73	1598	0	2997
Coût total annuel pour le scénario 2 pour 1 EC en CHF	845,82	9615,70				

Tableau 26 Comparaison du coût annuel pour la gestion d'une étude clinique entre les deux scénarios

Coût total annuel pour la gestion d'une EC en CHF	min	max
Scénario n°1	920,39	9872,44
Scénario n°2	845,82	9615,70
Différence de coût entre les scénarios par EC en CHF	74,57	256,74

Toutes les données de calcul sont disponibles pour les deux scénarios en annexe 8.

3.5.2 Analyse de sensibilité de l'impact budgétaire de chacun des scénarios

Ci-après sont présentés les deux diagrammes en tornade pour les deux scénarios étudiés.

Ils permettent d'identifier les « *key cost-drivers* » (ou *cost-drivers*, en français : principaux inducteurs de coûts) de l'impact budgétaire de la mise en place du projet.

a) Scénario n°1

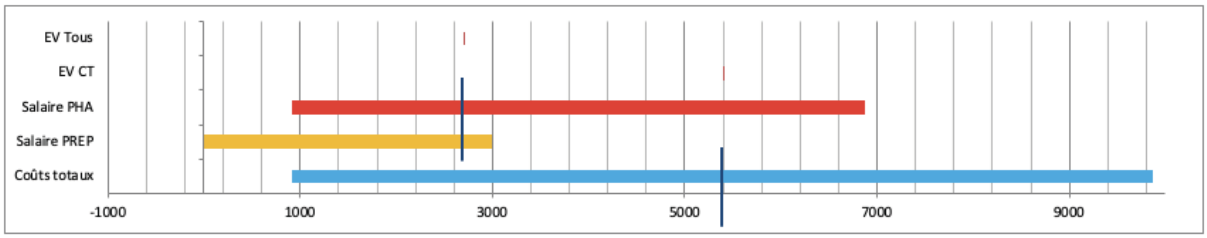


Figure 8 Diagramme en tornade représentant les coûts du scénario n°1 : salaires exprimés en CHF ; PHA = pharmacien ; PREP = préparatrice ; EV = expected value (en français valeur attendue), « base »

Tableau 27 Détails des données de l'analyse de sensibilité, scénario n°1

Scénario n°1				
(CHF)	min	max	range	base
Salaire PHA	920,39	6875,28	5954,89	3897,84
Salaire PREP	0	2997,16	2997,16	1498,58
EV tous				**2698,21**
Coût totaux	920,39	9872,44	8952,05	
EV CT				**5396,42**

Pour le scénario n°1, le principal cost-driver est le salaire du pharmacien.

b) Scénario n°2

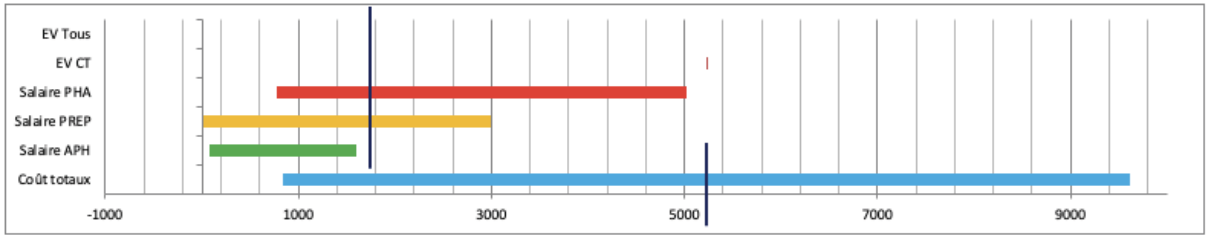


Figure 9 Diagramme en tornade représentant les coûts du scénario n°2 : salaires exprimés en CHF ; PHA = pharmacien ; PREP = préparatrice ; EV = expected value (en français valeur attendue), « base »

Tableau 28 Détails de l'analyse de sensibilité, scénario n°2

Scénario n°2				
(CHF)	min	max	range	base
Salaire PHA	772,42	5020,06	4247,64	2896,24
Salaire PREP	0	2997,16	2997,16	1498,58
Salaire APH	73,4	1598,48	1525,08	835,94
EV tous				**1743,59**
Coût totaux	845,82	9615,7	8769,88	
EV CT				**5230,76**

Pour le scénario n°2, le principal cost-driver est le salaire du pharmacien.

3.5.3 Estimation du risque inhérent à chaque scénario

La recherche de littérature menée sur les aspects de sécurité patient quant à la préparation des médicaments dans les unités de soins, et l'impact des interruptions du travail sur le nombre d'erreurs de préparation ou dispensation a donné les résultats ci-dessous.

Tableau 29 Revue de la littérature sur les erreurs médicales (y.c. médicamenteuses)

Année	Titre, auteur(s)	Méthodologie	Résultats	Réf.
1998	Evaluation of nurses' errors associated in the preparation and administration of medication in a pediatric intensive care unit. Schneider M-P., et al	Observation de l'équipe des infirmières d'une unité de soins intensifs pédiatrique d'un centre hospitalier universitaire sur 10 semaines. Relevé du nombre d'erreurs, du type d'erreurs. Calcul de la fréquence des erreurs.	Le taux total d'erreur est de 26,9 %. Les type d'erreurs les plus fréquentes sont : mauvais moment d'administration (32,4%) ; mauvaise technique d'administration (32,4%) et erreur de préparation (23,0%)	(60)
1999	Impact of interruptions and distractions on dispensing errors in an ambulatory care pharmacy. Flynn E. A. et al	Observation de 14 pharmaciens et 10 techniciens en pharmacie par vidéo pendant 23 jours. Mesure de l'association entre les interruptions/distractions et les erreurs sur l'exécution d'une ordonnance.	Analyse 5072 prescriptions avec 164 erreurs détectées. Le taux d'erreur moyen est de 3,23%. Le taux d'erreur des prescriptions avec au moins une interruption est de 6,65% et avec au moins une distraction de 6,55%	(61)
2000	Emergency Department Workplace Interruptions: Are Emergency Physicians ''Interrupt-driven'' and ''Multitasking''? Chisholm, C. D. et al	Observation des médecins urgentistes du service des urgences de trois hôpitaux différents. Un seul observateur a suivi les médecins sur une période de 180 minutes. Il a relevé : les tâches, les interruptions et les tâches supplémentaires (qui ont entraîné du multitâche).	Les médecins ont effectué en moyenne 67,6 +/- 15,7 tâches par période d'étude (180min). Le nombre moyen d'interruptions par 180min était de 30,9 +/- 9,7 et le nombre moyen de tâches supplémentaires entraînant du multitâche était de 20,7 +/- 6,3. Le nombre d'interruptions ($r = 0,63$; $p < 0,001$) et le nombre de tâches supplémentaires entraînant du multitâche ($r = 0,56$; $p < 0,001$) par période d'observation ont tous deux étés positivement corrélés avec le nombre moyen de patients pris en charge simultanément.	(62)

2003	Intravenous drug preparation practices: a survey in a French university hospital. Tilleul P. et al	Observation des pratiques d'infirmières sur cinq systèmes d'administration de médicaments par voir intraveineuse. Comparaison des pratiques avec les procédures écrites. Mesure du nombre des erreurs.	Absence de procédure dans 71 à 85% des cas. Et absence d'étiquette dans 37% des cas.	(63)
2004	Erreurs médicamenteuses liées à la préparation et à l'administration de médicaments. Le Grognec C. et al	Protocole de mesure des erreurs médicamenteuses au niveau de la préparation et de l'administration des médicaments a été élaboré puis utilisé dans un service de médecine interne. Calcul de la fréquence du nombre des erreurs, en fonction de leur type.	Intervalles de confiance à 95% : Taux d'erreur (toutes catégories) de 15,1 % (12,3–18,3) Erreur de préparation de 10,8 % (3,0–25,4) ; erreur de dose 38,8 % (31,7–46,3) ; erreur de moment d'administration de 7,7 % (4,3–12,6)	(64)
2006	Operational Failures and Interruptions in Hospital Nursing. Tucker A. et al	Étude en trois phases : Phase I : observations Phase II : entretiens Phase III : enquête. Étude effectuée dans 6 hôpitaux différents.	8,4 défaillances opérationnelles par tournus horaire de 8 h. Observation au total de 955 interruptions ; 45 étaient causées par des défaillances opérationnelles ; 910 étaient causées par des soins aux patients.	(65)
2007	Measuring human-error probabilities in drug preparation: a pilot simulation study. Garnerin, et al	Observation d'un groupe de médecins-anesthésistes et infirmiers-anesthésistes. Les deux groupes ont effectués des calculs relatifs à la préparation de médicaments injectables ainsi que la préparation du médicament. Les probabilités d'erreur humaine ont été mesurées.	Pour les tâches de préparation des médicaments la probabilité d'erreur est de 3,0% chez les médecins, et 6,5% chez les infirmiers. Pour les tâches de calculs de dose la probabilité d'erreur est de 8,9% chez les médecins et 23,8% chez les infirmiers.	(66)
2007	The multitasking clinician: Decision-making and cognitive demand during and after team handoffs in emergency care. Laxmisan A. et al.	Étude l'effet du multitâche et du changement des équipes sur la sécurité des patients dans un service d'urgence pour adultes. Utilisation de méthode d'observation et d'entretiens avec les cliniciens.	En moyenne, les médecins étaient interrompus toutes les 9 à 14 minutes. Des lacunes dans la transmission d'informations ont été observées lors du changement d'équipe ou lorsque plusieurs tâches étaient faites en même temps. Cette étude a montré que le processus de transmission d'informations dans le service d'urgence est complexe et peut compromettre la sécurité des patients.	(67)

2007	Disruptions in surgical flow and their relationship to surgical errors: an exploratory investigation. Wiegmann D. A. et al	Un observateur formé a enregistré les erreurs chirurgicales et les perturbations de flux lors de 31 opérations de chirurgie cardiaque sur une période de 3 semaines et les a classées selon un système de classification des facteurs humains. Les perturbations de flux ont ensuite été examinées et analysées par une équipe interdisciplinaire d'experts en facteurs opérationnels et humains.	341 événements disruptifs ont été enregistrés (8,1 par heure ; 11,0 par cas chirurgical). Le taux d'erreurs a augmenté de façon linéaire avec l'augmentation du taux de perturbations (r=0,47, p<0,05)	(68)
2008	Errors in preparation and administration of intravenous medications in the intensive care unit of a teaching hospital: An observational study. Fahimi F. et al	Données collectées sur 16 jours auprès d'une équipe de soins intensifs. Observation de la préparation et de l'administration des médicaments par voie intraveineuse afin de déterminer la fréquence des erreurs survenues en fonction de leur type.	Fréquence des erreurs en fonction de l'étape du circuit de la médication. Les plus fréquentes sont : administration du bolus (43,4%); mauvais débit de perfusion (23%) ; mauvais calcul de dose ou du soluté (20,1%) ; erreur de soluté (11,2%).	(69)
2009	The preparation and administration of intravenous drugs before and after protocol implementation. Tromp M. et al	Observation d'une équipe d'infirmières de deux services de médecine interne d'un même hôpital (un service contrôle, un service intervention). Observation des étapes de préparation et administration des médicaments intraveineux. Deux séries d'observation sont effectuées : avant et après implémentation de nouveaux protocoles écrits.	Pré-test : service contrôle : score de qualité moyen de 67 ; service intervention score de qualité moyen de 64. Les résultats du pré-test n'étaient pas significativement différents pour les deux services infirmiers (t = 1,36, df = 55, p = 0,18). Au post-test, service d'intervention score significativement meilleur (72) que les infirmières du service de contrôle (69) (t = -2,20, df = 53, p = 0,04).	(70)
2010	Association of Interruptions With an Increased Risk and Severity of Medication Administration Errors. Westbrook J. et al	Etude observationnelle sur les équipes d'infirmières de 6 unités de soins de 2 hôpitaux. Les défaillances et les interruptions pendant la préparation des médicaments ont été observées. Mesure du nombre d'erreurs dans les préparations de médicament en fonction du nombre d'interruptions.	Chaque interruption a été associée à une augmentation de 12,1 % des défaillances de procédure et à une augmentation de 12,7 % des erreurs cliniques. Une interruption est survenue dans 53,1% (IC 95% : [51,6%-54,6%] des cas de préparation de médicaments. 74,4% des administrations ont eu au moins 1 erreur de procédure (IC 95% : [73,1%-75,7%]. Les administrations sans interruptions ont un taux d'erreur de procédure de 69,6% (IC 95% : [67,6%-71,6%]. Avec 3 interruptions, les administrations de médicaments ont un taux de erreur de procédure de 84,6% (IC 95% : [79,2%-89,9%]. Au total, 25,0% des administrations ont eu une erreur	(71)

			clinique (IC 95% : [23,7%-26,3%]. Sans interruption, ce taux est de 25,3% (IC 95% : [23,4%-27,2%]. Lorsqu'il y a 3 interruptions, il augmente à 38,9% (IC 95% : [31,6%-46,1%]. Le risque d'erreur majeure sans interruption est estimé à 2,3% et double à 4,7% s'il y a 4 interruptions (IC 95% : [2,9%-7,4%] ; p<0,001).	
2010	Interruptions and Multitasking in Nursing Care. Kalisch, B. J. et al	Observation dans deux hôpitaux différents d'équipes d'infirmières pendant une période de six mois. Les périodes d'observation ont duré 4 heures d'affilée entre 6h et 20h. Relevé des interruptions, du nombre de fois où plusieurs tâches sont effectuées en même temps (multitâche),	multitâches 34 % du temps (intervalle: 23 %-41 %). Dans sa globalité, le taux d'erreur était de 1,5 par heure (1,02 par heure à l'hôpital 1 et 1,89 par heure à l'hôpital 2).	(72)
2010	Interruptions and distractions in healthcare: review and reappraisal. Rivera-Rodriguez A.J. et al	Revue de la littérature	Le milieu de la santé est sujet à des interruptions de tâches fréquentes. Peu d'études font état des conséquences de ces interruptions, et leur implications cognitives. Seul le point de vue de la personne interrompue est analysé.	(73)
2013	The effects of mental workload on community pharmacists' ability to detect dispensing errors Family, H et al.	Deux expériences distinctes de simulation ont été effectuées sur des pharmaciens. Étude observationnelle sur la précision d'exécution d'ordonnance en fonction de la charge mentale (auto-déclarée). La première expérience a cherché à comprendre la relation entre les performances d'une tâche de vérification et la charge de la mémoire de travail La deuxième expérience a cherché à mesurer la relation entre la dispersion de l'attention due à la distraction et aux interruptions et la performance lors d'une tâche de contrôle.	Les pharmaciens sont fréquemment exposés à une forte charge mentale ou à l'inverse une charge mentale trop faible. Pas de corrélation démontrée entre la charge mentale et les erreurs d'ordonnance. Il y a une corrélation entre les interruptions de tâche et les erreurs (plus d'erreurs dans le groupe interrompu).	(74)
2015	Measuring the relationship between interruptions, multitasking and prescribing errors in an emergency department: a study protocol. Raban M. et al	Observation d'une équipe médicale d'un service d'urgence. Suivi des médecins pendant 2 heures d'affilées, sur les horaires de jour entre 8h et 18h. Enregistrement des données horodatées sur les tâches, les interruptions, et les demandes entraînant du multitâche. Calcul du taux d'erreur de prescription (nombre d'erreurs divisé par le nombre d'ordonnances de	Avec une significativité statistique fixée à 0,05 et une puissance à 0,8, l'augmentation détectable du taux d'erreur due à la commutation de tâches ou au multitâche se situe entre 23 % et 53 %.	(75)

		médicaments rédigées pendant la tâche de prescription). L'association entre les taux d'erreurs de prescription et les taux de sollicitations, d'interruptions et de multitâches ont été évalués à l'aide d'une modélisation statistique.		
2017	A combined intervention to reduce interruptions during medication preparation and double-checking: a pilot-study evaluating the impact of staff training and safety vests. Huckels-Baumgart S. et al	Mesure du nombre d'interruptions par heure. Implémentation d'enseignement à l'équipe et mesure du nombre d'interruptions par heure. Implémentation de "vestes de sécurité" avertissant les collègues que les interruptions doivent être reportées, et mesure du nombre d'interruptions. Comparaison du nombre d'interruptions avant et après les interventions.	Après l'implémentation de l'enseignement de l'équipe, une diminution de 12,7% des interruptions est observée. Après l'implémentation des "vestes de sécurité" la diminution est de 23,1%. Les observations faites après la mise ne place des "vestes de sécurité" a fait diminuer de 8,3% les interruptions par rapport à la mise en place de l'enseignement des équipes.	(76)
2017	The impact of interruptions on medication errors in hospitals: an observational study of nurses. Johnson M. et al	Observation d'une équipe d'infirmières pendant leurs tournées d'administration de médicaments. Mesure du nombre d'interruptions et de leur durée. Mesure du nombre de défaillances de procédures et le nombre d'erreurs cliniques.	99% des actes infirmiers du circuit du médicament ont été interrompus, avec une durée moyenne de 2,5 minutes. Le nombre moyen d'interruption est de 1,79 (SD 1,04) par acte du circuit du médicament. 34% des actes du circuit du médicament ont eu une défaillance de procédure et 3,6% ont présenté une erreur clinique.	(77)
2018	Task errors by emergency physicians are associated with interruptions, multitasking, fatigue and working memory capacity: a prospective, direct observation study. Westbrook J. et al	Évaluation de la contribution des interruptions et du "multitâche" sur les erreurs de prescription des médecins des urgences. Toutes les tâches, interruptions et cas de multitâche ont été enregistrés. Des questionnaires sur la qualité du sommeil des médecins dans les précédentes 24h ont été remplis. Les erreurs de prescription ont été utilisées comme mesure de la performance de la tâche (c.-à-d. pas d'erreur = bonne performance). Détermination des associations des erreurs de prescriptions avec les interruptions et le multitâche, en tenant également compte de l'ancienneté du médecin, de son âge, des mesures psychométriques, de la charge de travail et du sommeil.	Les taux d'erreur ont augmenté de manière significative si les médecins étaient interrompus (rate ratio (RR) 2,82 ; IC 95% [1,23-6,49]) ; ou multitâches (RR 1,86 ; IC 95% [1,35-2,56]) lors de la prescription. Le fait d'avoir un sommeil inférieur à la moyenne a montré une augmentation de plus de 15 fois du taux d'erreur clinique (RR 16,44 ; IC 95% [4,84-55,81]).	(78)

2019	Association of medication administration errors with interruption among nurses in public sector tertiary care hospitals. Raja et al	Observation des tâches de préparation/administration de médicaments (toutes voies confondues) d'équipes infirmières de deux hôpitaux différents sur une période de 10 mois. Mesure du nombre d'erreurs survenues. Mesure de l'association entre les erreurs d'administration et les interruptions de tâche.	Avec interruption, le taux d'erreur est de 90,8% et sans interruption, le taux d'erreur est de 61,9% ($p < 0,001$). Une corrélation entre le nombre d'erreur et les interruptions de tâches a été déterminé significativement significatif.	(79)
2020	Clinician cognitive overload and its implication for nurse leaders. Collins R. et al	Revue de la littérature sur l'impact de la charge mentale chez le personnel infirmier sur la qualité du travail.	Les distractions jouent un rôle dans 75% des cas d'erreur médicale. La surcharge cognitive est une cause dans 80 % des erreurs des utilisateurs de dispositifs médicaux.	(80)

3.6 Projection de retour sur investissement

3.6.1 Estimation de l'investissement

Les investissements en infrastructures (c.-à-d. surface du local pour le stockage des médicaments et archivage des documents) sont calculés avec les chiffres disponibles dans la convention de collaboration générale entre la PHEL et l'HRC. Le site de la PHEL à Rennaz a une superficie de 1377m^2, dont 153m^2 qui ne sont pas comptés dans les frais par l'HRC (surface nécessaire au fonctionnement de base de l'HRC). Dans les calculs, sont donc pris en compte 1224 m^2 pour la PHEL à Rennaz. Le local RA-N0-E-832 a une superficie de 35,1 m^2 et est utilisé pour plusieurs activités occupant une superficie variable : déblistérisation pour l'automate de reconditionnement (1/2 de la superficie) ; zone de contrôle qualité du secteur fabrication (1/3 de la superficie). La superficie estimée pour les activités liées aux études cliniques est donc de 5,85m^2, soit 1/6 de la surface du local (le plan du local RA-N0-E-832 est disponible en annexe 9). On ajoute à cela le coût du réfrigérateur des études cliniques. Les coûts de maintenance ainsi que le monitoring des températures sous forme de data-loger sont inclus. Le coût annuel de cet appareil est estimé à 125 CHF par année.

Les prix des loyers, charges et de la maintenance de ces locaux sont disponibles dans le Tableau 30 ci-dessous.

Tableau 30 Frais des infrastructures du bâtiment nécessaires pour les activités liées aux études cliniques (PHEL site de Rennaz)

Frais infrastructure (issu de la convention de collaboration générale PHEL-HRC)				
Frais en CHF	Pour surface (m^2) :	1224	Pour surface (m^2) :	5,85
	Trimestriel	Annuel	Trimestriel	Annuel
Loyer (y.c. ECA et RC bâtiment)	91 800	275 400	438,75	1 316,25
Électricité	5 009	15 027	23,94	71,82
Chauffage	2 862	8 586	13,68	41,04
Entretient courant (ménage)	11 235	33 705	53,70	161,09
Total	110 906	332 718	530,07	1 590,20

RC = assurance responsabilité civile ; ECA = assurance incendie et éléments naturels.

Les investissements projetés sont estimés à l'aide de la modélisation des deux scénarios étudiés. Les résultats de l'impact budgétaire de ceux-ci sont explicités au point 3.5.

Les salaires ont été estimés de la même façon qu'au point 3.5. On utilise à chaque fois, comme minimum le salaire correspondant à l'annuité minimale, et comme maximum le salaire correspondant à l'annuité maximale de la classe. Tous les résultats sont disponibles en détail au point b).

3.6.2 Estimation des revenus

a) Estimation des montants facturables

Les montants facturables par année par le CHUV, sont estimés sur la base des études en cours en novembre 2020.

Pour l'année 2020 pour les 71 études en cours au CHUV, on obtient un montant total de 329 650 CHF. Avec un montant minimal de 1400 CHF/étude et un montant maximal de 24530 CHF/étude. Le montant moyen est de 4642,96 CHF/étude (moyenne arithmétique). Et le montant médian est de 3350 CHF/étude. Les montants correspondants au premier et au troisième quartile sont respectivement de 2560 CHF/étude et de 5330 CHF/étude.

b) Estimation de nombre d'essais cliniques industriels possibles sur le site de Rennaz

Tableau 31 Résultats de l'enquête auprès des industries pharmaceutiques concernant leur volonté de faire des EC avec la PHEL et l'HRC à Rennaz

Entreprise n°	Seriez-vous prêts à collaborer avec la PHEL et l'HRC pour des EC ?	Si la réponse est non :	Si la réponse est oui, quelles spécialités médicales ?
1	Oui		Soins critiques
2	Oui		Oncologie
			Hématologie
3	Oui		Oncologie
4	Non	pas d'études cliniques en Suisse	
5	Non	pas d'études cliniques en Suisse	
6	Non	maladies rares, études cliniques complexes.	
7	Non	Pas de réponse	
8	Non	Pas de réponse	
9	Non	Pas d'études cliniques, les recherches sont sous traitées en Allemagne.	
10 à 21	pas de réponse		

Sur les 21 entreprises interrogées, 3 souhaitent débuter des essais cliniques avec la PHEL et l'HRC, 6 ne le souhaitent pas, et les 12 autres n'ont donné aucune réponse.

3.6.3 Retour sur investissement

Dans les tableaux ci-après, les cellules de couleur verte correspondent à un RSI > 0 ce qui signifie que le seuil de rentabilité est atteint.

Dans toutes les situations analysées possibles, un pharmacien engagé à 10% la moyenne arithmétique de rentabilité est atteinte dans tous les cas (cf. Tableau 32, Tableau 33, Tableau 34, Tableau 35, Tableau 36, Tableau 37).

3.6.3.1 Cas de figure n°1

Cas de figure n°1 : analyse de l'impact budgétaire si les études cliniques sont facturées à la valeur du montant moyen.

Scénario n°1

Tableau 32 Retour sur investissement du cas de figure n°1 (scénario n°1)

Taux du Pharmacien engagé	**10%**		**20%**		**30%**		**40%**		**50%**	
Annuités	***Min***	***Max***	***Min***	***Max***	***Min***	***Max***	***Min***	***Max***	***Min***	***Max***
RSI Moyen pour 1 EC	-64,9	-72,1	-81,2	-85,3	-87,2	-90,0	-90,3	-92,5	-92,2	-93,9
RSI Moyen pour 2 EC	-29,8	-44,3	-62,5	-70,6	-74,4	-80,1	-80,6	-84,9	-84,3	-87,9
RSI Moyen pour 3 EC	5,3	-16,4	-43,7	-55,9	-61,6	-70,1	-70,8	-77,4	-76,5	-81,8
RSI Moyen pour 4 EC	40,5	11,4	-24,9	-41,3	-48,7	-60,1	-61,1	-69,8	-68,7	-75,7
RSI Moyen pour 5 EC	75,6	39,3	-6,1	-26,6	-35,9	-50,1	-51,4	-62,3	-60,8	-69,6
RSI Moyen pour 6 EC	110,7	67,2	12,6	-11,9	-23,1	-40,2	-41,7	-54,7	-53,0	-63,6
RSI Moyen pour 7 EC	145,8	95,0	31,4	2,8	-10,3	-30,2	-31,9	-47,2	-45,1	-57,5
RSI Moyen pour 8 EC	180,9	122,9	50,2	17,5	2,5	-20,2	-22,2	-39,6	-37,3	-51,4
RSI Moyen pour 9 EC	216,0	150,7	69,0	32,2	15,3	-10,3	-12,5	-32,1	-29,5	-45,4
RSI Moyen pour 10 EC	251,1	178,6	87,7	46,9	28,1	-0,3	-2,8	-24,5	-21,6	-39,3
RSI moyenne arithmétique	***93,1***	***53,2***	***3,3***	***-19,2***	***-29,5***	***-45,2***	***-46,5***	***-58,5***	***-56,9***	***-66,6***
RSI moyenne arithmétique min/max	***73,2***		***-8,0***		***-37,3***		***-52,5***		***-61,8***	

Scénario n°2

Tableau 33 Retour sur investissement du cas de figure n°1 (scénario n°2)

Taux du Pharmacien engagé	**10%**		**20%**		**30%**		**40%**		**50%**	
Annuités	***Min***	***Max***	***Min***	***Max***	***Min***	***Max***	***Min***	***Max***	***Min***	***Max***
RSI Moyen pour 1 EC	-68,2	-74,8	-83,1	-86,8	-88,5	-91,1	-91,3	-93,2	-93,0	-94,6
RSI Moyen pour 2 EC	-36,4	-49,7	-66,2	-73,6	-77,0	-82,1	-82,6	-86,5	-86,0	-89,1
RSI Moyen pour 3 EC	-4,5	-24,5	-49,3	-60,4	-65,5	-73,2	-73,8	-79,7	-78,9	-83,7
RSI Moyen pour 4 EC	27,3	0,6	-32,4	-47,2	-54,0	-64,2	-65,1	-73,0	-71,9	-78,3
RSI Moyen pour 5 EC	59,1	25,8	-15,5	-34,0	-42,5	-55,3	-56,4	-66,2	-64,9	-72,8
RSI Moyen pour 6 EC	90,9	51,0	1,4	-20,8	-31,0	-46,4	-47,7	-59,4	-57,9	-67,4
RSI Moyen pour 7 EC	122,7	76,1	18,3	-7,6	-19,4	-37,4	-38,9	-52,7	-50,8	-61,9
RSI Moyen pour 8 EC	154,5	101,3	35,2	5,6	-7,9	-28,5	-30,2	-45,9	-43,8	-56,5
RSI Moyen pour 9 EC	186,4	126,5	52,1	18,7	3,6	-19,5	-21,5	-39,1	-36,8	-51,1
RSI Moyen pour 10 EC	218,2	151,6	69,0	31,9	15,1	-10,6	-12,8	-32,4	-29,8	-45,6
RSI moyenne arithmétique	***75,0***	***38,4***	***-7,0***	***-27,4***	***-36,7***	***-50,8***	***-52,0***	***-62,8***	***-61,4***	***-70,1***
RSI moyenne arithmétique min/max	***56,7***		***-17,2***		***-43,8***		***-57,4***		***-65,7***	

3.6.3.2 Cas de figure n°2

Cas de figure n°2 : Calcul pour l'annuité minimale de la classe salariale, analyse de l'impact budgétaire si les études cliniques sont facturées à la valeur minimale du premier quartile et à la valeur maximale du troisième quartile

Scénario n°1

Tableau 34 : Retour sur investissement du cas de figure n°2 (scénario n°1)

Taux du Pharmacien engagé	**10%**		**20%**		**30%**		**40%**		**50%**	
En CHF	Min 2560	Max 5330	Min 2560	Max 5330	Min 2560	Max 5330	Min 2560	Max 5330	Min 2560	Max 5330
RSI Moyen pour 1 EC	-80,6	-59,7	-89,6	-78,4	-92,9	-85,3	-94,6	-88,8	-118,7	-91,0
RSI Moyen pour 2 EC	-61,3	-19,4	-79,3	-56,9	-85,9	-70,6	-89,3	-77,7	-113,4	-82,0
RSI Moyen pour 3 EC	-41,9	21,0	-68,9	-35,3	-78,8	-55,9	-83,9	-66,5	-108,0	-73,0
RSI Moyen pour 4 EC	-22,5	61,3	-58,6	-13,8	-71,7	-41,2	-78,5	-55,3	-102,7	-64,0
RSI Moyen pour 5 EC	-3,2	101,6	-48,2	7,8	-64,7	-26,4	-73,2	-44,2	-97,3	-55,0
RSI Moyen pour 6 EC	16,2	141,9	-37,9	29,3	-57,6	-11,7	-67,8	-33,0	-91,9	-46,0
RSI Moyen pour 7 EC	35,6	182,2	-27,5	50,9	-50,5	3,0	-62,5	-21,8	-86,6	-37,0
RSI Moyen pour 8 EC	54,9	222,5	-17,2	72,5	-43,5	17,7	-57,1	-10,7	-81,2	-28,0
RSI Moyen pour 9 EC	74,3	262,9	-6,8	94,0	-36,4	32,4	-51,7	0,5	-75,8	-19,0
RSI Moyen pour 10 EC	93,6	303,2	3,5	115,6	-29,3	47,1	-46,4	11,7	-70,5	-10,0
RSI moyenne arithmétique/EC	***6,5***	***121,7***	***-43,1***	***18,6***	***-61,1***	***-19,1***	***-70,5***	***-38,6***	***-94,6***	***-50,5***
RSI moyenne arithmétique min/max	***64,1***		***-12,2***		***-40,1***		***-54,5***		***-72,6***	

Scénario n°2

Tableau 35 Retour sur investissement du cas de figure n°2 (scénario n°2)

Taux du Pharmacien engagé	**10%**		**20%**		**30%**		**40%**		**50%**	
En CHF	Min 2560	Max 5330	Min 2560	Max 5330	Min 2560	Max 5330	Min 2560	Max 5330	Min 2560	Max 5330
RSI Moyen pour 1 EC	-82,5	-63,5	-90,7	-80,6	-93,7	-86,8	-95,2	-90,0	-119,4	-91,9
RSI Moyen pour 2 EC	-64,9	-26,9	-81,4	-61,2	-87,3	-73,6	-90,4	-80,0	-114,6	-83,9
RSI Moyen pour 3 EC	-47,4	9,6	-72,0	-41,8	-81,0	-60,4	-85,6	-69,9	-109,8	-75,8
RSI Moyen pour 4 EC	-29,8	46,1	-62,7	-22,4	-74,6	-47,1	-80,8	-59,9	-104,9	-67,7
RSI Moyen pour 5 EC	-12,3	82,7	-53,4	-3,0	-68,3	-33,9	-75,9	-49,9	-100,1	-59,7
RSI Moyen pour 6 EC	5,3	119,2	-44,1	16,4	-61,9	-20,7	-71,1	-39,9	-95,3	-51,6
RSI Moyen pour 7 EC	22,8	155,7	-34,7	35,9	-55,6	-7,5	-66,3	-29,9	-90,5	-43,5
RSI Moyen pour 8 EC	40,4	192,3	-25,4	55,3	-49,2	5,7	-61,5	-19,9	-85,7	-35,5
RSI Moyen pour 9 EC	57,9	228,8	-16,1	74,7	-42,9	18,9	-56,7	-9,8	-80,9	-27,4
RSI Moyen pour 10 EC	75,5	265,3	-6,8	94,1	-36,5	32,1	-51,9	0,2	-76,1	-19,3
RSI moyenne arithmétique/EC	***-3,5***	***100,9***	***-48,7***	***6,7***	***-65,1***	***-27,3***	***-73,5***	***-44,9***	***-97,7***	***-55,6***
RSI moyenne arithmétique min/max	***48,7***		***-21,0***		***-46,2***		***-59,2***		***-76,7***	

3.6.3.3 Cas de figure n°3

Cas de figure n°3 : Calcul pour l'annuité minimale de la classe salariale, analyse de l'impact budgétaire si les études cliniques sont facturées à la valeur minimale du premier quartile et à la valeur maximale du troisième quartile

Scénario n°1

Tableau 36 Retour sur investissement du cas de figure n°3 (scénario n°1)

Taux du Pharmacien engagé	**10%**		**20%**		**30%**		**40%**		**50%**	
En CHF	Min 2560	Max 5330	Min 2560	Max 5330	Min 2560	Max 5330	Min 2560	Max 5330	Min 2560	Max 5330
RSI Moyen pour 1 EC	-84,6	-68,0	-91,9	-83,1	-94,5	-88,6	-95,8	-91,3	-96,7	-93,0
RSI Moyen pour 2 EC	-69,3	-36,0	-83,8	-66,3	-89,0	-77,1	-91,7	-82,7	-93,3	-86,1
RSI Moyen pour 3 EC	-53,9	-4,0	-75,7	-49,4	-83,5	-65,7	-87,5	-74,0	-90,0	-79,1
RSI Moyen pour 4 EC	-38,5	28,0	-67,6	-32,5	-78,0	-54,2	-83,3	-65,3	-86,6	-72,1
RSI Moyen pour 5 EC	-23,2	59,9	-59,5	-15,7	-72,5	-42,8	-79,2	-56,7	-83,3	-65,1
RSI Moyen pour 6 EC	-7,8	91,9	-51,4	1,2	-67,0	-31,3	-75,0	-48,0	-79,9	-58,2
RSI Moyen pour 7 EC	7,6	123,9	-43,3	18,0	-61,5	-19,9	-70,9	-39,3	-76,6	-51,2
RSI Moyen pour 8 EC	22,9	155,9	-35,2	34,9	-56,0	-8,4	-66,7	-30,7	-73,2	-44,2
RSI Moyen pour 9 EC	38,3	187,9	-27,1	51,8	-50,5	3,0	-62,5	-22,0	-69,9	-37,3
RSI Moyen pour 10 EC	53,6	219,9	-19,0	68,6	-45,0	14,5	-58,4	-13,3	-66,5	-30,3
RSI moyenne arithmétique/EC	***-15,5***	***75,9***	***-55,5***	***-7,3***	***-69,8***	***-37,0***	***-77,1***	***-52,3***	***-81,6***	***-61,7***
RSI moyenne arithmétique min/max	***30,2***		***-31,4***		***-53,4***		***-64,7***		***-71,6***	

Scénario n°2

Tableau 37 Retour sur investissement du cas de figure n°3 (scénario n°2)

Taux du Pharmacien engagé	**10%**		**20%**		**30%**		**40%**		**50%**	
En CHF	Min 2560	Max 5330	Min 2560	Max 5330	Min 2560	Max 5330	Min 2560	Max 5330	Min 2560	Max 5330
RSI Moyen pour 1 EC	-86,1	-71,1	-92,7	-84,9	-95,1	-89,7	-96,3	-92,2	-97,0	-93,8
RSI Moyen pour 2 EC	-72,2	-42,2	-85,4	-69,7	-90,1	-79,5	-92,5	-84,5	-94,0	-87,5
RSI Moyen pour 3 EC	-58,4	-13,3	-78,2	-54,6	-85,2	-69,2	-88,8	-76,7	-91,0	-81,3
RSI Moyen pour 4 EC	-44,5	15,6	-70,9	-39,4	-80,3	-58,9	-85,1	-68,9	-88,0	-75,0
RSI Moyen pour 5 EC	-30,6	44,5	-63,6	-24,3	-75,3	-48,7	-81,4	-61,2	-85,0	-68,8
RSI Moyen pour 6 EC	-16,7	73,3	-56,3	-9,1	-70,4	-38,4	-77,6	-53,4	-82,0	-62,5
RSI Moyen pour 7 EC	-2,9	102,2	-49,1	6,0	-65,5	-28,1	-73,9	-45,7	-79,0	-56,3
RSI Moyen pour 8 EC	11,0	131,1	-41,8	21,2	-60,6	-17,9	-70,2	-37,9	-76,0	-50,1
RSI Moyen pour 9 EC	24,9	160,0	-34,5	36,3	-55,6	-7,6	-66,4	-30,1	-73,0	-43,8
RSI Moyen pour 10 EC	38,8	188,9	-27,2	51,5	-50,7	2,7	-62,7	-22,4	-70,0	-37,6
RSI moyenne arithmétique/EC	***-23,7***	***58,9***	***-60,0***	***-16,7***	***-72,9***	***-43,5***	***-79,5***	***-57,3***	***-83,5***	***-65,7***
RSI moyenne arithmétique min/max	***17,6***		***-38,3***		***-58,2***		***-68,4***		***-74,6***	

3.6.3.4 Analyse statistique des résultats

Peu importe le scénario utilisé, il ressort toujours que pour un pharmacien engagé à 10% le scénario 1 (c.-à-d. pharmacien dédié aux EC) est statiquement plus rentable ($p<0,05$) que le scénario 2 et cela dans toutes les situations analysées (c.-à-d. de 1 à 10 EC).

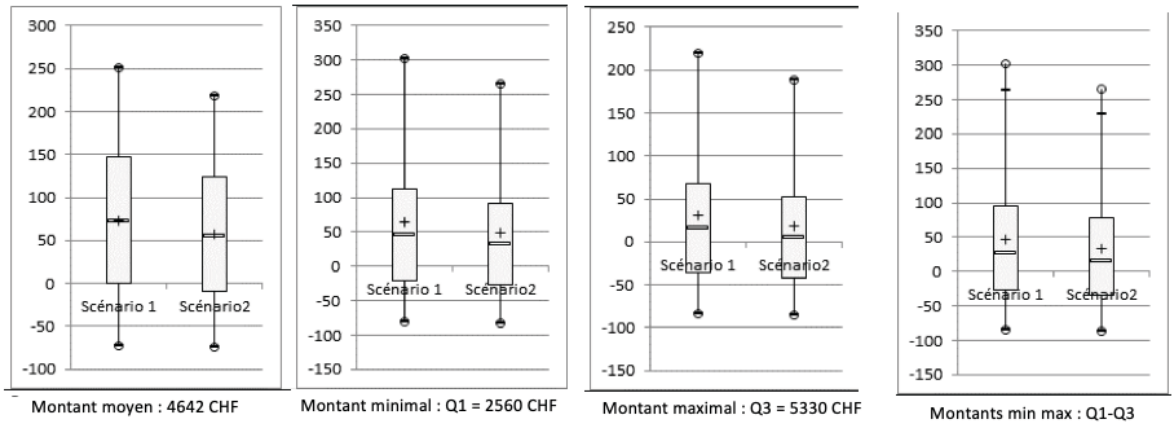


Figure 10 Boîtes à moustache de comparaison des scénarios

Le détail des résultats statistiques se trouve en annexe 10.

3.7 Conditions réelles : étude Solidarity de l'OMS

La collaboration entre le Service de Médecine interne de l'HRC et la PHEL a été nécessaire afin de conduire sur le site de Rennaz l'étude Solidarity de l'OMS.

3.7.1 Mise en place de l'étude

a) Collaboration avec le service de médecine interne de l'HRC

La communication des nouvelles inclusions à tous les membres de l'équipe de recherche, assure d'une part le suivi des traitements au niveau de l'unité de soins, et d'autre part le suivi des stocks au niveau de la pharmacie centrale (PHEL).

Le SPI a délégué les tâches comme suit :

- Administration des traitements : personnel infirmier
- Suivi logistique des médicaments : pharmaciens

b) Mise en place du système qualité

Les procédures qualité sont rédigées via le système interne de gestion électronique documentaire Ennov®. Elles concernent d'une part la procédure générale de gestion logistique des médicaments liés à une essai clinique, et d'autre part tous les documents annexes de suivi logistique (fiche de présentation d'un EC, suivi des commandes de médicaments d'un EC, formulaire de réception de marchandise liée à un EC, fiche de dépannage de médicaments en dehors des heures d'ouverture de la PHEL, certificat de destruction d'un médicament lié à un EC). L'ensemble des documents qualité sont disponibles en annexe 7.

Le protocole de reconstitution du remdesivir est établi par le secteur Fabrication (cf. annexe 11). Un kit accompagne ce protocole, afin de faciliter la reconstitution à l'étage.

c) Mise en place logistique

Un espace de stockage dédié est choisi pour le stockage des médicaments de l'étude. Il s'agit du local N0-RA-E-832 situé dans l'enceinte des locaux de la PHEL sur le site de Rennaz. Ce local est à accès restreint (personnel de la PHEL uniquement, avec un accès par badge). Ce local est entièrement séparé de la zone de stock des médicaments habituels.

Les médicaments devant être stockés à température ambiante sont stockés dans une armoire avec fermeture à clé. Les médicaments devant être conservé entre 2 et 8°C sont stockés dans un réfrigérateur dédié uniquement aux EC avec fermeture à clé également.

Les médicaments nécessaires sont amenés dans la pharmacie d'unité de soins. Le binôme formé d'une APUS et d'un pharmacien s'est chargé de la mise en place de ceux-ci. Pour les médicaments devant être conservés à température ambiante, un espace dédié de l'armoire sécurisée Pyxis® du service est aménagé. L'unité de soins ne dispose que d'un seul réfrigérateur, il n'a donc pas été possible de séparer les médicaments de l'étude du stock standard. Pour pallier cette problématique, une caisse de couleur rouge étiquetée « Réservé : Solidarity – Étude clinique » est utilisée dans le réfrigérateur pour contenir le médicament de à conserver au réfrigérateur.

d) Formation des équipes

Le document de présentation de l'étude Solidarity présenté aux équipes de la pharmacie (APH de logistique pharmaceutique, et de fabrication) est disponible en annexe 7.

Le mode opératoire de reconstitution des fioles de remdesivir à l'aide du kit fabriqué par le secteur fabrication est disponible en annexe 11.

3.7.2 Début de la collaboration avec le CHUV, centre coordinateur national suisse

La première étape de la collaboration avec le CHUV, est une visite d'initiation de site (*site initiation visit* – SIV). Elle est effectuée à distance sur la plateforme Cisco®Webex au vu de la situation sanitaire en 2020. Cette visite permet de présenter l'entier du protocole de l'étude à tous les sites participants sur le territoire suisse (15 sites au total). Elle a lieu avant le recrutement du premier patient dans l'étude, et doit être suivie par le SPI et le plus grand nombre de membres de l'équipe de recherche.

Par la suite, la commande initiale de médicaments expérimentaux est passée auprès de la Pharmacie Centrale du CHUV. Un « kit de démarrage » est fourni à chacun des sites participants.

3.7.3 Inclusions et poursuite de l'étude

L'étude Solidarity a été proposée à 17 patients de l'HRC. Au total, 7 patients ont été inclus sur le site de Rennaz : 4 dans le bras Remdesivir + standard of care (SOC) et 3 dans le bras SOC.

Après la première inclusion, une première visite de monitoring (à distance) a eu lieu. Les personnes présentes lors de cette visite sont : les deux pharmaciens de la PHEL, le SPI et l'attachée de recherche clinique responsable du site de Rennaz. Le but de cette visite est de discuter de la procédure d'inclusion des patients, de la préparation et de la dispensation des médicaments, et enfin de la classification de la documentation dans le classeur de l'étude « *Investigator Site File* » (ISF) du site de Rennaz.

Une deuxième visite de monitoring est effectuée environ 4 semaines après la première, afin de vérifier que les procédures d'inclusions sont toujours correctement appliquées, que le stock de médicaments est adéquat (existence d'une problématique de difficultés d'approvisionnement pour le remdesivir).

3.7.4 Estimation de la rentabilité projetée de l'étude Solidarity

Tableau 38 Temps pharmacien investi pour la gestion de l'étude Solidarity sur le site de Rennaz (avril 2020 à octobre 2020)

Activités	Temps investi [heures]
Lecture des protocoles	3
Commande des médicaments/réception (2x)	4
Information meeting 20.04	1,5
Réunion médico-soignante initiale 27.04	0,5
SIV 28.04	1.5
Relecture des spécifications de l'étude	1
Rédaction protocole remdesivir	1,5
Chargement des Pyxis de l'unité de soins	1
Confection des kits de remdesivir	1
Aide au paramétrage Soarian®	0,5
Visite de monitoring 1 17.07.2020	1
Visite de Monitoring 2 07.10.2020	0,5
Total (en heures)	**17**

Cette durée de 17 heures correspond à 0,0084 EPT, soit 0,84% de temps de travail pharmacien (sur 6 mois). Ce résultat extrapolé sur 12 mois, représente 1,68%.

4 Discussion

4.1 Modèle IpOp

Le modèle de l'Innovation par les Opportunités convient parfaitement au développement de projet en milieu hospitalier. L'hôpital est un milieu d'évolution rapide et constante (innovations technologiques, nouvelles procédures de prise en charge, etc.) et le modèle IpOp permet de formaliser une idée en peu de temps. Grâce à une revue itérative de son contenu, il permet de définir clairement ses objectifs et à quelles demandes il répond, de savoir si le projet est valable, de connaître les facteurs influençant, puis ensuite, de déterminer quels seront les moyens à déployer pour atteindre les objectifs fixés (42, 43).

Le modèle IpOp a été préféré au business plan, approche plus classique, pour le développement du projet de mise en place d'une coordination pharmaceutique des études cliniques. Le business plan ne semblait pas adapté pour répondre aux attentes de ce projet. Le business plan est une analyse fonctionnelle de projet, obligeant son rédacteur à diviser le document en différentes parties distinctes. Cette manière de subdiviser le projet ne permet pas d'avoir une vision globale de celui-ci, pourtant essentielle pour le mener à bien (42, 81, 82). Plus particulièrement, dans le cas du projet de développement de la coordination des études cliniques, une vision de l'ensemble des processus impliqués est primordiale. En effet, ce projet impliquant des collaborateurs de différents horizons professionnel doit garder sa dimension de projet global qui couvre à la fois les demandes internes de la pharmacie et celles des services cliniques comme celles des directions. Le modèle IpOp permet de couvrir la totalité des aspects de gestion de projet, en proposant une approche itérative. Des révisions successives de son contenu permettent de l'actualiser en fonction des éléments soulevés (p. ex. les facteurs externes influençant le projet, les inconnues, etc.) (42).

Une alternative au business plan est le *business case* ou *opportunity case*, issu directement du modèle IpOp. Ce document, beaucoup plus concis, se concentre en premier lieu sur la question du « pourquoi ». En d'autres termes, il explicite pour quelles raisons le projet proposé devrait réussir. Ce n'est que dans un deuxième temps, lorsque l'idée du projet est acceptée par les dirigeants (qui souvent sont aussi les investisseurs), que son rédacteur développe la question du « comment » et ce de concert avec la réalité de l'entreprise (ressources humaines, financières et temps à disposition).

<u>Identification des parties prenantes</u>

Les parties prenantes d'un projet, sont toutes de manière directes ou indirecte concernées par la mise en place du projet et donc sa réussite. Chacune d'entre elles, à des niveaux différents, décide de l'implémentation des différentes étapes du projet. La finalité de ce dernier est de procurer des bénéfices à ses parties prenantes. Les intérêts des parties prenantes sont le moteur du projet et inversement, l'atteinte des objectifs des parties prenantes est le catalyseur de la réussite du projet. Les parties prenantes peuvent fournir ou retirer leurs contributions pendant le déroulement du projet. Elles représentent donc potentiellement à la fois une menace et une opportunité pour le projet (83). Sa réussite ne peut être assurée que si les parties prenantes sont toutes motivées pour l'atteinte de l'objectif commun, et qu'elles ont toutes apporté leur contribution (84). Si une des parties prenantes n'est pas convaincue par le projet, et donc qu'elle refuse de participer à sa réalisation, celui-ci ne peut pas démarrer. Les résistances des parties prenantes peuvent intervenir à différentes étapes du projet. C'est pourquoi il est nécessaire de les identifier en amont, et de trouver des solutions si cela est possible, afin de ne pas débuter quelque chose qui n'aboutira pas (42, 85, 86).

Puisqu'il s'agit d'un projet de collaboration entre la PHEL et l'HRC, les décideurs impliqués sont les directions des deux entités. En effet, la PHEL doit pouvoir assurer cette prestation (s'assurer que les ressources soient disponibles, et que cela soit rentable), et la Direction de l'HRC doit être convaincue que cette nouvelle prestation répond à toutes ses demandes. Les utilisateurs, c.-à-d. le personnel médico-soignant est aussi une partie prenante importante, parce que ce sont eux qui vont utiliser directement le service proposé. Les patients ont aussi été inclus dans les parties prenantes de ce projet comme les utilisateurs finaux de la prestation. En effet, le moteur initial de la recherche clinique reste la confirmation de l'efficacité et de l'innocuité d'un traitement novateur pour la pathologie du patient. Sans la participation des patients, la recherche clinique ne peut pas avoir lieu.

Objectifs et clarification de l'opportunité

Les motivations de l'HRC pour le développement d'une activité de recherche sont multiples. Elles concernent tout d'abord l'établissement en lui-même. En effet, le développement de cette nouvelle prestation apporte un réel atout de différenciation de l'hôpital. L'HRC se place en tant que centre de recherche, ce qui lui attribue une image moderne (la recherche étant un domaine dynamique et novateur). Ainsi, l'HRC augmente sa visibilité dans le monde scientifique, en s'assurant une reconnaissance par ses pairs. L'opportunité de mener des essais cliniques, permet aussi d'assurer une formation optimale, avec à disposition les dernières connaissances dans le milieu, pour tous les médecins-assistants et chefs de cliniques juniors. La combinaison de ces deux facteurs, c.-à-d. être un centre de recherche et un centre de formation, permet à l'HRC de renvoyer une excellente image de l'hôpital à la fois à la population générale et aux médecins (l'HRC devient plus attractif).

Un deuxième axe de motivation pour la mise en place des essais cliniques à l'HRC concerne en particulier les patients et leur parcours de soin. Un élément important qui revient à plusieurs reprises lors de l'analyse de ce projet, est le suivi de dossier du patient. En effet, le dossier patient, en particulier informatisé, est considéré comme une ressource majeure pour les activités de soins, à la gestion des problèmes, et le suivi administratif. Le fait de pouvoir offrir aux patients la possibilité de suivre un essai clinique dans leur hôpital régional, assure une traçabilité optimale des données de santé (pas de perte d'informations cliniques, pas de risque d'erreurs de retranscription de données externes, pas de discontinuité dans le parcours de soin) et fluidifie la transmission des informations entre les différents professionnels de santé impliqués. Grâce à un dossier patient structuré et suivi, tous les membres de l'équipe de soin ont ainsi un niveau de connaissance identique du dossier.

Dans la littérature, la problématique de la discontinuité des soins est bien décrite. Elle a été corrélée avec l'apparition d'évènements indésirables évitables (87-90). La communication entre les différents professionnels de la santé est un élément important pour le suivi du patient. Une revue de la littérature américaine a déterminé que les problématiques de rupture de suivi à la sortie de l'hôpital sont fréquentes. Ce manque de communication avec les autres intervenants de la santé a provoqué des évènements indésirables allant jusqu'à la réadmission à l'hôpital et dans certains cas le décès du patient (90). Lors du traitement du patient en continu dans le même hôpital, ce risque est nettement amoindri. Garder les patients au sein de l'HRC assurerait donc un suivi simplifié de leurs itinéraires cliniques et faciliterait la communication entre les différents intervenants (médecins de différentes spécialités, corps soignant, autres intervenants paramédicaux etc.).

Par ailleurs, les patients éligibles pour des essais cliniques, seront plus enclins à accepter d'y participer s'ils peuvent le suivre dans leur propre hôpital et sans changer d'équipe de soins. En effet, le changement d'équipe de soin peut être la cause d'une importante désorientation du patient, notamment lorsque sa maladie est lourde (p. ex. en cancérologie).

La littérature sur le sujet de la psychologie des patients en oncologie, et notamment sur le relationnel qui existe entre le patient et son équipe médico-soignante est vaste. De nombreuses études ont montré l'importance d'une relation de confiance établie, vis-à-vis de la décision de participer ou non à un essai clinique. Cette notion de confiance dans le corps médico-soignant chez les patients oncologiques n'est pas une notion nouvelle. En effet, on retrouve notamment une étude de 1984 qui traitait déjà de cette question. Les chercheurs avaient déterminé que la confiance entre un médecin et son patient était un facteur majeur d'acceptation pour une thérapie liée à de la recherche (acceptation de participer à un essai clinique). Cinquante pourcents des patients ont placé la confiance qu'ils ont avec leur médecin comme une des trois principales raisons qui les ont poussés à accepter de participer à l'essai clinique proposé (91). Plusieurs études récentes ont démontré que la relation entre le patient et son équipe médico-soignante lors de la question de la participation à la recherche est un aspect fondamental (92-94). Dans l'une d'entre elles, la proportion de patients accordant une importance majeure à la confiance avec son oncologue était de 76%, et de 66% pour la confiance avec son infirmier. Il a aussi été souligné que le contact humain personnalisé est essentiel pour maintenir la participation des patients à la recherche (94).

Ces résultats sont confirmés par ceux d'une étude menée sur des patients ayant déjà accepté de participer à un essai clinique de phase I en oncologie. Le questionnaire effectué a permis d'identifier les raisons qui ont poussé les patients à participer : la confiance qu'ils ont pour leur oncologue, le médecin traitant ou l'hôpital ont été cités comme des facteurs majeurs par environ deux tiers des patients (95).

Un suivi de l'ensemble du dossier, de recherche et de « routine » par le même médecin diminue le risque de stress lié aux changements. La relation entre le patient et ses soignants est un élément clé pour la prise en charge thérapeutique. En outre, pour les patients domiciliés dans des zones difficilement accessibles (p. ex. montagneuses), un déplacement vers un autre centre hospitalier peut s'avérer complexe. Le fait de pouvoir choisir l'HRC comme hôpital pour participer à un essai clinique leur permet d'accéder à des thérapies innovantes. En effet, les médicaments expérimentaux (ou les médicaments étudiés) ne sont pas accessibles sur le marché tels qu'ils le sont dans les études. Dans certaines pathologies, comme par exemple, le cancer, les thérapies innovantes sont très onéreuses et leur accès par le biais de la recherche est ainsi financé par les industriels (le médicament n'est pas facturé aux assureurs ni au patient).

La mission principale d'un établissement de santé et des professionnels de santé est d'offrir les meilleurs soins aux patients. La recherche médicale permet la découverte puis la confirmation de nouveaux traitements toujours plus efficaces et sûrs. L'accès à ces thérapies est comme mentionné précédemment limité aux activités de recherche. Il est donc important de proposer cette prestation aux patients de l'HRC afin de ne pas les empêcher d'y accéder.

Les sponsors industriels offrent non seulement les médicaments liés à leurs études cliniques, mais ils apportent aussi un soutien financier pour les mener à l'hôpital. Le financement ainsi obtenu par les hôpitaux est intéressant pour le développement de ses activités. Il permet par exemple de financer des postes ou du matériel spécifique. Cet aspect est important notamment pour un hôpital nouvellement installé comme l'est l'HRC sur le site de Rennaz. Une nouvelle source de financement par les études cliniques est intéressante pour les directions de la PHEL et de l'HRC afin de pouvoir déployer plus de moyens pour le développement de l'hôpital (c.-à-d. implémentation de nouvelles prestations, plus de personnel pour s'occuper de plus de patients, etc.).

Aspirations des parties prenantes

En Suisse, les patients ont en principe le libre choix de leur hôpital (96). Une étude aux États-Unis a montré que les critères de décision principaux déterminants pour ce choix sont les suivantes : qualité des soins (93,3%), la propreté (92,6%), le niveau des installations (90,3%) et la réputation (80,3%) (97). La réputation de l'hôpital est un critère de choix qui revient aussi dans plusieurs études européennes. Aux Pays-Bas, il a été observé que les hôpitaux avec une meilleure image sont ceux qui attirent une patientèle plus importante (98). De plus, une bonne réputation permet aux hôpitaux d'éviter la fuite de ses patients et permet d'en attirer de nouveaux. Une équipe de recherche allemande a montré que 76% des patients ont une opinion positive de l'hôpital qu'ils choisissent pour se faire soigner. Il a aussi été montré qu'une part importante des patients était prête à augmenter leur temps de déplacement pour bénéficier de soins dans un hôpital avec une meilleure réputation. Dans le groupe de patients qui effectue des trajets de durée élevée, la proportion de ceux-ci qui ont une bonne image de l'établissement de soin est plus importante (99). Les directions de la pharmacie et de l'hôpital ont donc un fort intérêt dans l'image que leur institution renvoie. Une bonne réputation permet de garder ses patients, et d'en amener de nouveaux afin d'assurer un essor de l'activité.

Le fait que les collaborateurs de la pharmacie et de l'hôpital accordent une haute importance à l'image de l'établissement dans lequel ils travaillent s'explique notamment par le contexte actuel de l'HRC. Depuis son déménagement sur un site unique à Rennaz, l'HRC fait face à des difficultés médiatiques. La réputation de l'établissement est dépréciée notamment suite à des problématiques financières. Les collaborateurs de l'hôpital et de la PHEL souhaitent pouvoir améliorer celle-ci, et accordent une grande importance à l'environnement dans lequel ils travaillent.

D'une manière générale, une entreprise (dans le milieu de la santé ou non) doit impérativement soigner sa réputation. En effet, construire une bonne image de son entreprise est un processus long et complexe. Rétablir une réputation ayant été dépréciée nécessite beaucoup de temps et d'investissements (100). Il est donc essentiel pour une institution de mettre en place des mécanismes de prévention en impliquant notamment les personnes responsables de la représentation de celle-ci (responsables de la communication en premier lieu, mais à plus large échelle, les collaborateurs qui parlent de leur entreprise à l'extérieur). La réputation est un élément important pour le développement d'une entreprise.

Comme mentionné précédemment, le suivi du patient est nécessaire pour offrir la meilleure prestation de soin possible. En évitant la perte d'informations cliniques, il permet d'assurer une bonne coordination du travail interprofessionnel et assure une bonne continuité des soins. Le personnel de soins ainsi que les directions ont donc tout intérêt à le favoriser pour le bien-être de leur patientèle. Le fait que le personnel technique de la PHEL n'exerce pas un métier de contact direct avec les patients, explique leur prise de position plus nuancée quant à l'importance de cet aspect.

La question de rentabilité d'une coordination des études cliniques concerne les directions de la PHEL et de l'HRC. Les deux parties prenantes doivent assurer le bon fonctionnement des différents Services en garantissant une comptabilité saine au travers d'une bonne gestion du budget des deux institutions. La rentabilité est secondaire pour les collaborateurs, toutefois elle reste importante puisqu'une bonne rentabilité permet le développement du service clinique ou de la PHEL (engagement de personnel supplémentaire p.ex., nouveau matériel etc…).

Le leadership est la capacité d'un individu à mener un groupe à réaliser un objectif commun. C'est une compétence essentielle pour un dirigeant. Le corps médical ainsi que les directions de la pharmacie et de l'hôpital se positionnent comme leaders dans le projet. Les directions sont responsables des projets menés et du développement de l'institution. Les médecins, après leur rôle de clinique, ont un rôle de

recherche, ils doivent avoir la capacité de gérer un essai. De plus, le rayonnement qu'auront leurs résultats dans le monde scientifique est important. Le leadership qui découle de la participation à des études cliniques permet de leur assurer une reconnaissance de leurs pairs.

Les directions des deux entités (hôpital et pharmacie) souhaitent proposer aux collaborateurs de l'HRC une prestation efficace tout en étant économique. Ces derniers souhaitent pouvoir profiter d'un service pharmaceutique rapide et efficace, et qui permet de fluidifier le travail des équipes (c.-à-d. fonctionnel et efficient). L'intérêt des patients se situant plus dans leur parcours de soin que dans la manière que le personnel de l'hôpital fait pour arriver à gérer leur itinéraire clinique, explique que la « performance » de ce service ne soit pas une préoccupation centrale pour eux. Les prestataires de cette offre, le personnel technique de la PHEL, s'assure que ces nouvelles activités soient inscrites dans leur travail quotidien.

L'accessibilité du service de gestion pharmaceutique des EC est importante à la fois pour ses utilisateurs (personnel médico-soignant) qui ont besoin d'un service pratique, et d'autre part pour ses fournisseurs (la direction et le personnel technique de la PHEL), qui s'assure de fournir la meilleure prestation possible à ses clients.

Comme discuté précédemment, la notion de sécurité dans le domaine de la santé est une préoccupation essentielle. Le projet de mise en place de la coordination pharmaceutique des études cliniques doit assurer la sécurité de la prise en charge de recherche des patients. En effet, de nombreuses publications sur le sujet démontrent que la culture de la sécurité est un aspect capital du développement d'un système de santé qui délivre des soins sécuritaires et de qualité (101, 102).

Résistances des parties prenantes

a) Direction HRC :

La rentabilité de la mise en place d'une nouvelle prestation telle que celle-ci n'est pas certaine. Une solution proposée pour éviter un risque financier pour l'HRC est de mettre en place une facturation par forfait préalablement discuté avec la PHEL. L'investissement en temps de travail des médecins est important, or ce ne sont pas les compétences des médecins qui sont exploitées lors de la gestion administrative des études cliniques. Des personnes dédiées comme un attaché de recherche clinique spécialisé dans ce type de tâches est plus approprié (compétences spécifiques en matière de gestion administrative des études cliniques) et aura un coût salarial moins important que celui d'un médecin.

b) Direction de la PHEL

Une telle prestation constitue un service différent de la routine et nécessite du personnel formé (supplément en coût RH). La direction de la PHEL propose la mise en place de personnes qualifiées (un pharmacien ainsi qu'une assistante en pharmacie) pour gérer les études cliniques tout en intégrant les tâches spécifiques y relatives à la routine afin d'éviter un surcoût. Toutefois, en cas de forte augmentation du nombre d'EC gérés par la PHEL, l'engagement d'EPT supplémentaire est à envisager en proportion. La mise en place d'une grille de facturation à la prestation permet de couvrir au plus près des frais engendrés (temps de travail et matériels) mais aussi de générer un bénéfice sur ce service, ainsi la rentabilité est plus facilement atteignable.

c) Le personnel technique de la PHEL

Les résistances relatives à l'organisation du travail, c'est-à-dire au rajout d'une tâche supplémentaire aux tâches préexistantes, constitue la principale inquiétude des collaborateurs de

la PHEL. En effet, ce nouveau service risque d'augmenter la charge de travail. Pour améliorer l'acceptabilité de la part des collaborateurs de la PHEL, intégrer autant que possible les tâches des EC à la routine est essentiel. En cas de forte augmentation du nombre d'EC à la PHEL, le recrutement d'EPT supplémentaire est à envisager. Le changement de la manière de travailler (les EC sont un service à part), peut provoquer des résistances. Une bonne information, et une formation sur les procédures à suivre est nécessaire.

d) Le corps médical et le corps soignant

Une personne responsable des EC (médecin-assistant par exemple ou à terme un attaché de recherche clinique) peut être nommée par le service, afin de diminuer la charge de travail globale (éviter une dispersion des activités qui perturberait la routine). Et quant au changement, il sera nécessaire de faire suffisamment d'informations aux équipes, pour assurer un niveau d'information égal chez tous les collaborateurs du service. Dans ce cadre-là, une information claire transmise p. ex. lors d'un colloque médico-infirmier du service peut être effectué en collaboration avec le pharmacien.

e) Les patients

Participer à un EC pour un patient signifie de se plier aux exigences du protocole du promoteur (c.-à-d. visites médicales potentiellement plus fréquentes, examens médicaux spécifiques, autres). Cet aspect pratique concernant une modification de la routine des patients est un frein à la participation aux EC qui a également été décrit dans la littérature (103).

La réticence à la participation à des EC réside souvent dans un manque de connaissance de la part des participants. En effet, des patients mieux informés sur l'essai clinique proposé seront plus enclins à y participer. De nombreuses études traitent de cet aspect (56, 58, 104, 105). C'est pourquoi, une information complète et compréhensible par tous doit être délivrée aux patients qui participent à une étude. Toutes les questions que pourront se poser les patients, devront être résolues par les soignants.

Aucune partie prenante ne souhaitera investir dans un projet non rentable et qui ne répond pas à la mission première de l'institution (c.-à-d. soins de premier recours). Les ressources étant de plus en plus limitées au niveau de la santé, il convient à la Direction de s'assurer de la bonne rentabilité de tous les nouveaux projets qui ne répondraient pas à la mission de base. De plus, les hôpitaux ont chaque année un budget alloué pour leur fonctionnement. Il est important que les directions de ces établissements de santé assurent le respect de celui-ci. Ceci dans le but d'optimiser au mieux l'allocation des ressources et de s'assurer de la bonne marche de l'institution.

Dans ce contexte, la mise en place d'une coordination des études cliniques pourrait ne pas voir le jour si un établissement de santé est en assainissement budgétaire par exemple. Même si la recherche clinique doit être une priorité afin de pouvoir offrir des traitements toujours plus efficaces aux patients, cette activité semble être fréquemment être mise en deuxième position après les soins de routine déjà établis. En effet, afin de mener de la recherche clinique, l'établissement de santé doit investir des ressources. Si cet investissement est la plupart du temps, rapidement rentabilisé, certains centres hospitaliers ne peuvent effectuer la dépense initiale au vu d'un budget restrictif. Malheureusement sans recherche clinique, un établissement de santé pourrait à moyen terme, perdre la vision de sa mission première. En effet, sans innovation clinique, on risque de ralentir l'avènement de nouveaux traitements permettant de mieux soigner ses patients et par conséquent de ne pas garantir les meilleurs soins de premier recours. En d'autres termes, le retard dans la recherche a une implication directe sur la prise en charge futur des patients.

Envergure du projet

Il aurait été souhaitable d'obtenir le nombre de patients inclus dans une étude clinique au CHUV, à l'HFR ainsi qu'à l'ICHV. Ceci dans le but d'extrapoler en fonction de la taille de la population du bassin Riviera-Chablais et celle des trois cantons, le nombre de personnes qu'il est possible d'inclure dans une étude sur le site de Rennaz. Il n'a pas été possible d'obtenir cette information. En effet, la pharmacie n'est pas informée de ce type de données. En outre, au CHUV qui dispose d'un centre de recherche clinique, cette information n'a pas pu être obtenue étant jugée confidentielle par la division de la recherche. Cette problématique a été contournée en estimant non pas le nombre de personnes que l'on peut inclure, mais le nombre d'études cliniques qu'il sera possible de mener. Cet indicateur nous donne une bonne appréciation de l'ampleur que prendra le projet sur le site de Rennaz.

Seule une partie de la population est, ou sera dans le futur, éligible pour participer à une étude clinique en oncologie. Parmi ces patients éligibles, une partie acceptera d'y participer. La littérature montre qu'une forte proportion des personnes seraient prêtes à participer à un essai clinique, pour différentes raisons comme obtenir le meilleur traitement à disposition ou par altruisme par exemple (55, 57, 58). Toutefois, le taux de participation reste relativement faible. Pour les patients en oncologie, il est de l'ordre de 5-10% environ (93, 104, 106-109).

Il est important de maximiser les chances d'enrôler un patient dans une étude afin d'avoir un plus haut taux de participation. Une amélioration de l'information fournie au patient est essentielle pour permettre à ce dernier de se décider en ayant toutes les connaissances possibles. En effet, des barrières à la participation aux EC fréquentes chez les patients, sont la crainte des effets indésirables, la peur de la randomisation, et la crainte d'être traité comme un animal de laboratoire, ou plus globalement un manque d'information sur l'étude ou les études cliniques (56, 58, 93, 103-105).

D'une manière générale, il est essentiel de comprendre les raisons d'un faible taux de participation aux études cliniques afin d'élaborer la meilleure stratégie possible afin d'augmenter le nombre de participants (110).

4.2 Contexte réglementaire et applications à la PHEL

À travers le monde, les systèmes de gestion des études cliniques sont multiples. En effet, chaque État dispose de lois particulières qui légifèrent sur le sujet.

En Suisse, le rôle du pharmacien dans les études cliniques n'est pas clairement décrit dans les lois fédérales. Théoriquement, l'investigateur principal (qui doit être médecin) pourrait décider de ne pas déléguer la gestion pharmaceutique à un pharmacien. Celle-ci pourrait se faire donc directement dans le service de soin.

On observe clairement une différence entre les législations internationales, ceci rendant parfois la collaboration entre les États complexe. En effet, le promoteur d'une étude clinique doit systématiquement se conformer aux lois en vigueur dans le pays choisi pour mener sa recherche. Or, en Suisse, les procédures légales pour le dépôt d'une demande d'étude clinique sont parfois complexes et peuvent dans certains cas être une barrière pour la recherche sur le territoire.

Au vu de la complexité du cadre légal entourant la recherche clinique, notamment les exigences relatives à la gestion pharmaceutique, s'assurer du bon respect de celui-ci peut s'avérer difficile. Il n'existe actuellement pas dans la littérature ou dans les directives actuelles Suisse des moyens simples d'auditer une structure au travers d'une grille. Ce travail a permis de mettre en place une grille d'autoévaluation Helvétique permettant à un établissement de s'assurer qu'il puisse répondre au

contexte réglementaire. Il existe des travaux similaires qui ont été effectué dans d'autres pays comme l'Angleterre (51).

4.3 Système qualité

La recherche clinique est un domaine normé par de nombreuses lois et réglementations. Le respect des normes est indispensable à la conduite d'un EC. Afin de gérer au mieux les EC, une méthodologie et une conduite pour l'essai précises sont nécessaires. Ainsi, un système qualité rodé et éprouvé est important. Si la procédure est claire et les documents adéquats, le risque d'erreur dans la gestion des essais cliniques est fortement diminué. De plus, l'utilisation d'un système qualité, permet d'améliorer rapidement les potentielles lacunes du système.

Par ailleurs, la manière de procéder pour les EC doit toujours être la même quel que soit l'opérateur qui effectue la tâche. Ceci assure une constance dans la qualité du travail. Cet aspect est important car il permet d'obtenir des résultats reproductibles et donc exploitables pour la recherche.

Il est donc important de travailler avec des documents clairs, faciles à assimiler qui permettent à une personne extérieure au secteur, de pouvoir assurer les tâches à réaliser dans la gestion des essais cliniques de manière optimale. Ce travail a permis de mettre en place un système qualité complet pour le processus « études cliniques » au sein de la PHEL.

4.4 Benchmarking de l'organisation de la coordination des essais cliniques dans les hôpitaux suisses

Ce travail a permis de déterminer l'organisation relative à la mise en place d'études cliniques propre à chaque hôpital en Suisse et de comparer les différentes pratiques entre elles, et en fonction de la taille du centre hospitalier, d'adapter celles de notre établissement afin de pouvoir offrir la solution la plus adaptée au besoin des équipes de l'HRC.

L'enquête permet entre autres de déterminer le nombre d'EC qui peuvent être géré par un EPT complet de pharmacien. Deux éléments importants sont à prendre en compte dans l'interprétation la valeur moyenne. La première, est qu'elle ne différencie pas le type d'EC auquel on fait référence (c.-à-d. essais de dispensation, essai avec de la fabrication par lot, préparation magistrale, stérile ou non). Cette notion est importante en particulier en ce qui concerne l'activité de fabrication car tous les types de fabrication ne demandent pas la même implication du pharmacien. En effet, une reconstitution de cytostatique est moins chronophage pour le pharmacien (implication pour la libération de la production) que, par exemple, la mise en place d'une production de capsules destinées à la voie orale par lot (avec notamment la nécessité de création d'un protocole). La deuxième notion importante, est celle de la mise en pratique, en particulier en ce qui concerne la question de la souplesse de la marge de manœuvre des pharmaciens quant à la gestion des études cliniques. Les membres du groupe de travail de la GSASA sur les études cliniques ont émis une réserve sur la valeur de 33 études / 1 EPT de pharmacien à l'année, en estimant que le nombre d'études cliniques est trop important et nécessitait de travailler à flux tendu (cf. Procès-verbal de la réunion du groupe de travail « études cliniques » de la GSASA en annexe 12). De plus, selon la complexité de l'étude, le temps investi par le pharmacien peut drastiquement varier, d'une étude à l'autre.

Le nombre d'EC menés par année par un service de pharmacie d'un hôpital universitaire est sensiblement plus élevé que celui des hôpitaux non-universitaires (respectivement 54,3 et 9,5 EC / an en moyenne). Cette grande différence s'explique de deux manières. La recherche clinique fait partie

des missions premières des centres universitaires, et de ce fait, une part de leur activité est d'office allouée à celle-ci. De plus, les centres hospitaliers universitaires sont dotés d'un plus grand nombre de lits. Or, il a aussi été observé que le nombre d'études cliniques menées en moyenne par an est fortement corrélé au nombre de lit de l'hôpital qu'il abrite.

Les EC impliquant une activité de fabrication (reconstitution et fabrication au sens propre) sont très fortement majoritaires, avec en moyenne 90,7% des EC menés par an. Dans ce type d'étude, l'implication des pharmaciens est très importante, la pharmacie étant garante de la production des médicaments étudiés. Ce chiffre très élevé explique donc en quoi le rôle du pharmacien et plus largement le rôle de la pharmacie est indispensable pour la gestion des études cliniques à l'hôpital.

La grande majorité des EC pris en charge par des pharmacies hospitalières en Suisse concernent l'oncologie. Ce domaine est un grand pourvoyeur de recherche médicale, étant donné le développement de traitements de plus en plus spécifiques. Les traitements oncologiques nécessitent d'être manipulés avec quelques précautions particulières et sont majoritairement dans le cas de la recherche, des traitements injectables. Ces deux raisons expliquent aussi la forte implication nécessaire de la pharmacie dans la coordination de ce type d'étude, au sein d'une unité de fabrication

4.5 Modélisation des scénarios de mise en place du projet et analyse d'impact budgétaire, analyse de sensibilité et risques associés

4.5.1 Modélisation des scénarios de mise en place du projet et analyse d'impact budgétaire

4.5.1.1 Étape préliminaire : questionnaire aux centres universitaires romands

Les deux scénarios de gestion pharmaceutique des études cliniques ont été modélisés sur la base des informations transmises par le CHUV et les HUG.

Les tâches de coordination pharmaceutique des études cliniques sont sélectionnées sur la base des activités effectuées réellement par les pharmaciennes coordinatrices des études cliniques dans les deux centres universitaires romands. Les temps accordés pour chacune de ces tâches sont estimés par leurs soins et reflètent autant que possible la réalité.

Toutefois, les durées annoncées pour chacune des activités sont estimées et ne sont donc pas des durées réelles. Il est en effet, à ce jour et en l'état actuel des choses, difficile de connaître les durées exactes de temps de travail passées à effectuer les tâches de coordination pour les EC.

Il serait utile, pour l'avenir, de mettre en place un outil de gestion du temps de travail alloué à l'activité de gestion des études cliniques. Ceci dans le but de pouvoir facturer au plus près de la réalité le travail effectué. Car souvent, le travail des pharmaciens, ou plus généralement des collaborateurs de la pharmacie est sous-évalué d'un point de vue de la facturation. En effet, les prestations pharmaceutiques ne sont pas ou partiellement facturées (que ce soit aux assureurs maladie, ou alors dans le cas hospitalier aux services de soins).

4.5.1.2 Calcul des variations de coûts pour chaque scénario et analyse de leur impact budgétaire

Il a été observé au cours de cette analyse des deux scénarios, que les coûts alloués à la coordination des études cliniques sont inférieurs avec le scénario n°2. Ceci est expliqué par le fait que le pharmacien chef de secteur est épaulé par une APH dédiée. Son salaire étant inférieur à celui d'un pharmacien, le coût diminue. Il aurait été possible d'attribuer dans les faits plus de tâches à l'APH en assurant une supervision pharmaceutique. Néanmoins, le fait de devoir déléguer une tâche d'ordre pharmaceutique

(p.ex. rédaction des fiches d'identification et suivi des logs de comptabilité) utilise plus de ressource que de la faire faire directement par le pharmacien lui-même. En effet, c'est le temps de deux collaborateurs qui sera compté (le pharmacien explique la tâche à l'APH, puis elle effectue la tâche et ensuite il contrôle le travail).

Toutefois, la différence de coût entre le scénario n°1 et le scénario n°2 est faible. De plus, la mise en place du scénario n°2 présente des risques (cf. point 4.5.3 page 74) et des désavantages certains.

Si le scénario n°2 est choisi, les activités de gestion des études cliniques doivent faire partie intégrante du cahier des charges du responsable de secteur. Il a été calculé que ces activités représentent, pour une moyenne de 10 études par an, au minimum 6% et au maximum 30% du temps de travail. Ces pourcentages sont relativement élevés, ceci pose donc deux problématiques principales.

La première, est que le responsable de secteur n'a potentiellement pas à disposition ce temps. Il va devoir effectuer les tâches de gestion des EC en même temps que son travail habituel. En effet, la gestion d'un secteur est une activité à temps plein, et ne donne que peu de temps à disposition pour effectuer des tâches annexes.

Il semble donc difficile d'un point de vue pratique de mettre en place une organisation avec comme personne de référence pour les EC le responsable de secteur.

Ceci amène la deuxième problématique : effectuer différentes tâches au même moment, dans un environnement peu adapté (cf. point 4.5.3 page 74).

4.5.2 Analyse de sensibilité : diagrammes de Tornado

Une représentation sous forme de diagramme de Tornado permet d'identifier les coûts majoritaires, ayant un impact important sur le budget (*cost-drivers*).

On observe très clairement que le plus grand cost-driver de ce projet est le salaire du pharmacien (pharmacien dédié pour le scénario n°1 et pharmacien responsable de secteur pour le scénario n°2). Plus le temps de travail du pharmacien augmente et plus le coût de la prestation augmente rapidement. Cette observation vient incontestablement corréler le résultat attendu. Le collaborateur ayant le salaire le plus important au sein d'une pharmacie étant le pharmacien.

Une facturation des activités effectuées par le pharmacien lui-même doit être effectuée avec un aspect quantitatif et non uniquement qualitatif. C'est-à-dire qu'un forfait ne peut s'appliquer pour les tâches répétées. Par exemple, l'activité IxRS (*Interactive Web/Voice response system*, en français système web/audio interactif de réponse), étant répétée à plusieurs reprises pour une même étude clinique, elle doit faire l'objet d'une facturation quantitative.

Afin de mettre en place un tel système de facturation, un recensement exhaustif des tâches effectuées doit être mis en place. Plusieurs méthodes pour ce faire peuvent être utilisées, d'un simple tableur sur Excel®, à une plateforme intranet dédiée spécifique à cette prestation.

Le deuxième cost-driver est, dans les deux scénarios, le salaire de la préparatrice de fabrication. Ceci est expliqué par le fait qu'une forte majorité des études cliniques menées au sein d'une pharmacie d'hôpital ont une composante de fabrication (90,7%). La fabrication de médicament (ou reconstitution) est une étape critique dans le flux des médicaments d'étude. C'est une étape à haute technicité pharmaceutique, et nécessite un temps important incompressible. De plus, avant de pouvoir effectuer une production pour un essai clinique, il est nécessaire d'effectuer un nettoyage (procédure de nettoyage validée préalablement) afin d'éviter toute contamination croisée. L'intégration de la préparation des médicaments des essais cliniques dans la routine du secteur de fabrication pourrait

réduire les temps de latence entre les préparations de routine et celles des études. En revanche, il n'est pas possible de diminuer les temps impartis pour la production en elle-même. De ce fait, une facturation de l'acte de fabrication est effectuée par lot /unité produite. Un tarif plus important que celui proposé dans la RBP (rémunération basée sur les prestations, convention tarifaire pharmaceutique) (111) permet de couvrir les frais engendrés par la prise en charge particulière d'un médicament d'essai clinique. Ce tarif est convenu d'avance entre la pharmacie et le service clinique au travers d'un devis signé par les deux parties en amont.

4.5.3 Estimation du risque inhérent à chaque scénario

La comparaison entre le scénario n°1 (pharmacien coordinateur dédié) et le scénario n°2 (pharmacien responsable de secteur avec fonction de coordinateur) va bien au-delà de la simple comparaison budgétaire. En effet, il y a beaucoup de littérature sur la capacité humaine à pouvoir assurer différentes tâches simultanément. Chaque personne amenée à devoir faire plusieurs activités en même temps ou à être dérangé en permanence à cause de ses fonctions ne fait qu'augmenter le risque de la survenue d'une erreur. L'erreur est définie comme suit « toutes les occasions où une séquence planifiée d'activités mentales ou physiques ne parvient pas à atteindre le résultat escompté, et lorsque ces échecs ne peuvent être attribués à l'intervention d'un quelconque élément de hasard » (112). Les études cliniques ne sont en général jamais des tâches de routine et nécessitent toujours une approche cognitive complexe impliquant des décisions qui doivent être soigneusement suivies et consignées. Si cette activité n'est pas faite correctement, elle pourrait entraîner des erreurs pouvant être très dommageables pour les patients et coûteuses pour le sponsor.

Un parallèle est donc effectué entre les activités de gestion pharmaceutique des études cliniques et certaines activités des équipes médico-soignantes dans les unités de soins (notamment la prescription et la préparation/dispensation de médicaments). Les interruptions du travail ainsi que le manque de formation, et de procédures écrites a été identifié comme responsable de l'augmentation des erreurs dans la préparation des médicaments (64, 70, 71, 76).

Toutes les nouvelles activités doivent donc faire l'objet d'une adaptation qui prend du temps aux différentes personnes et qui entraîne un risque accentué de survenue d'erreur.

En règle générale, les responsables de secteur sont très occupés et leur cahier des charges est en adéquation avec les activités actuelles. Si les responsables de secteur possèdent aujourd'hui du temps disponible, c'est certainement pour pouvoir prendre les meilleures décisions possibles et penser à de nouveaux projets. Le manque de temps chronique dans la société actuelle entraîne une accélération de prise des décisions et augmente les erreurs managériales. Le fait de rajouter une activité risque d'accentuer ce phénomène qui est également bien décrit dans la littérature. En effet, de nombreuses études font état d'un lien entre le fait d'effectuer plusieurs tâches à la fois (multitâches) et le risque d'erreurs. Les interruptions du travail sont aussi un pourvoyeur d'erreur en particulier dans le cas de tâches cognitives complexes (78, 79). Le milieu des soins est un milieu professionnel particulièrement sujet aux interruptions du travail et au travail en multitâche (73, 75). Un environnement de travail inadapté (non-calme, interruptions par les collègues, les patients, etc.) rend le nombre d'erreurs liées à la préparation des médicaments plus important (64, 76, 79).

Différentes manières de diminuer le risque d'erreurs dans le milieu de la santé existent. En effet, il a été observé qu'une formation adéquate des équipes permettait de diminuer les erreurs liées à la préparation des traitements administrés par voie intraveineuse (IV) avec nécessité de faire des calculs, par exemple dans les unités de soins intensifs. La présence de protocoles préétablis (c.-à-d. fiches de préparation des médicaments IV) diminue le nombre de calculs à faire à l'étage et donc le nombre d'erreurs (70).

Au vu de ces éléments, il est possible de dire que les interruptions du travail lors de tâches complexes mènent à une augmentation significative des erreurs. Une importante charge mentale chez les collaborateurs mène à un risque d'erreur plus important que la normale. Plus une tâche est complexe, plus celle-ci doit être réalisée dans le calme, sans interruption et par une personne formée avec des protocoles validés à disposition afin de diminuer la probabilité et le risque d'erreur.

Aussi, il convient de souligner qu'une personne dédiée pourra toujours faire un travail qui répond mieux à une activité ayant une nécessité de prise de réflexion dans le temps. L'erreur est coûteuse dans le monde des soins. Dans le monde de la santé, contrairement à d'autres milieux professionnels, l'erreur n'est pas admissible et les sanctions en cas de non-conformités sont lourdes. La perception de la société sur les erreurs dans les établissements de santé est particulièrement sévère (perte de confiance, plus de satisfaction des patients, etc…). Selon le rapport « To Err is Human : Building a safer health system» publié en 1999 par l'Institut de Médecine des USA (*Institute of Medicine, IOM*), les erreurs médicales touchent plus de 98'000 personnes par année dans le pays, chiffre supérieur à celui des décès liés aux accidents de circulation, au cancer du sein ou encore au SIDA (syndrome de l'immunodéficience humaine acquise) (113). Comme le domaine des EC doit être rentable, il sera important de s'assurer que les patients puissent avoir un bénéfice sur leur santé, et que les sponsors obtiennent le retour sur investissement escompté.

Aujourd'hui, il est connu et reconnu que l'humain est faillible et qu'il va réaliser au moins 15% d'erreurs dans les processus qu'il doit maîtriser. Ce phénomène est plus grand lorsqu'il est dérangé, stressé ou qu'il manque de temps.

Une direction doit donc impérativement mettre tout en œuvre pour sécuriser les différents processus touchant la santé des patients. Il est impossible de changer la condition humaine mais il est possible de changer les conditions sous lesquels l'Homme travaille. Ici, il a été volontairement mis le terme d'Homme, car il est reconnu dans la littérature que le risque d'erreur dans un processus donné n'est pas lié au niveau d'étude ou au contexte social de la personne mais bien à des facteurs externes d'influence qui vont entraîner une personne à se tromper (66).

Dans le cas d'une gestion pharmaceutique des études cliniques, le scénario qui emploie le responsable de secteur comme pharmacien répondant expose à un plus haut risque d'erreur que pour le scénario qui emploie un pharmacien coordinateur dédié. En effet, le responsable de secteur du fait de sa fonction de chef d'équipe, doit au quotidien s'occuper de la coordination des activités de son secteur. C'est pourquoi, la probabilité d'une interruption de travail est très élevée. De plus, il est sujet à la problématique de charge mentale importante. En effet, il doit effectuer plusieurs tâches en parallèle pour assurer la bonne marche de la routine ainsi que le développement de projet de son secteur. Ces deux éléments permettent de dire qu'un responsable de secteur est un collaborateur plus à risque d'erreur sur les tâches supplémentaires au vu de la fonction qu'il occupe.

En outre, dans les BPC, une formation spécifique est demandée aux pharmaciens répondants des EC. Ceci est expliqué par la particularité des activités qui entourent le domaine de la recherche clinique. Une connaissance avancée des réglementations régissant le domaine est indispensable. Il n'est pas possible d'effectuer les tâches inhérentes à la gestion des EC sans une formation adéquate donnant accès à de solides connaissances. Un responsable de secteur, bien que pouvant suivre la formation exigée, est un collaborateur polyvalent. Il maîtrise l'ensemble des activités qu'il dirige. N'étant pas exclusivement dédié à la tâche de coordination des EC, il risque de manquer de connaissances spécifiques sur le sujet. Le risque d'une erreur est donc plus important que dans le cas du scénario n°1 où un pharmacien est entièrement alloué à cette activité.

Toutefois, une analyse de risque spécifique à cette problématique devrait être menée afin de confirmer ces observations extrapolées à partir des données de la littérature.

4.6 Projection de retour sur investissement

Une projection de retour sur investissement est difficile à discuter, car elle implique une notion de confiance entre le marché et l'investisseur. Une projection est une notion qui est importante en particulier pour l'investisseur, qui souhaite toujours autant que possible maîtriser l'évolution budgétaire du projet (niveau de rentabilité, délai pour le RSI, etc…).

Dans ce contexte, il doit avoir une excellente vision du « marché » afin de savoir si son investissement sera bon. De plus, il doit pouvoir s'assurer que son partenariat avec les sponsors sera assuré et qu'une relation de confiance solide sera établie. Comme mentionné dans le point de discussion sur les erreurs (cf. point 4.5.3), un établissement qui ne serait pas capable de répondre aux exigences du sponsor ne pourra pas participer à l'essai et perdra la possibilité d'obtenir le gain escompté. Par gain, il est entendu qu'il soit tant au niveau des prestations de prises en charge innovantes du système de santé pour les patients, qu'au niveau de l'image de l'institution et au niveau financier.

Les calculs ne sont finalement que des aides à la prise de décision. Dans ce travail, il ressort que le modèle standard de financement d'un poste de gestion de coordination des EC n'est peut-être pas optimal. En effet, il sera sans doute plus judicieux de créer un modèle de financement spécifique pour autant que les dispositions RH institutionnelles le permettent. Dans le contexte de l'HRC, il faudrait pouvoir investir dans un cas particulier de poste à durée indéterminé pour autant que les fonds soient suffisants. Une telle possibilité implique qu'il faudrait donner cette activité de coordination des EC à une personne ayant déjà un poste dans le service de pharmacie (PHEL). Cette personne doit pouvoir augmenter son taux en fonction du travail à effectuer. Il serait recommandé de revoir annuellement le taux choisi en fonction du scénario visant systématiquement à minimiser les risques de pertes. Les gains de l'activité sur les EC doivent toujours garantir la couverture des frais des services tournant autour des EC. En d'autres termes, l'absence de rentrée d'argent devrait donner lieu à une coupure de la prestation.

Les valeurs des gains utilisées pour la projection sont celles du gain moyen (moyenne arithmétique), valeur du premier quartile (Q1) pour l'estimation la plus basse et valeur du troisième quartile (Q3) pour l'estimation la plus haute. Même avec ce genre de projection il y a toujours un risque qui subsiste pour l'investisseur. Malgré tout, l'utilisation de ces valeurs permet d'exclure les valeurs de gain trop basses ou trop élevées (*outliers*). L'intervalle de valeurs comprises entre Q1 et Q3 sont celles qui ont le plus de probabilité d'apparaître dans la série de données.

Dans le cas où l'on considère une facturation à la valeur moyenne (4642 CHF), l'investissement pour un 10% de temps de travail pharmacien est rentable quel que soit le scénario dès 4 EC par année. En outre, dans les deux cas le RSI moyen pour le nombre d'EC annuel est aussi positif. L'engagement d'un 10% de temps pharmacien est donc rentable pour les deux scénarios en moyenne. Toujours dans le cas d'un pharmacien à 10% lorsque l'on prend en considération les revenus Q1 et Q3, en annuité minimale la rentabilité est atteinte pour 6 EC et en annuité maximale, à partir de 7 EC par année (dans les deux scénarios). Dans tous les cas le RSI moyen annuel est positif. Au vu de ces résultats, il est possible de dire que l'engagement d'un 10% de pharmacien semble sans risque financier pour la pharmacie.

Il faut toutefois temporiser ce résultat : 10% de temps de travail permettrait de gérer au maximum 3 voire 4 EC par an. En effet, le benchmarking des hôpitaux suisses a montré que pour gérer un EC par

année, l'équivalent de 3% de temps de travail est nécessaire. Bien que certains hôpitaux fonctionnent avec un ratio temps de travail pharmacien par EC inférieur à 3%, il a été relevé que cette situation était inadaptée et ne permettait pas d'effectuer la totalité des tâches sur le temps de travail attribué.

Dans le cas d'un taux de travail de 20%, il serait, selon les données du benchmarking, théoriquement possible de prendre en charge en moyenne 6 à 8 EC par année. Pour ces valeurs le seuil de rentabilité est atteint dans le cas d'une facturation à la valeur moyenne dès 7 EC par an pour le scénario 1 et dès 8 EC par an pour le scénario 2. En revanche, ce résultat n'est plus vrai pour la moyenne du nombre d'EC annuel sauf dans le cas du scénario n°1 si l'on considère l'annuité minimale. Cela signifie qu'un taux de 20% présente un risque pour le budget de la pharmacie. Il n'est possible de sélectionner ce taux d'activité qu'après avoir un nombre d'étude annuel important.

S'il on compare les deux scénarios, il n'est pas surprenant d'observer que le scénario n°1 est moins coûteux que le scénario n°2. En effet, dans le scénario n°2 les tâches pharmaceutiques sont assurées par un pharmacien cadre. Ce dernier a un salaire plus élevé que le pharmacien de routine, et ce même si le pharmacien cadre est aidé par une assistante en pharmacie pour alléger la quantité des tâches à effectuer.

Il est important de noter que le marché de la recherche, en particulier celui de la recherche contre le cancer, est en plein essor. Le nombre de nouveaux essais cliniques oncologiques par année ont très nettement augmenté ces deux dernières décennies (cf. Figure 3 page 14). Le service d'oncologie de l'HRC peut donc s'assurer d'avoir chaque année de nouvelles options à disposition pour développer la recherche. La PHEL a donc une très forte probabilité d'avoir suffisamment d'EC à gérer par année pour atteindre le seuil de rentabilité souhaité. De plus, le questionnaire auquel ont répondu les industries pharmaceutiques a révélé que trois d'entre elles seraient prêtes à débuter au moins un EC sur le site de Rennaz. Ceci permet donc d'obtenir assez rapidement un financement confortable de la part des industriels, et donc d'atteindre la limite du seuil de rentabilité presque dès le début de la prestation. Ces informations viennent donc corréler ce qui a été dit précédemment : l'investissement de 10% de temps de travail pharmacien semble être sans risque financier majeur pour la PHEL.

Dans le suivi des établissements de soins, il est maintenant entendu que des contrôleurs de gestions doivent s'assurer que ce qui a été réalisé soit en phase avec ce qui a été budgétisé. Ainsi, il est normal qu'une direction de la pharmacie puisse se doter d'une comptabilité analytique permettant d'identifier les endroits où il est nécessaire d'optimiser et/ou d'utiliser les ressources à bon escient afin que chaque investissement en ressource puisse donner la meilleure rentabilité. Ainsi les établissements de santé doivent avoir une responsabilité éthique, car toutes les activités dont la rentabilité n'aura pas été vérifiée sera portée à charge de la collectivité (c.-à-d. les assureurs et le canton et donc des assurés).

4.7 Mise en application des résultats de ce travail en conditions réelles : étude Solidarity de l'OMS

La mise en place du projet de l'étude Solidarity au sein de l'HRC et de la PHEL a permis de tester le système qualité mis en place à la pharmacie. L'implication de la pharmacie dans cette nouvelle prestation de l'hôpital a permis de mettre en avant l'importance du travail du pharmacien dans ce contexte.

Le premier rôle du pharmacien a été celui d'assurer la logistique du médicament de l'étude clinique. L'implication de la pharmacie dans la gestion de cette étude a donc permis de garantir des conditions de stockage optimales pour les médicaments, tout en libérant du temps au personnel soignant qui n'a pas eu à s'occuper des questions d'approvisionnement pour l'étude.

Le deuxième rôle des pharmaciens dans cette étude a été d'assister le personnel infirmier dans la formation à la préparation de traitements de l'étude. La création de kit pour la reconstitution du remdesivir, médicament inclus dans la catégorie des médicaments à manipuler avec précautions particulières, a permis de sécuriser la préparation des doses de celui-ci à l'étage. Le personnel infirmer a pu ainsi bénéficier d'une aide permettant d'augmenter sa sécurité lors de la préparation des traitements.

En s'impliquant dans l'étude Solidarity, les pharmaciens de la PHEL ont pu assister aussi le personnel médical notamment pour la prescription informatisée. En effet, c'est grâce à la PHEL que des listes de prescription préformatées pour l'étude ont été créées sur Soarian. Les pharmaciens ont aussi joué un rôle dans l'information sur la survenue des effets indésirables liés aux médicaments de l'étude.

Les activités pharmaceutiques effectuées pour l'étude Solidarity ont représenté un temps de travail équivalent à 1,68 % extrapolé sur 12 mois. Ce chiffre est bien en dessous de la moyenne nationale de 3% par étude clinique par année. Toutefois, il est important de noter que Solidarity n'a nécessité que peu d'investissement de la part des pharmaciens de la PHEL. En effet, c'est le service de Pharmacie du CHUV qui était responsable de la majorité des tâches de coordination pharmaceutique (contact direct avec le sponsor, l'OMS). Solidarity est une étude ouverte (pas de mise en insu) et consiste en une simple dispensation (non nominative), la randomisation étant directement faite par le SPI et il n'y avait aucune fabrication à exécuter. Ceci explique que le temps investi par les pharmaciens de la PHEL soit peu conséquent. Vu le peu de temps nécessaire pour gérer ce type d'EC, si la grille de facturation proposée avait été appliquée, la PHEL aurait certainement été bénéficiaire.

Toutefois, l'organisation des EC n'est pas encore optimale. Ceci concerne notamment leur gestion par les unités de soins. En effet, il n'existe actuellement aucune structure à l'HRC spécialisée dans cette activité (comme p. ex. un centre de coordination de recherche avec des attachés de recherche clinique - ARC). Pour l'étude Solidarity, c'est le SPI qui s'est occupé de la majorité des aspects administratifs de l'EC. De par son statut de médecin-cadre, son salaire est élevé. Or, ce ne sont pas les compétences médicales qui ont toujours été sollicitées lors de ce travail. Il aurait été plus économique pour l'HRC de déléguer les tâches administratives à une infirmière du service (ayant un salaire moins élevé) avec un partenaire médecin-assistant pour gérer les questions médicales, comme par exemple les inclusions (salaire également moins élevé que le médecin-cadre). Le SPI aurait ainsi eu uniquement les tâches de supervision des patients de l'étude à effectuer. À terme, avec le développement potentiel d'une activité de recherche clinique à l'HRC, l'hôpital pourrait investir dans un poste d'ARC afin de gérer au mieux et à moindre coûts les questions administratives y relatives.

L'étude Solidarity est finalement suspendue pour le site de Rennaz en automne 2020. La poursuite de celle-ci est mise en péril avec l'apparition d'une deuxième vague de contamination au SARS-CoV-2, et un manque de ressources humaines pour la gestion de ce nouveau défi majeur.

4.8 Limitations

Le projet de mise en place de la coordination des essais cliniques de par sa nature pluridisciplinaire est complexe. La pharmacie n'est pas la seule à pouvoir décider de son devenir. En effet, de nombreuses parties prenantes sont impliquées et doivent s'accorder pour pouvoir débuter et mener à bien le projet. En cas de refus des directions des hôpitaux, principaux décideurs (politiques et financiers), le projet ne peut voir le jour.

Le domaine des essais cliniques est encadré par de nombreuses lois et normes précises. La mise en œuvre d'un service pour leur gestion pharmaceutique n'est pas aisée. Ceci représente un défi à la fois

logistique, technique et réglementaire. D'importants moyens doivent être développés et cela n'est pas toujours facile notamment dans des structures hospitalières déjà installées qui disposent d'une organisation qu'il sera peut-être difficile d'adapter.

5 Conclusion et perspectives

La recherche clinique est aujourd'hui incontournable pour offrir des soins toujours plus performants et efficaces aux patients. Les hôpitaux ont un rôle important à jouer dans ce contexte, en rendant accessible au plus grand nombre la participation aux essais cliniques. Les hôpitaux régionaux en partenariat avec leur pharmacie hospitalière doivent aussi pouvoir proposer cette prestation à leur patientèle afin de permettre un accès facilité aux essais cliniques à une population plus vaste.

C'est au travers du modèle IpOp utilisé au cours de ce travail que le projet de développer une mise en place de la coordination pharmaceutique des EC a été mené. De l'analyse effectuée, en ressort que c'est un projet certes complexe et multidisciplinaire, mais rentable à plusieurs niveaux. En effet, grâce à cette activité, les patients du bassin Riviera-Chablais pourront compter sur un hôpital plus moderne et axé sur la recherche qui leur offre les traitements les plus innovants. De plus, l'HRC peut ainsi bénéficier d'une image moderne et attirer ainsi plus de patients de la région. Le revenu supplémentaire obtenu, permettrait à l'HRC de développer toujours plus son activité pour le bien-être de ses patients. La pharmacie en offrant ses services à l'HRC, obtient ainsi une grande plus-value de son portefeuille de prestations. La facturation de cette nouvelle activité octroie à la PHEL un revenu supplémentaire, qui permettra de dégager un bénéfice intéressant pour le développement du service de pharmacie en général.

Nous avons pu montrer que la mise en place d'une coordination des études cliniques par du personnel dédié et qualifié est rentable tout en minimisant les risques d'erreur (c.-à-d. scénario n°1). De plus, une telle gestion permet d'établir un lien de confiance fort avec le sponsor qui s'assimile à un marché des soins qui se veut de plus en plus concurrentiel. L'étude Solidarity a permis de vérifier et contrôler qu'un modèle de coordination des études cliniques par la pharmacie est rentable et sécuritaire.

De plus, en utilisant une approche de projet heuristique, ce travail a permis d'identifier les leviers et les freins d'implantation d'une nouvelle prestation d'une pharmacie d'hôpital. Les modèles conventionnels, car trop simplistes ne sont certainement plus adaptés au monde de la Santé actuel qui se veut de plus en plus critiques et décisionnaire face à l'implémentation d'un nouveau projet.

Ce travail démontre à quel point il est aujourd'hui important de s'assurer de l'optimisation des prestations de santé et quels sont éléments essentiels qui doivent être identifiés afin de s'assurer de leur bon financement. Le simple contexte de « service » est probablement en passe de devenir obsolète et il convient de s'assurer que l'investissement en ressources dans une prestation soit toujours suivi au travers d'indicateurs et/ou de tableau de bords par la direction de l'institution.

En effet, une prestation de santé mal optimisée coûtera plus que ce qu'elle rapporte au système de soins. Ceci est donc devenu difficilement acceptable pour les financeurs du système. Ainsi, les assureurs et par conséquent les assurés s'attendent à une rentabilité sans faille du système de santé mis en place. La réduction des coûts de la Santé fait aujourd'hui partie intégrante des missions des établissements de santé.

L'optimisation de l'utilisation des budgets des hôpitaux est incontournable et permet d'offrir des soins toujours plus efficaces aux patients et d'assurer la qualité de notre système de santé publique.

Par ailleurs, il a été observé au cours de ce travail que la mise en place d'une telle structure et la mise en œuvre de ses services est relativement chronophage. Toutefois, il n'existe à ce jour pas d'outil destiné à la mesure du temps exact de travail déployé. Il serait intéressant et utile, en particulier pour les services de pharmacie de développer une méthode d'analyse qualitative mais surtout quantitative des activités effectuées. Ceci permettrait de facturer au plus près les prestations pharmaceutiques et ainsi assurer la rentabilité voire le bénéfice de ce service.

La méthodologie donnée dans ce travail peut être utilisé pour développer de nouvelles prestations de la pharmacie hospitalière. En outre, il permet de débloquer des fonds de financement pour le développement de la profession de pharmacien hospitalier.

6 Bibliographie

1. Loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (Loi relative à la recherche sur l'être humain, LRH) du 30 septembre 2011 (Etat le 1er janvier 2020), RS 810.30.
2. Electronic Code of Federal Regulations Title n°45, (2017).
3. International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use. ICH Harmonised Guideline : Integrated addendum to ICH E6(R1) guideline for good clinical pratice E6(R2). 2016.
4. US National Library of Medicine. Clinical Trial : Learn About clinical studies 2020 [Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn#WhatIs.
5. Setia MS. Methodology Series Module 3: Cross-sectional Studies. Indian J Dermatol. 2016(May-Jun; 61(3)):261–4.
6. Levin KA. Study design III: Cross-sectional studies. Evidence-based dentistry. 2006;7(1):24-5.
7. Song JW, Chung KC. Observational studies: cohort and case-control studies. Plastic and reconstructive surgery. 2010;126(6):2234-42.
8. Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, Dekker FW. Cohort studies: prospective versus retrospective. Nephron Clinical practice. 2009;113(3):c214-7.
9. Thiese MS. Observational and interventional study design types; an overview. Biochemia medica. 2014;24(2):199-210.
10. Dupépé EB, Kicielinski KP, Gordon AS, Walters BC. What is a Case-Control Study? Neurosurgery. 2019;84(4):819-26.
11. US National Library of Medicine. Glossary of Common Site Terms. 2020.
12. Ordonnance sur les essais cliniques dans le cadre de la recherche sur l'être humain (Ordonnance sur les essais cliniques, OClin), du 20 septembre 2013 (Etat le 24 avril 2018), RS 810.305.
13. Katz J. The Nuremberg Code and the Nuremberg Trial. A reappraisal. Jama. 1996;276(20):1662-6.
14. Shuster E. Fifty years later: the significance of the Nuremberg Code. The New England journal of medicine. 1997;337(20):1436-40.
15. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, (2016).
16. Association Médicale Mondiale. Déclaration de Helsinki 2013 [Available from: https://www.wma.net/fr/policies-post/declaration-dhelsinki-de-lamm-principes-ethiques-applicables-a-la-recherche-medicale-impliquant-des-etres-humains/.
17. Association Médicale Mondiale. Déclaration de Taipei 2016 [Available from: https://www.wma.net/fr/ce-que-nous-faisons/ethique/declaration-de-taipei/.
18. Electronic Code of Federal Regulations Title n°21, (2020).
19. Règlement européen 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, (2014).
20. Directive 2001/20/CE du parlement européen et du conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain, (2001).
21. Commission Pharmaciens de Centres Hospitaliers Universitaires. Guide professionnel : Activités pharmaceutiques relatives aux essais cliniques de médicaments et de dispositifs médicaux réalisés au sein des établissements de santé. 2020.
22. EU Clinical Trials Register [accessed 2020.09.14]. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu
23. Constitution fédérale de la Confédération suisse du 18 avril 1999 (Etat le 1er janvier 2020), RS 101.
24. Ordonnance relative à la recherche sur l'être humain à l'exception des essais cliniques (Ordonnance relative à la recherche sur l'être humain, ORH) du 20 septembre 2013 (Etat le 24 avril 2018), RS 810.301.

25. Ordonnance d'organisation concernant la loi relative à la recherche sur l'être humain (Ordonnance d'organisation concernant la LRH, Org LRH), du 20 septembre 2013 (Etat le 1er janvier 2014), RS 810.308.
26. Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPTh) du 15 décembre 2000 (Etat le 1er août 2020), RS 812.21.
27. Zenger CA. Vergleich zwischen dem eidgenössischen Humanforschungsgesetz ein-schliesslich des Verordnungsrechts sowie der neuen EU-Verordnung vom 16.04.2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln an Menschen und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG. 2014.
28. Tenti E, Simonetti G, Bochicchio MT, Martinelli G. Main changes in European Clinical Trials Regulation (No 536/2014). Contemporary clinical trials communications. 2018;11:99-101.
29. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Official Website [cited 2020. Available from: https://www.ich.org/.
30. Office Fédéral de la Statistique. Office Fédéral de la Statistique : Dépenses de santé 2020 [cited 2020. Available from: https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/themes-transversaux/mesure-bien-etre/tous-indicateurs/societe/depenses-sante.html.
31. Office Fédéral de la Statistique. Office Fédéral de la Statistique : Coût et financement du système de santé 2021 [Available from: https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/sante/cout-financement/financement.html.
32. Leclère D. L'essentiel de la gestion budgétaire. Eyrolles ed2012.
33. Levant Y. La méthode GP : Apports et application d'une méthode alternative de calcul des coûts. 2011.
34. Levant Y. The implementation of the UVA method - a comparison with ABC. 2014.
35. Engel F, Kletz F. Cours de comptabilité analytique2007.
36. Sullivan SD, Mauskopf J, Augustovski F, Caro JJ, Lee KM, Minchin M, et al. Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice : Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in Health. 2014;17(1 January–February 2014):5-14.
37. Babigumira JB. Budget Impact Analysis. 2017.
38. Speth C. The Swot Analysis, Develop strengths to decrease the weaknesses of your business. 50 minutes ed2015.
39. Crédit Suisse SA. Démarrer avec un business plan bien structuré? Pourquoi pas. 2019.
40. Hohmann C. Lean Management : Outils, méthodes, retours d'expériences, questions/réponses2012.
41. Demetrescoux R. Lean Management pour une performance solide et durable. Dunod ed2017.
42. Cohen R. Winning Opportunities : proven tools for converting your projects into success (without a business plan)2011.
43. Mueller N, Moses M, Cohen R. The effectiveness of the IpOp model decision tree to calibrate projects at the pre-project stage. International Journal of Business and Globalisation. 2020.
44. Mikulic M. Annual number of oncology clinical trial starts worlwide from 2000 to 2018 2020 [Available from: https://www.statista.com/statistics/1092600/oncology-clinical-trial-starts-worldwide/.
45. Organisation Mondiale de la Santé. Nouveau coronavirus 2020 [cited 2020. Available from: https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019.
46. Organisation Mondiale de la Santé. Essai clinique Solidarity de traitements contre la COVID-19 2020 [cited 2020. Available from: https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments.
47. Abrams R. Successful Business Plan: Secrets & Strategies. 7 ed2019.
48. Office cantonal de la statistique et de la peréquation. STATPOP : canton du Valais : population résidente permanente au 31.12.2019 2020 [Available from: https://www.vs.ch/web/acf/statpop.
49. Office Fédéral de la Statistique. STATPOP : Canton de Vaud : Population résidente permanente 2019 2020 [Available from: https://www.vd.ch/themes/etat-droit-finances/statistique/publications/annuaire-statistique/tableaux-de-lannuaire-statistique/.

50. Etat de Fribourg. Statistique de la population fribourgeoise 2020 [Available from: https://www.fr.ch/institutions-et-droits-politiques/communes/statistique-de-la-population-fribourgeoise.
51. McCully S. Pharmacy GCP compliance checklist. 2011.
52. Eysenbach G. Improving the quality of Web surveys: the Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES). Journal of medical Internet research. 2004;6(3):e34.
53. Peterson WR, Eschenbach TG. Cases in Engineering Economy. 2 ed1989.
54. Eschenbach TG. Engineering economy : Applying theory to practice. 2 ed2003.
55. Gotay CC. Accrual to cancer clinical trials: directions from the research literature. Social science & medicine (1982). 1991;33(5):569-77.
56. Trauth JM, Musa D, Siminoff L, Jewell IK, Ricci E. Public attitudes regarding willingness to participate in medical research studies. Journal of health & social policy. 2000;12(2):23-43.
57. Ohmann C, Deimling A. Attitude towards clinical trials: results of a survey of persons interested in research. Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al]. 2004;53 Suppl 2:S142-7.
58. Chu SH, Kim EJ, Jeong SH, Park GL. Factors associated with willingness to participate in clinical trials: a nationwide survey study. BMC public health. 2015;15:10.
59. Volume IV, Annex 13 : EU Guidelines to Good Manufacturing Practice : Medicinal Products for Human and Veterinary Use, (2010).
60. Schneider MP, Cotting J, Pannatier A. Evaluation of nurses' errors associated in the preparation and administration of medication in a pediatric intensive care unit. Pharmacy world & science : PWS. 1998;20(4):178-82.
61. Flynn EA, Barker KN, Gibson JT, Pearson RE, Berger BA, Smith LA. Impact of interruptions and distractions on dispensing errors in an ambulatory care pharmacy. American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 1999;56(13):1319-25.
62. Chisholm CD, Collison EK, Nelson DR, Cordell WH. Emergency department workplace interruptions: are emergency physicians "interrupt-driven" and "multitasking"? Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine. 2000;7(11):1239-43.
63. Tilleul P. Intravenous drug preparation practices: a survey in a French university hospital. Pharmacy World and Science. 2003;25:276–9.
64. Le Grognec CL, A. ; Durnet-Archeray M-J. ; Lorcerie B. Erreurs médicamenteuses liées à la préparation et à l'administration des médicaments Thérapie 2004;60(4):391-9.
65. Tucker AL, Spear SJ. Operational failures and interruptions in hospital nursing. Health services research. 2006;41(3 Pt 1):643-62.
66. Garnerin P, Pellet-Meier B, Chopard P, Perneger T, Bonnabry P. Measuring human-error probabilities in drug preparation: a pilot simulation study. European journal of clinical pharmacology. 2007;63(8):769-76.
67. Laxmisan A, Hakimzada F, Sayan OR, Green RA, Zhang J, Patel VL. The multitasking clinician: decision-making and cognitive demand during and after team handoffs in emergency care. International journal of medical informatics. 2007;76(11-12):801-11.
68. Wiegmann DA, ElBardissi AW, Dearani JA, Daly RC, Sundt TM, 3rd. Disruptions in surgical flow and their relationship to surgical errors: an exploratory investigation. Surgery. 2007;142(5):658-65.
69. Fahimi F, Ariapanah P, Faizi M, Shafaghi B, Namdar R, Ardakani MT. Errors in preparation and administration of intravenous medications in the intensive care unit of a teaching hospital: an observational study. Australian critical care : official journal of the Confederation of Australian Critical Care Nurses. 2008;21(2):110-6.
70. Tromp M, Natsch S, van Achterberg T. The preparation and administration of intravenous drugs before and after protocol implementation. Pharmacy world & science : PWS. 2009;31(3):413-20.
71. Westbrook JI, Woods A, Rob MI, Dunsmuir WT, Day RO. Association of interruptions with an increased risk and severity of medication administration errors. Archives of internal medicine. 2010;170(8):683-90.

72. Kalisch BJ, Aebersold M. Interruptions and multitasking in nursing care. Joint Commission journal on quality and patient safety. 2010;36(3):126-32.
73. Rivera-Rodriguez AJ, Karsh BT. Interruptions and distractions in healthcare: review and reappraisal. Quality & safety in health care. 2010;19(4):304-12.
74. Family HW, M. ; Sutton, J. The effects of mental workload on community pharmacists' ability to detect dispensing errors - Final report. 2013.
75. Raban MZ, Walter SR, Douglas HE, Strumpman D, Mackenzie J, Westbrook JI. Measuring the relationship between interruptions, multitasking and prescribing errors in an emergency department: a study protocol. BMJ open. 2015;5(10):e009076.
76. Huckels-Baumgart S, Niederberger M, Manser T, Meier CR, Meyer-Massetti C. A combined intervention to reduce interruptions during medication preparation and double-checking: a pilot-study evaluating the impact of staff training and safety vests. Journal of nursing management. 2017;25(7):539-48.
77. Johnson M, Sanchez P, Langdon R, Manias E, Levett-Jones T, Weidemann G, et al. The impact of interruptions on medication errors in hospitals: an observational study of nurses. Journal of nursing management. 2017;25(7):498-507.
78. Westbrook JI, Raban MZ, Walter SR, Douglas H. Task errors by emergency physicians are associated with interruptions, multitasking, fatigue and working memory capacity: a prospective, direct observation study. BMJ quality & safety. 2018;27(8):655-63.
79. Raja, Badil, Ali S, Sherali S. Association of medication administration errors with interruption among nurses in public sector tertiary care hospitals. Pakistan journal of medical sciences. 2019;35(5):1318-21.
80. Collins R. Clinician Cognitive Overload and Its Implications for Nurse Leaders. Nurse Leader. 2020;18(1):44-7.
81. Gumpert DE. Burn Your Business Plan!: What Investors Really Want from Entrepreneurs: Lauson Publishing Co. ; 2003.
82. Karlsson T, Honig B. Judging a business by its cover: An institutional perspective on new ventures and the business plan. Journal of Business Venturing. 2009;24(1):27-45.
83. Slatter S. Strategic planning for public relations. Long Range Planning. 1980;13(3):57-60.
84. Jepsen AL, Eskerod P. Project Stakeholder Management. 1st ed: Routledge; 2013.
85. Mullins J. The New Business Road Test: What Entrepreneurs and Executives Should Do Before Writing a Business Plan2004.
86. McKnight T. Will It Fly? How to Know if Your New Business Idea Has Wings...Before You Take the Leap. 1 ed: FT Press; 2003.
87. Moore C, Wisnivesky J, Williams S, McGinn T. Medical errors related to discontinuity of care from an inpatient to an outpatient setting. Journal of general internal medicine. 2003;18(8):646-51.
88. Petersen LA, Brennan TA, O'Neil AC, Cook EF, Lee TH. Does housestaff discontinuity of care increase the risk for preventable adverse events? Annals of internal medicine. 1994;121(11):866-72.
89. Petersen LA, Orav EJ, Teich JM, O'Neil AC, Brennan TA. Using a computerized sign-out program to improve continuity of inpatient care and prevent adverse events. The Joint Commission journal on quality improvement. 1998;24(2):77-87.
90. Kripalani S, LeFevre F, Phillips CO, Williams MV, Basaviah P, Baker DW. Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians: implications for patient safety and continuity of care. Jama. 2007;297(8):831-41.
91. Penman DT, Holland JC, Bahna GF, Morrow G, Schmale AH, Derogatis LR, et al. Informed consent for investigational chemotherapy: patients' and physicians' perceptions. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1984;2(7):849-55.
92. Nurgat ZA, Craig W, Campbell NC, Bissett JD, Cassidy J, Nicolson MC. Patient motivations surrounding participation in phase I and phase II clinical trials of cancer chemotherapy. British journal of cancer. 2005;92(6):1001-5.
93. Jenkins V, Fallowfield L. Reasons for accepting or declining to participate in randomized clinical trials for cancer therapy. British journal of cancer. 2000;82(11):1783-8.

94. Madsen SM, Holm S, Riis P. Participating in a cancer clinical trial? The balancing of options in the loneliness of autonomy: a grounded theory interview study. Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2007;46(1):49-59.
95. Daugherty C, Ratain MJ, Grochowski E, Stocking C, Kodish E, Mick R, et al. Perceptions of cancer patients and their physicians involved in phase I trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1995;13(5):1062-72.
96. Office Fédéral de la Santé Publique. Le droit au libre choix 2021 [Available from: https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/medizin-und-forschung/patientenrechte/rechte-arzt-spital/3-freie-wahl-gesundheitsfachperson.html.
97. Laverty AA, Dixon A, Millett C. Do patients' information requirements for choice in health care vary with their socio-demographic characteristics? Health expectations : an international journal of public participation in health care and health policy. 2015;18(5):1127-38.
98. Varkevisser M, van der Geest SA, Schut FT. Do patients choose hospitals with high quality ratings? Empirical evidence from the market for angioplasty in the Netherlands. Journal of health economics. 2012;31(2):371-8.
99. Pilny A, Mennicken R. Does Hospital Reputation Influence the Choice of Hospital? Ruhr Economic Papers. 2014.
100. Herbig P, Milewicz J. The relationship of reputation and credibility to brand success. Journal of Consumer Marketing. 1993;Vol. 10 (3):18-24. .
101. Halligan M, Zecevic A. Safety culture in healthcare: a review of concepts, dimensions, measures and progress. BMJ quality & safety. 2011;20(4):338-43.
102. Weaver SJ, Lubomksi LH, Wilson RF, Pfoh ER, Martinez KA, Dy SM. Promoting a culture of safety as a patient safety strategy: a systematic review. Annals of internal medicine. 2013;158(5 Pt 2):369-74.
103. Ellis PM, Butow PN, Tattersall MH, Dunn SM, Houssami N. Randomized clinical trials in oncology: understanding and attitudes predict willingness to participate. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001;19(15):3554-61.
104. Mathews C, Restivo A, Raker C, Weitzen S, Disilvestro P. Willingness of gynecologic cancer patients to participate in clinical trials. Gynecologic oncology. 2009;112(1):161-5.
105. Ellis PM. Attitudes towards and participation in randomised clinical trials in oncology: a review of the literature. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2000;11(8):939-45.
106. Unger JM, Cook E, Tai E, Bleyer A. The Role of Clinical Trial Participation in Cancer Research: Barriers, Evidence, and Strategies. American Society of Clinical Oncology educational book American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. 2016;35:185-98.
107. Unger JM, Vaidya R, Hershman DL, Minasian LM, Fleury ME. Systematic Review and Meta-Analysis of the Magnitude of Structural, Clinical, and Physician and Patient Barriers to Cancer Clinical Trial Participation. Journal of the National Cancer Institute. 2019;111(3):245-55.
108. Copur MS. Inadequate Awareness of and Participation in Cancer Clinical Trials in the Community Oncology Setting. Oncology (Williston Park, NY). 2019;33(2):54-7.
109. Baquet CR, Commiskey P, Daniel Mullins C, Mishra SI. Recruitment and participation in clinical trials: socio-demographic, rural/urban, and health care access predictors. Cancer detection and prevention. 2006;30(1):24-33.
110. Lara PN, Jr., Paterniti DA, Chiechi C, Turrell C, Morain C, Horan N, et al. Evaluation of factors affecting awareness of and willingness to participate in cancer clinical trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(36):9282-9.
111. Pharmasuisse. Le tarif officinal (RBP) une rémunération basée sur les prestations 2020 [Available from: https://www.pharmasuisse.org/fr/2030/RBP-rémunération-basée-sur-les-prestations-convention-tarifaire.htm.
112. Reason J. Human Error. New-York: Cambridge University Press; 1990.
113. Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in A. In: Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. To Err is Human: Building a Safer Health System. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2000 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 2000.

7 Annexes

Annexe 1 Glossaire des termes courants de la recherche clinique (issu de : Ligne directrice Bonnes pratiques cliniques : addenda intégré de l'E6(R1) ICH thème E6(R2)) I
Annexe 2 Financement des soins curatifs hospitaliers en Suisse en 2018 (Source OFS) IX
Annexe 3 Modèle d'Innovation par les Opportunité du projet de mise en place d'une unité de gestion des essais cliniques au sein d'une pharmacie d'hôpital X
Annexe 4 Détails des réponses pour les aspirations des parties prenantes (sauf direction HRC) XXV
Annexe 5 Grille de facturation des prestations pharmaceutiques de gestion des études cliniques (pharmacie centrale du CHUV) XXVIII
Annexe 6 Population du bassin Riviera-Chablais dépendant de l'HRC site de Rennaz (basé sur les statistiques de population des trois cantons concernés en 2019 et 2008 si indisponible XXXII
Annexe 7 Système qualité PHEL pour le processus de gestion pharmaceutiques des études cliniques XXXV
Annexe 8 Modélisation des scénarios de coordination pharmaceutique des essais clinique par la PHEL XLIX
Annexe 9 Plan du local RA-N0-E-832 LI
Annexe 10 Résultats détaillés de l'analyse statistique LII
Annexe 11 Mode d'emploi d'utilisation du kit pour la reconstitution du remdesivir dans l'étude Solidarity LVI
Annexe 12 Procès-verbal de la séance du groupe de travail de la GSASA des essais cliniques (2021) LIX

Annexe 1 Glossaire des termes courants de la recherche clinique (issu de : Ligne directrice Bonnes pratiques cliniques : addenda intégré de l'E6(R1) ICH thème E6(R2))

1.1 Réaction indésirable à un médicament (RIM)

Au cours d'expériences cliniques préalables à une approbation réalisées avec un nouveau produit médical ou portant sur les nouvelles utilisations que l'on fait de ce produit, particulièrement dans les cas où les doses thérapeutiques ne sont pas encore déterminées, toute réaction nocive ou imprévue suscitée par une dose quelconque d'un produit médical doit être considérée comme une réaction indésirable à un médicament. Si un produit médical suscite une telle réaction, c'est qu'il existe au moins une possibilité raisonnable qu'un lien de causalité entre ce produit et un effet indésirable puisse être établi, c'est-à-dire que cette possibilité ne peut être écartée.

En ce qui concerne les produits médicaux commercialisés, il s'agit d'une réaction nocive et imprévue à un médicament qui se produit lorsque l'on utilise des doses normales pour les sujets humains afin de prévenir, de diagnostiquer ou de traiter une maladie ou, encore, afin de modifier une fonction physiologique (voir les lignes directrices concernant la gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide de l'ICH).

1.2 Incident thérapeutique (IT)

Toute manifestation fâcheuse d'ordre médical chez un patient ou chez un sujet d'étude clinique à qui on a administré un produit pharmaceutique, et qui n'a pas nécessairement de lien de causalité avec le traitement. Un effet indésirable (EI) peut donc être un signe défavorable et imprévu (y compris un résultat de laboratoire anormal), un symptôme ou une maladie associés dans le temps à l'utilisation d'un produit médical (de recherche) et qui peuvent être liés ou non à l'utilisation de ce produit (voir les lignes directrices concernant la gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments: Définitions et normes relatives à la déclaration rapide de l'ICH).

1.3 Modification (au protocole)

Voir Modification au protocole.

1.4 Exigence réglementaire applicable

Lois et règlements visant la réalisation d'essais cliniques avec des produits de recherche.

1.5 Approbation (des comités d'examen d'établissements)

Décision affirmative prise par le comité d'examen de l'établissement (CEE) après examen de l'essai clinique prévu et autorisant la réalisation de cet essai dans un établissement particulier, dans les limites établies par le CEE, l'établissement, les bonnes pratiques cliniques (BPC) et les exigences réglementaires applicables.

1.6 Vérification

Examen systématique et indépendant des activités et documents liés aux essais en vue de déterminer, d'une part, si ces activités ont été menées conformément au protocole, aux modes opératoires normalisés (MON) du promoteur, aux bonnes pratiques cliniques (BPC) et aux exigences réglementaires applicables et, d'autre part, si les données ont été enregistrées, analysées et présentées conformément à ces mêmes directives.

1.7 Certificat de vérification

Déclaration du vérificateur confirmant qu'une vérification a eu lieu.

1.8 Rapport de vérification

Évaluation écrite rédigée par le vérificateur du promoteur et faisant état des résultats de la vérification.

1.9 Piste de vérification

Documentation permettant de reconstituer le fil des événements.

1.10 Essai à l'insu

Procédure au cours de laquelle un ou plusieurs participants à l'essai sont tenus dans l'ignorance du traitement administré. D'ordinaire, un essai à simple insu signifie que seuls les sujets sont tenus dans l'ignorance, tandis qu'un essai à double insu signifie que les sujets, les investigateurs, les surveillants et, dans certains cas, les analystes des données ignorent le traitement administré.

1.11 Formulaire d'exposé de cas (FEC)

Document imprimé, optique ou électronique sur lequel sont consignés tous les renseignements sur les sujets participant à l'essai et qui, selon le protocole, doit être présenté au promoteur.

1.12 Essai/étude clinique

Toute investigation menée sur des sujets humains en vue de découvrir ou de vérifier les effets cliniques et pharmacologiques d'un produit de recherche ou d'autres effets pharmacodynamiques liés à ce produit, d'identifier toute réaction indésirable à un produit de recherche, d'étudier la façon dont un produit de recherche est absorbé, distribué, métabolisé et excrété afin d'en évaluer l'innocuité ou l'efficacité. Les termes « essai clinique » et « étude clinique » sont synonymes.

1.13 Rapport sur un essai/étude clinique

Description écrite d'un essai/étude mené sur des sujets humains et portant sur un agent thérapeutique, prophylactique ou diagnostique, dans laquelle la description, la présentation et l'analyse des données cliniques et statistiques sont intégrées pour ne former qu'un seul rapport (voir les lignes directrices concernant la Structure et contenu des rapports d'étude clinique de l'ICH).

1.14 Comparateur (produit)

Produit de recherche ou commercialisé (contrôle actif) ou placebo utilisé comme référence dans un essai clinique.

1.15 Conformité (concernant les essais)

Observation de toutes les exigences liées aux essais, des bonnes pratiques cliniques (BPC) et des exigences réglementaires applicables.

1.16 Confidentialité

Non-divulgation, à des personnes autres que les personnes autorisées, d'information exclusive au promoteur ou de l'identité d'un sujet.

1.17 Contrat

Entente écrite, datée et signée entre deux ou plusieurs parties établissant toutes les dispositions concernant la délégation et la répartition des tâches et obligations et, s'il y a lieu, les arrangements financiers. Le protocole peut servir de fondement au contrat.

1.18 Comité de coordination

Comité pouvant être formé par un promoteur pour coordonner la réalisation d'un essai multicentrique.

1.19 Investigateur chargé de la coordination

Investigateur chargé de coordonner les activités des investigateurs dans les différents centres participant à un essai multicentrique.

1.20 Organisme de recherche sous contrat (ORC)

Personne ou organisme (commercial, universitaire ou autre) à qui le promoteur a confié par contrat l'exécution d'une ou de plusieurs tâches ou fonctions liées à un essai.

1.21 Accès direct

Permission d'examiner, d'analyser, de vérifier et de reproduire tous les dossiers et les rapports nécessaires à l'évaluation d'un essai clinique. Toute partie (organismes de réglementation nationaux ou étrangers, surveillants et vérificateurs du promoteur) ayant directement accès à ces documents doit prendre toutes les précautions raisonnables, dans les limites des exigences réglementaires applicables, pour assurer la confidentialité de l'identité des sujets et de l'information appartenant exclusivement au promoteur.

1.22 Documentation

Tous les dossiers, sous quelque forme que ce soit (incluant, mais non exclusivement, les dossiers écrits, électroniques, magnétiques et optiques ainsi que les scintigrammes, les radiographies et les électrocardiogrammes), dans lesquels sont décrits ou consignés les méthodes, le déroulement ou les résultats d'un essai, les facteurs associés à un essai et les mesures prises.

1.23 Documents essentiels

Documents permettant l'évaluation, individuelle et collective, du déroulement d'une étude et de la qualité des données produites (voir le point 8 – Documents essentiels à la réalisation d'un essai clinique).

1.24 Bonne pratique clinique (BPC)

Norme concernant la conception, la réalisation, l'efficacité, la surveillance et la vérification d'essais cliniques ainsi que l'enregistrement, l'analyse et la présentation des données s'y rattachant et qui garantit la fiabilité et l'exactitude des données et des résultats présentés ainsi que la protection des droits, de l'intégrité et de l'identité des sujets.

1.25 Comité indépendant de contrôle des données (CICD) (Comité de contrôle de l'innocuité et des données, comité de contrôle, comité de contrôle des données)

Comité indépendant de contrôle des données pouvant être établi par le promoteur et chargé, d'une part, d'évaluer périodiquement le déroulement d'un essai clinique, les données sur l'innocuité et les résultats critiques concernant l'efficacité et, d'autre part, de formuler des recommandations concernant la poursuite, la modification ou l'interruption d'un essai.

1.26 Témoin impartial

Personne qui ne participe pas à l'essai et qui ne peut être indûment influencée par les personnes qui y participent, qui est présente au moment de la lecture du formulaire de consentement éclairé si le

sujet ou son représentant légal ne sait pas lire et qui lit elle-même ce formulaire et toute autre information fournie au sujet.

1.27 Comité d'éthique indépendant (CEI)

Organisme indépendant (conseil ou comité d'examen de l'établissement, régional, national ou supranational), composé de professionnels des milieux médicaux et de membres n'appartenant pas à ces milieux, dont la responsabilité consiste à assurer la protection des droits, de l'innocuité et du bien-être des sujets humains participant à un essai et à garantir publiquement cette protection, d'une part, en examinant le protocole d'essai, la compétence des investigateurs, les installations ainsi que les méthodes et les documents à utiliser pour obtenir le consentement éclairé des sujets après les avoir informés adéquatement et, d'autre part, en formulant une approbation/opinion favorable à cet égard.

Le statut juridique, la composition, le fonctionnement, les activités et les exigences réglementaires liés aux comités d'éthique indépendants peuvent différer d'un pays à l'autre, mais ils doivent permettre à ces comités d'exercer leurs activités conformément aux BPC décrites dans les présentes lignes directrices.

1.28 Consentement éclairé

Processus par lequel un sujet confirme de son plein gré sa volonté de participer à un essai particulier, après avoir été informé de tous les aspects de l'essai pouvant influer sur sa décision. Un consentement éclairé est consigné sur un formulaire écrit, signé et daté.

1.29 Inspection

Examen officiel, réalisé par un organisme de réglementation, des documents, des installations, des dossiers et de toute autre ressource que cet organisme estime être liée à l'essai clinique et pouvant se trouver sur les lieux de l'essai, dans les installations du promoteur ou de l'organisme de recherche sous contrat (ORC) ou, encore, dans tout autre établissement que l'organisme de réglementation juge approprié.

1.30 Établissement (médical)

Entreprise ou organisme public ou privé, installations médicales ou dentaires où des essais cliniques ont lieu.

1.31 Comité d'examen de l'établissement (CEE)

Organisme indépendant composé de représentants des milieux médical, scientifique et non scientifique, et dont le mandat consiste à assurer la protection des droits, de l'innocuité et du bien-être des sujets humains participant à un essai, notamment en examinant, en approuvant et en surveillant de façon permanente le protocole d'essai et les modifications qui y seront apportées ainsi que les méthodes et les documents utilisés pour obtenir le consentement éclairé des sujets après leur avoir fourni les renseignements pertinents.

1.32 Rapport provisoire sur un essai/étude clinique

Rapport faisant état des résultats partiels et de l'évaluation de ces résultats à la lumière des analyses effectuées pendant l'essai.

1.33 Produit de recherche

Forme pharmaceutique d'un ingrédient actif ou placebo mis à l'essai ou utilisé comme produit de référence dans un essai clinique, y compris un produit dont la mise sur le marché a été autorisée et qui

est utilisé (formulé ou emballé) d'une manière autre que la forme approuvée ou selon des indications non approuvées ou, encore, pour recueillir des données supplémentaires concernant une utilisation approuvée.

1.34 Investigateur

Personne responsable de la réalisation de l'essai clinique sur les lieux de l'essai. Si l'essai est réalisé par une équipe, l'investigateur joue le rôle de chef d'équipe et peut être appelé « investigateur principal ». (Voir aussi Investigateur secondaire).

1.35 Investigateur/établissement

Expression signifiant « l'investigateur et (ou) l'établissement, lorsque les exigences réglementaires applicables le stipulent ».

1.36 Brochure de l'investigateur

Compilation des données cliniques et non cliniques sur le produit de recherche et ayant trait à l'étude dudit produit sur des sujets humains (voir le point 7 – Brochure de l'investigateur).

1.37 Représentant légal

Personne, personne morale ou toute autre entité autorisée en vertu de la loi pertinente à consentir, au nom d'un éventuel sujet, à la participation de ce sujet à l'essai clinique.

1.38 Surveillance

Activité qui consiste à surveiller le déroulement d'un essai clinique et à veiller à ce que cet essai soit réalisé conformément au protocole, aux modes opératoires normalisés (MON), aux bonnes pratiques cliniques (BPC) et aux exigences réglementaires applicables, et que les données s'y rattachant soient consignées et présentées conformément à ces mêmes directives.

1.39 Rapport de surveillance

Rapport écrit rédigé par le surveillant à l'intention du promoteur après chaque visite des lieux ou toute autre communication liée à l'essai selon les MON du promoteur.

1.40 Essai multicentrique

Essai clinique réalisé conformément à un protocole unique à plusieurs endroits différents et, par conséquent, par plus d'un investigateur.

1.41 Étude non clinique

Étude biomédicale réalisée sur des sujets non humains.

1.42 Opinion (du comité d'éthique indépendant)

Jugement ou avis formulé par un comité d'éthique indépendant (CEI).

1.43 Dossier médical original

Voir Documents de base.

1.44 Protocole

Document dans lequel sont décrits les objectifs, la conception, la méthodologie, les remarques d'ordre statistique et les diverses étapes d'un essai. Le protocole fournit d'ordinaire le contexte et la raison

d'être de l'essai, mais ces renseignements peuvent être fournis dans d'autres documents cités dans le protocole. Tout au long du présent document, le terme « protocole » renvoie au protocole et aux modifications s'y rattachant.

1.45 Modification au protocole

Description écrite d'une modification ou d'un éclaircissement officiel apporté au protocole.

1.46 Assurance de la qualité (AQ)

Toutes les mesures prévues et systématiques garantissant que l'essai est réalisé conformément aux bonnes pratiques cliniques (BPC) et aux exigences réglementaires applicables et que les données sont produites, consignées et présentées conformément à ces mêmes directives.

1.47 Contrôle de la qualité (CQ)

Techniques et activités opérationnelles s'inscrivant dans le système d'assurance de la qualité pour vérifier si les exigences relatives à la qualité des activités liées aux essais ont été respectées.

1.48 Distribution au hasard

Processus qui consiste à répartir au hasard les sujets entre le groupe expérimental et le groupe témoin afin de réduire les biais.

1.49 Organisme de réglementation

Organisme doté du pouvoir de réglementation. Dans les lignes directrices concernant les BPC de l'ICH, l'expression « organisme de réglementation » comprend les organismes chargés de l'examen des données cliniques présentées et ceux qui sont chargés des inspections (voir 1.29). On désigne parfois ces organismes sous le nom d'autorités compétentes.

1.50 Incident thérapeutique grave (ITG) ou réaction indésirable grave à un médicament (RIGM)

Toute manifestation fâcheuse d'ordre médical à une dose quelconque qui :

- entraîne le décès du sujet;
- met sa vie en danger;
- nécessite son hospitalisation ou la prolongation de son hospitalisation;
- entraîne une invalidité/une incapacité permanente ou importante;
- se traduit par une anomalie/malformation congénitale. (voir les lignes directrices concernant la Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments: Définitions et normes relatives à la déclaration rapide de l'ICH).

1.51 Données de base

Toute information figurant dans les dossiers originaux et dans les copies certifiées de ces dossiers et faisant état des résultats cliniques, des observations ou des autres activités réalisées au cours de l'essai clinique nécessaires à la reconstitution et à l'évaluation de cet essai. Les données de base figurent dans les documents de base (dossiers originaux ou copies certifiées).

1.52 Documents de base

Documents originaux, données et dossiers (dossiers d'hôpital, fiches cliniques et administratives, notes de laboratoire, notes de service, journaux personnels des sujets, listes de contrôle, dossiers pharmacologiques, données enregistrées à partir de moyens automatisés, copies ou transcriptions certifiées après vérification de leur exactitude, microfiches, négatifs, microfilms ou supports

magnétiques, radiographies, fichiers des sujets et dossiers conservés à la pharmacie, aux laboratoires et aux services médico-techniques participant à l'essai clinique).

1.53 Promoteur

Personne, entreprise, établissement ou organisme chargé de la mise en œuvre, de la gestion ou du financement d'un essai clinique.

1.54 Promoteur-investigateur

Personne qui met en œuvre et réalise, seule ou avec d'autres, un essai clinique, et sous la responsabilité directe de laquelle le produit de recherche est administré à un sujet. Le terme est réservé à une personne réelle (p. ex., il ne s'applique pas à une société ou à un organisme). Les obligations d'un promoteur-investigateur sont à la fois celles d'un promoteur et celles d'un investigateur.

1.55 Modes opératoires normalisés (MON)

Instructions détaillées et écrites visant à assurer l'accomplissement uniforme d'une fonction particulière.

1.56 Investigateur secondaire

Membre de l'équipe chargée de réaliser l'essai clinique, désigné et supervisé par l'investigateur principal et dont le rôle consiste à exécuter les procédures fondamentales liées à l'essai ou à prendre des décisions importantes à cet égard (associé, résident, chercheur universitaire, etc.). Voir aussi Investigateur.

1.57 Sujet/sujet participant à l'essai

Personne qui participe à un essai clinique, que ce soit dans le groupe expérimental ou dans le groupe témoin.

1.58 Code d'identification du sujet

Identificateur unique attribué par l'investigateur à chacun des sujets participant à l'essai pour protéger son identité et que l'investigateur utilise au lieu du nom du sujet lorsqu'il consigne des effets indésirables ou d'autres données se rapportant à l'essai.

1.59 Lieu de l'essai

Lieu où se déroulent les activités liées à l'essai.

1.60 Réaction indésirable et inattendue à un médicament

Réaction indésirable dont la nature ou la gravité ne correspond pas aux renseignements pertinents sur le produit (Brochure de l'investigateur pour un produit de recherche non approuvé ou feuillet d'information/sommaire faisant état des caractéristiques d'un produit approuvé) (voir les lignes directrices concernant la Gestion des données cliniques sur l'innocuité des médicaments : Définitions et normes relatives à la déclaration rapide de l'ICH).

1.61 Sujets vulnérables

Personnes dont le désir de participer à un essai clinique peut être indûment influencé par l'espoir, justifié ou non, de recevoir des avantages associés à leur participation ou la crainte de représailles de la part de membres plus influents d'une structure hiérarchique en cas de refus. Mentionnons, par

exemple, les membres d'un groupe doté d'une structure hiérarchique tels que des étudiants en médecine, en pharmacologie, en médecine dentaire et en soins infirmiers, des employés subalternes d'un hôpital ou d'un laboratoire, des employés de l'industrie pharmaceutique, des membres des forces armées et des détenus. Les patients atteints d'une maladie incurable, les personnes vivant en centre d'hébergement, les personnes sans emploi ou pauvres, les patients confrontés à une situation d'urgence, les membres des minorités ethniques, les sans-abri, les nomades, les réfugiés, les mineurs ainsi que les personnes incapables de donner leur consentement sont aussi des sujets vulnérables.

1.62 Bien-être (des sujets participant à l'essai)

Intégrité physique et mentale des sujets participant à un essai clinique.

ADDENDA

1.63 Copie authentifiée

Copie (peu importe le type de support utilisé) du document original ayant fait l'objet d'une vérification (à savoir, par signature datée ou par le fait d'avoir été générée par un processus validé) en vue de déterminer que les renseignements qui y figurent, notamment les données décrivant le contexte, le contenu et la structure, sont les mêmes que ceux de l'original.

1.64 Plan de surveillance

Document dans lequel sont décrites la stratégie, les méthodes, les responsabilités et les exigences en ce qui a trait à la surveillance de l'essai.

1.65 Validation des systèmes informatiques

Processus qui consiste à établir et à documenter que les exigences précises d'un système informatique puissent être systématiquement respectées, de la conception à la mise hors service du système ou à la transition vers un nouveau système. L'approche de validation doit reposer sur une évaluation des risques qui tient compte de l'utilisation prévue du système et du potentiel de ce dernier à affecter la protection des sujets humains et la fiabilité des résultats des essais.

Annexe 2 Financement des soins curatifs hospitaliers en Suisse en 2018 (Source OFS)

Soins curatifs hospitaliers		État				Assurance obligatoire de soins	Autres assurances sociales				Assurances privées	Autre fin. privé	Versements directs des ménages				Total
		Total	Confédération	Cantons	Communes	AOS	Total	Ass. Invalidité	Ass. Accident (LAA)	Ass.Mal. obligatoire	Assurances priv.	Autre fin. privé	Total	Particip. aux frais, ass. sociales	Particip. aux frais, ass. privées	Versements directs des ménages, sans particip. aux frais)	**TOTAL**
En Millions de CHF	Total	6269		6209	60	5257	959	367	574	18	2125	55	883	399	74	411	**15 548**
	Trait. somatique aigu hosp.	5547		5488	59	4730	790	302	473	15	1749	45	762	362	61	339	**13 622**
	Trait. psychiatrique hosp	715		714	1	520	169	65	101	3	374	10	121	36	13	72	**1 908**
	Trait. hosp. en maison de naiss.	7		7	0	7	0	0		0	2	0	1	0	0	1	**17**
En %	Total	40,32	0	39,94	0,38	33,81	6,17	2,36	3,69	0,11	13,67	0,35	5,68	2,57	0,47	2,64	100
	Trait. somatique aigu hosp. (%)	40,72	0	40,29	0,43	34,72	5,8	2,22	3,47	0,11	12,84	0,33	5,59	2,66	0,45	2,49	100
	Trait. psychiatrique hosp.(%)	37,47	0	37,41	0,06	27,24	8,85	3,38	5,3	0,16	19,59	0,5	6,35	1,91	0,68	3,76	100
	Trait. hosp. en maison de naiss. (%)	41,95	0	41,49	0,46	42,99	1,61	1,49	0	0,06	8,74	0,52	4,2	0,06	0,29	3,85	100

Annexe 3 Modèle d'Innovation par les Opportunité du projet de mise en place d'une unité de gestion des essais cliniques au sein d'une pharmacie d'hôpital

A - Check-list des étapes à suivre pour la construction du modèle IpOp.

a. Établir clairement le profil des clients, c.-à-d. le corps médico-soignant ainsi que les patients de l'HRC, ainsi que leurs souffrances, besoins ou désirs (SBD) que le projet traite. Trop souvent, cette étape est implicite au lieu d'être approfondie et analysée pour la rendre explicite (dans le schéma « Client cible » et « Focus SBD client »).
b. Vérifier dans quelle mesure le traitement de ces SBD correspond à la mission de la PHEL et aux stratégies de l'HRC. Sans une adéquation stratégique, le projet a peu de chances d'être soutenu par la direction de l'HRC et de la PHEL (dans le schéma : « fit investisseur »).
c. L'identification des critères de décision du client (CDC) permettra de choisir une solution parmi les alternatives disponibles sur le marché ou en interne. Sans un niveau élevé de connaissance des clients, cela risque de se faire de manière superficielle avec le risque de manquer un CDC critique (dans le schéma : « Critères de Décision Client »).
d. La solution est ensuite évaluée pour chaque CDC par rapport aux alternatives disponibles. Le tableau d'évaluation comparative indique explicitement si les avantages concurrentiels sont suffisamment convaincants pour poursuivre le projet (dans le schéma : « Critères de Décision Client » ainsi que « Benchmarking client »).
e. La déclaration de l'Expérience Client Unique (ECU) assure que la solution choisie est définie grâce à l'identification des avantages concurrentiels réels de cette même solution (dans le schéma : « Expérience Client Unique »).
f. La chaîne de valeur, pour offrir cette expérience unique au client, est analysée afin de reconnaître les composantes essentielles sur lesquelles le projet doit se concentrer (celles qui apportent la plus grande plus-value pour les clients) et celles qui peuvent être externalisées : ici, sont évaluées les étapes de gestion pharmaceutiques des EC (dans le schéma : « Chaîne d'activités »).
g. Le modèle d'entreprise (business model) permet d'expliciter les ressources nécessaires pour satisfaire les parties prenantes de la chaîne de valeur (dans le schéma : « Modèle économique »).
h. L'énumération des aspirations (ou attentes) des parties prenantes pour savoir ce qui doit être fourni aux principales parties prenantes aide à identifier les actions tactiques nécessaires pour les satisfaire (dans le schéma : « Aspirations »).
i. De même, l'identification des résistances des parties prenantes aide également à gérer leurs potentielles objections avec des actions tactiques appropriées, c'est-à-dire trouver des solutions à ces problématiques (dans le schéma : « Résistances »).
j. Parce qu'une contrainte est une condition inévitable qui doit être respectée, toutes celles imposées par les parties prenantes doivent être répertoriées et traitées par les mouvements tactiques appropriés (dans le schéma : « Contraintes »).
k. Pour que les parties prenantes trouvent le projet attrayant, il doit fournir des résultats mesurables pour chaque indicateur clé de succès (c.-à-d. Key Indicator of Success « KISs ») qui leur est pertinent. Ces KISs doivent être connu par l'équipe dès le début (dans le schéma : « Définition du succès »).
l. Pour chaque KISs et chaque jalon, les objectifs doivent être évalués pour exprimer ce qui est délivré aux parties prenantes en contrepartie des ressources et/ou des autorisations qui sont accordées. Cette définition du succès représente une composante essentielle du contrat entre les principales parties prenantes et la gestion de projet (dans le schéma : « Définition du succès »).
m. Outre les aspirations et les résistances des parties prenantes, d'autres facteurs peuvent stimuler ou entraver la mise en œuvre la définition de la réussite doivent également être pris

en compte. Ils doivent être listés. Ils permettent au chef de projet d'identifier les mouvements tactiques à effectuer pour tirer profit des facteurs positifs et minimiser l'impact négatif des obstacles (dans le schéma « Facteurs »).

n. Le catalogage des inconnues (informations manquantes qui génèrent automatiquement une incertitude) qui font surface pendant l'analyse du modèle IpOp aide à repérer les mouvements tactiques pertinents qui réduisent leur niveau d'incertitude (test, pilotes, enquêtes, etc.) et donc leur impact (dans le schéma « Inconnues »).
o. Identifier les risques qui affectent le destin du projet et qui sont générés par les obstacles, les inconnues et les résistances des parties prenantes et par leurs combinaisons.
p. Parmi les nombreux mouvements tactiques déclenchés par l'analyse effectuée ci-dessus, une sélection des plus efficaces pour fournir la définition du succès est effectuée. Ils seront ensuite intégrés dans le plan de mise en œuvre (dans le schéma « Plan d'action »).
q. Ce plan de mise en œuvre doit fournir la définition du succès, mais il peut aussi produire des effets collatéraux, qui bouleverseront les parties prenantes. Les chefs de projet doivent rapidement les identifier pour ne pas faire échouer le projet et doivent aussi effectuer des actions tactiques appropriées pour diminuer leur impact (dans le schéma « effets collatéraux »).
r. Les ressources nécessaires à l'exécution du plan de mise en œuvre doivent enfin être évaluées afin de déterminer ce qui est nécessaire pour que le projet puisse se réaliser (dans le schéma « investissement »).

B - Modèle IpOp du projet « Évaluation et mise en place d'une unité de gestion des essais cliniques au sein d'une pharmacie d'hôpital »

1.Introduction

La prise en charge des études cliniques médicamenteuses dans un hôpital est un processus complexe et coûteux. La solution apportée par la Pharmacie des Hôpitaux de l'Est Lémanique (PHEL) permet d'apporter une gestion pharmaceutique centralisée et d'avoir un référent formé permettant de répondre aux normes légales et aux questions des promoteurs. Les pharmaciens sont parfaitement qualifiés pour répondre à toutes ces demandes et exigences légales.

1.1.Objectifs

L'Hôpital Riviera-Chablais, Vaud-Valais (HRC) et sa pharmacie (PHEL) souhaitent :

- Développer une activité des essais cliniques ;
- Permettre à la population de la région Riviera-Chablais d'avoir un accès précoce aux traitements innovants ;
- Etre un centre de recherche reconnu au niveau régional et Suisse ;
- Obtenir une source de revenu supplémentaire ;
- Avoir une visibilité au niveau des publications scientifiques ;
- Rendre attrayant l'hôpital pour les médecins et les équipes soignantes et la pharmacie pour les pharmaciens ;
- Développer l'image de marque de l'hôpital/de la pharmacie.

2.Clarification de l'opportunité

2.1.Identification des SBD : souffrance-besoin-désir

La mise en place d'une unité "études cliniques" rattaché au secteur Fabrication de la PHEL répond à un désir, une souffrance et des besoins légitimes et fondamentaux.

Maîtrise de la prise en charge des patients / Choix du lieu de prise en charge

Passage d'un hôpital multi-sites à un site d'hospitalisation unique : Rennaz

Avant octobre 2019, il existait 5 sites hospitaliers qui rendaient la possibilité d'une gestion centralisée des études cliniques difficilement réalisable. La multiplication des équipes médico-soignantes, et une différence entre les pratiques sur les différents sites, rendaient difficile l'harmonisation entre les 5 sites de l'HRC, prérequis pour une gestion centrale des études cliniques. En effet, les équipes restaient chacune sur leur site et les personnes assignées sur un site en particulier ne changeait pas de lieu de travail (sauf exceptions rares) et n'interagissaient donc pas de manière routinière avec leurs collègues d'autres sites de l'HRC. La recherche clinique dans la région était donc dépendante des deux grands sites les plus proches (i.e. Sion et Lausanne). Aujourd'hui, le Centre hospitalier de Rennaz a permis de réunir tous les sites sur un emplacement et totalise 310 lits d'hospitalisation (+ 48 lits ambulatoires) sur une surface de 35'000 m^2.

L'un des objectifs de réunir les sites était d'augmenter la masse critique permettant d'avoir une meilleure prise en charge des patients des régions Riviera et Chablais. Dans ce contexte, il est maintenant possible d'optimiser les ressources à disposition afin d'envisager dégager du temps pour mettre en place des études cliniques. Cela permettra de profiter de l'opportunité d'un revenu complémentaire lié au financement de ces-dernières par les sponsors (industries pharmaceutiques, société faitières, État, autres).

Suivi global des patients / déplacement sur un autre centre hospitalier et anxiété due au changement de lieu de soin

Logistique de la patientèle nécessitant des traitements innovants

Une gestion des études cliniques sur site permet aux médecins d'assurer un suivi étroit tout en évitant aux patients une désorientation dans leur prise en charge ou une éventuelle perte de l'information sur leur suivi clinique. Une prise en charge globale et intégrée est une amélioration nécessaire de toutes les structures de soins.

Reconnaissance par les pairs de l'HRC et de la PHEL comme centre de recherche / attractivité de l'HRC / publications scientifiques des recherches effectuées sur site /formation des jeunes médecins

Réputation

La mise en place d'une unité « études cliniques » octroie à l'HRC et à la PHEL un atout différenciateur. Elle donne une image moderne, innovatrice et tournée vers le bien-être de ses patients tout en amenant la structure à un niveau proche des grands centres hospitaliers voisins (universitaires ou non).

Obtenir une source de financement supplémentaire

Finances

La mise en place de cette nouvelle prestation au sein de l'HRC et de la PHEL, permet de bénéficier du financement des études cliniques octroyé par les firmes pharmaceutiques ou autres sponsors. L'hôpital bénéficie ainsi d'une source de revenus supplémentaires.

2.2.Public cible

Deux publics peuvent être distingués du point de vue de la PHEL :

a) Le client = L'Hôpital Riviera-Chablais, Vaud-Valais
b) Les utilisateurs = les patients

Bien que notre client soit l'HRC, il importe de considérer la patientèle comme utilisatrice première de la solution proposée. Cela nous permet de définir concrètement le modèle économique le plus adéquat.

Analyse des SBD : voir Annexe I

2.3.Solution

Implanter une unité d'étude clinique rattachée au secteur Fabrication de la PHEL. La pharmacie, une association au bénéfice d'un contrat d'exclusivité avec l'HRC, aura ainsi sa propre unité de coordination pharmaceutique des essais cliniques médicamenteux qui sera mise à disposition des services intéressés de l'hôpital.

Cette unité aura pour mission d'assurer le bon respect des normes en vigueur, de gérer la logistique du médicament expérimental/médicament étudié, de former et de répondre aux questions des équipes médico-soignantes sur les essais. En outre, il sera possible de garantir n'importe quel design d'étude clinique (par exemple : randomisé, contrôlé, double aveugle).

Grâce à cette implémentation, l'HRC pourra mieux organiser les prises en charge de ses patients nécessitant un traitement innovant tout en garantissant un niveau d'excellence du suivi.

2.4.Opportunité

Deux groupes cibles sont identifiés, correspondant à deux modèles économiques:

1er groupe : Les patients hospitalisés

Le nombre de patients qui viennent du bassin Rivera-Chablais et qui doivent aller sur Sion ou Lausanne pour être au bénéfice d'une étude clinique Hosp.

2ème groupe : Les patients ambulatoires

Le nombre de patients qui viennent du bassin Rivera-Chablais et qui doivent aller sur Sion ou Lausanne pour être au bénéfice d'une étude clinique HdJ

Il y a donc deux groupes cibles avec des besoins différents :

1. Les patients hospitalisés résidant à l'hôpital qui ont besoin d'un traitement innovant **sans avoir à être transféré** sur Sion ou Lausanne.
2. Les patients ambulatoires qui ont besoin d'un traitement innovant sans avoir à **se déplacer** sur Sion ou Lausanne pour le recevoir.

2.5.Déclaration des SBD

Déclaration des SBD pour les patients

Les patients de l'HRC doivent pouvoir :

- Rester proche de chez eux et de leurs familles
- Être soigné par un médecin qu'ils connaissent déjà et en qui ils ont confiance
- Choisir le centre dans lequel ils souhaitent être soignés

Déclaration des SBD pour l'HRC

La direction médicale de l'HRC veut :

- Faire partie du réseau suisse des centres de recherche
- Publier dans des revues scientifiques
- Être attrayant pour attirer des médecins qui allient recherche et clinique
- Maîtriser la prise en charge clinique de ses patients
- Permettre aux patients un accès précoce aux traitements innovants
- Obtenir une source de financement supplémentaire

3.Analyse des parties prenantes

3.1.Identification des parties prenantes

La solution présentée doit pouvoir satisfaire les parties prenantes suivantes :

La direction de l'HRC ;

La direction de la PHEL ;

Le personnel technique de la PHEL (p.ex. dans la logistique et la fabrication)

Les patients ;

Le corps médical ;

Le corps soignants (= infirmier)

3.2.Aspirations des parties prenantes

Aspirations	**Parties prenantes**					
	Direction de l'HRC	**Direction de la PHEL**	**Personnel technique de la PHEL**	**Patients**	**Corps médical**	**Corps soignant**
Image	D	D	D	D	D	D
Suivi global	D	D	S	D	D	D
Rentabilité	D	D	S	S	S	S
Leadership	D	D	S	S	D	S
Fonctionnalité	S	D	D	S	D	D
Efficience	D	D	S	S	D	D
Accessibilité	S	D	D	S	D	D
Sécurité	D	D	D	D	D	D

S = Satisfier (plus ≠mieux mais un minimum est requis) | D = Driver (plus = mieux)

3.3.Résistance des parties prenantes

Résistance des parties prenantes		
Parties prenantes	**Résistance/Peurs**	**Démarche stratégique**
La direction de l'HRC	Coûts de fonctionnement	Mise en place de personnes référentes spécialisées dans le traitement des études cliniques (p ex attaché de recherche clinique)
	Manque de rentabilité	Mise en place d'un forfait convenu entre la PHEL et l'HRC
La direction de la PHEL	Coûts d'acquisition (i.e. RH)	Rattacher l'activité des études cliniques à une activité de routine autant que possible (manière de fonctionner en parallèle mais similaire à la routine). Recrutement d'EPT supplémentaire proportionnellement à l'augmentation de l'activité.
	Manque de rentabilité	Facturation au niveau de la prestation en mettant en place un système de calcul permettant d'assurer la couverture des frais mais également une rentabilité (marge).
Le personnel technique de la PHEL (p.ex. dans la logistique et fabrication)	Charge de travail supplémentaire	Intégration de l'activité des études cliniques à l'activité de routine Recrutement d'EPT supplémentaire pour garantir la routine
	Changement	Assurer des formations continues pour l'équipe
Les patients	Changement	Donner de l'information en suffisance
Le corps médical	Charge de travail supplémentaire	Equilibrer la charge de travail entre les différents collaborateurs et nommer une personne de référence pour supervision
	Changement	Donner de l'information en suffisance
Le corps soignant	Charge de travail supplémentaire	Equilibrer la charge de travail entre les différents collaborateurs et nommer une personne de référence pour supervision
	Changement	Donner de l'information en suffisance

4.Analyse des contraintes

4.1.Contraintes légales

Domaine hautement contrôlé et soumis à de nombreuses normes et règlements, la mise en place de ce projet nécessite d'être en adéquation avec les textes normatifs et lois en vigueur.

4.2.Contraintes techniques

La mise en place de ce projet nécessite l'emploi d'appareillages techniques. Il est nécessaire de pouvoir assurer une maintenance adéquate de ceux-ci. Sont inclus notamment, les sondes de prélèvement de température des locaux, les isolateurs/postes de sécurité microbiologiques/flux laminaire, le réfrigérateur, le congélateur, les armoires sécurisées Pyxis®. Il faut donc tenir compte des contraintes techniques suivantes :

- Maintenance technique des appareillages (étalonnage, validation, …)
- Procédures dégradées en cas de panne

4.3.Contraintes de management

La mise en place de ce projet nécessite des modifications dans la liste des tâches des personnes impliquées (nouvelles activités) et demande de former les équipes participantes (formation continue dans le domaine). Une réorganisation des tâches est à prévoir.

5.Analyse de l'avantage concurrentiel

5.1.Identification des Critères de Décision Client (CDC)

- Sécurité : augmente la sécurité de gestion des médicaments expérimentaux au sein de l'hôpital
- Fiabilité : Accès à des professionnels assurant une expertise dans le domaine des médicaments expérimentaux
- Gain de temps et liberté : dégage du temps pour d'autres tâches pour les équipes médico-soignantes (i.e. pas de besoin de gérer par eux-mêmes les aspects pharmaceutiques).
- Accessibilité : PHEL sur le même site que l'HRC Rennaz, facilement atteignable
- Prix/Rentabilité : Prix comparable à ceux pratiqués ailleurs, permet à cette activité de recherche de rester à la fois rentable et compétitive pour l'hôpital

5.2.Check-list des 5F pour la partie prenante corps médical et soignant de l'HRC

	Les 5 F	Description
1	Function (=fonctionnalité du produit)	Répondre aux besoins en matière de gestion médicamenteuse des essais cliniques
2	Finance (=impact financier)	Nécessité pour les clients de payer ce service supplémentaire à la PHEL (forfait et facturation à la prestation).
3	Freedom (= liberté, quel est l'impact pour le client)	Le personnel médico-soignant n'aura pas de besoin de s'occuper de tâches liées à la pharmacie et le temps gagné sera redistribué pour les tâches cliniques
4	Feelings (=perception et sentiments)	Meilleure sécurité du processus du médicament ; efficience ; professionnalisme.
5	Future (= Impact sur le long terme)	Facilité d'intégrer de nouveaux essais cliniques à l'HRC ; collaboration étendue entre médecins et pharmaciens (aussi collaboration sur des essais sans médicaments expérimentaux – aspects de pharmacie clinique et assistance pharmaceutique).

5.3.Check-list des 5F pour la partie prenante patients

	Les 5 F	Description
1	Function (=fonctionnalité du produit)	Accessibilité facilitée.
2	Finance (=impact financier)	Impact indirect : diminue les frais liés au déplacement des personnes sur un site hospitalier plus éloigné de leur domicile (frais d'essence, parking, billet de transports publics …)
3	Freedom (= liberté, quel est l'impact pour le client)	Le patient peut aller dans l'hôpital de son choix. S'il choisit son hôpital régional (HRC) : il ne se déplace pas, va dans son propre hôpital (lieu déjà connu et gain de temps).
4	Feelings (=perception et sentiments)	Confiance entre patient et équipe médico-soignante déjà établie (médecin/infirmier déjà connus). Sentiment de sécurité. Moins d'anxiété liée à la consultation.
5	Future (= Impact sur le long terme)	Patient plus enclin à accepter de faire partie d'un essai clinique dans son hôpital qu'à l'extérieur. Plus d'opportunités de recevoir des traitements innovants.

5.4.Benchmarking des CDC

Quatre variantes de mise en place des études cliniques à l'HRC ont été imaginées qui sont comparées au regard des critères de décisions relevés.

Variante 0 / statut quo : Maintien du système actuel : pas de mise en place d'un système de coordination des études cliniques

Variante 1 / HRC : Mise en place des études cliniques que par l'HRC sans passer par la PHEL

Variante 2 / PHEL EC : Mise en place d'une unité de gestion et de coordination pharmaceutique des études cliniques

Variante 3 / PHEL : Les études cliniques sont incorporées dans la routine des responsables de secteur qui s'occupent de gérer et de coordonner leurs études cliniques (activité de gestion pharmaceutique).

Critères de décision client (CDC)	Variantes			
	0	1	2	3
	Pas de mise en place de système de gestion des EC	Mise en place des EC sans passer par la PHEL	Mise en place d'un sous-secteur de gestion des EC	Incorporation des EC dans la routine
Sécurité	0	1	4	2
Fiabilité	0	2	4	3
Gain de temps et liberté	0	1	4	4
Accessibilité	0	4	4	4
Prix/Rentabilité	0	2	3	3

4 : Excellent ; 3 : Bon ; 2 : Acceptable ; 1 : Mauvais ; 0 : Non-attribuable

6.Business model

Le Business Model se base sur le modèle « Captive service/supplies » défini par R. Cohen, « Winning Opportunities ». L'intérêt de ce dernier est de vendre un service associé à une prestation (ici : services et soutien pharmaceutique aux essais cliniques).

6.1.Chaîne de valeur

La chaîne de valeur ci-dessous incorpore les activités clés aboutissant à la satisfaction d'un client. Cette dernière prend en considération les activités réalisées à l'interne de la pharmacie.

Input : l'input correspond à la demande client définie par les éléments de souffrance, besoin et désir identifiés.

Formation des équipes => Logistique (arrivée de la marchandise)=> Contrôle/libération => Randomisation => (Production) => Distribution => Administration/suivi => Assistance pharmaceutique

a) Formation des équipes (HRC et PHEL) : une formation adéquate pour chaque collaborateur impliqué dans les essais cliniques est essentielle. Les formations sont orientées en fonction du métier du collaborateur pour que ce dernier puisse assurer ses tâches dans les meilleures conditions.
b) Logistique : une gestion de stock des médicaments expérimentaux spécifique est nécessaire. La pharmacie est chargée de gérer le stock de la commande à la distribution des produits. Le pharmacien est responsable de la bonne exécution de toutes les étapes de gestion du stock.
c) Contrôle / libération : c'est le pharmacien qui est responsable de contrôler la marchandise à son arrivée et de libérer le lot reçu (selon les instructions du promoteur de l'étude).
d) Randomisation : lorsque cela est nécessaire, le pharmacien randomise les participants aux études pour garantir le maintien de l'insu.
e) Production : lorsque cela est nécessaire, la pharmacie produit les médicaments pour les essais cliniques.
f) Distribution : ce sont les assistantes en pharmacie du secteur Logistique pharmaceutique qui distribuent aux services les médicaments expérimentaux et en cas de production de ces derniers ce sont les préparatrices du secteur Fabrication qui s'en occupent (p. ex. en cas de reconstitution de cytostatiques) ; le pharmacien est responsable de remplir les documents de suivi de comptabilité pharmaceutique.
g) Assistance pharmaceutique : le pharmacien est disponible pour les soignants et les médecins en cas de questions cliniques relatives au médicament étudié.

Output : l'output n'est autre que la satisfaction du client (personnel médico-soignant de l'HRC notamment).

6.2.Modèle économique

Si l'étude est sponsorisée (industrie pharmaceutique ou autre), il est possible d'ajouter un overhead (participation aux coûts supplémentaire).

Trois modèles économiques sont pris en compte selon si l'étude est sponsorisée par l'industrie ou non (étude financée par l'Etat par exemple) ou si l'étude est initiée par l'institution.

Dans les trois cas : Facturation d'un forfait de démarrage de l'étude, le forfait est un pourcentage fixe de la subvention que reçoit l'hôpital pour mener cet essai. Une facturation supplémentaire à l'acte pharmaceutique est établie sous forme de grille de rémunération (sur le modèle des RBP). La rémunération à l'acte tient aussi compte du nombre de patients inclus.

Étude sponsorisée par l'industrie : Un overhead est perçu par la pharmacie.

Étude non-sponsorisée par l'industrie : Un overhead est perçu (moins important que celui du sponsor industriel).

Étude interne lancée par le site hospitalier : Ici, on ne rajoute pas d'overhead pour stimuler la recherche clinique en interne.

6.3.Envergure du projet

Délimitation du projet : ce projet ne concerne que les services cliniques de l'HRC, à la fois les services d'hospitalisation et les services ambulatoires (hôpital de jour par exemple), sur les différents sites de l'HRC : Rennaz, Vevey-Providence (permanence et clinique de gériatrie et réadaptation), Monthey (permanence), Mottex (clinique de gériatrie et réadaptation). Il se limite donc à la patientèle de l'HRC, domiciliée dans le bassin Riviera-Chablais.

La population concernée est la suivante (Source: OFS - Statistique de la population et des ménages, STATPOP) :

Population totale	Population vaudoise	Population valaisanne	Population fribourgeoise
216 609	140 300	59 144	17 165

Délai pour la réalisation des objectifs (cf 1.1) : décembre 2021.

7.Expérience client unique (ECU)

7.1.Déclaration de l'ECU

Le développement d'une unité des essais cliniques à la PHEL assure une gestion professionnelle fiable et répondant aux normes en vigueur des essais cliniques médicamenteux au sein d'un hôpital. Il permet une meilleure accessibilité aux traitements innovants et un confort pour les patients de la région Riviera-Chablais en rendant disponible cette prestation dans leur hôpital de proximité. Il assure également un gain de temps considérable et un appui pharmaceutique accessible et flexible aux équipes médico-soignantes. Il ouvre aussi les possibilités vers un accroissement des activités de recherche et augmente la visibilité scientifique à la fois de la PHEL et de son client l'HRC.

Explication de l'ECU :

Pourquoi faire des essais cliniques sans passer par la PHEL ne serait pas idéal :

La PHEL offre à l'HRC un service de gestion professionnelle, fiable et répondant aux normes en vigueur. Il assure un gain de temps considérable pour les équipes des services cliniques (pas de soucis de la

gestion médicamenteuse de l'essai). La PHEL offre son expertise pharmaceutique et ses compétences techniques pour la fabrication des médicaments expérimentaux/à l'étude.

La PHEL offre aussi son soutien aux équipes médico-soignantes, et répond à leurs questions. Ce service est accessible et flexible.

Cette prestation offre tous ses avantages pour un prix correspondant à la réalité du marché, tout en offrant des tarifs préférentiels en cas d'initiative d'étude interne, pour stimuler la recherche propre à l'HRC.

<u>Définition du succès pour les autres parties prenantes :</u>

Entreprise (=PHEL) : pour le personnel technique

L'implémentation de ce nouveau service :

- Offre une diversification du travail.
- Dynamise leur carrière, en développant leurs connaissances sur la recherche clinique.
- Accroît leurs capacités de collaboration interdisciplinaire (collaboration avec les services) : favorise le décloisonnement.
- Améliore l'image de leur profession en valorisant leur travail (nouvelles responsabilités).

Pour le personnel médico-soignant :

L'implémentation de ce nouveau service :

- Est un atout différenciateur qui appuie une image novatrice et axée sur la recherche.
- Dynamise la carrière en diversifiant les tâches effectuées.
- Offre la possibilité de publication dans les journaux scientifiques : augmente la visibilité, et permet de valoriser la carrière.
- Permet de rester à jour dans ses connaissances scientifiques de sa spécialité médicale.

8.Définition du succès et de l'échec

8.1.Indicateurs du succès (KISS: Key Indicator of Success)

Numéro	Indicateurs	Jalons			
		Mesure	6 mois	12 mois	18 mois
1	Nombres d'essais cliniques médicamenteux menés (externe)	Quantité unitaire	2	3	5
2	Formation du personnel - PHEL - HRC	Taux	50%	75%	100%
3	Nombres d'essais cliniques médicamenteux menés (interne)	Quantité unitaire	1	2	3
4	Rendement (à 18 mois le temps investi est 100% couvert par les rentrées d'argent)	Taux	50%	75%	100%
5	Satisfaction HRC (0 = pas satisfait, 100 = très satisfait)	Taux	50%	60%	70%
6	Satisfaction patient (0 = pas satisfait, 100 = très satisfait)	Taux	50%	60%	70%

8.2.Définition du succès

Le succès est là si :

- Le temps investi ainsi que toutes les autres charges sont couverts par la rentrée d'argent
- Les personnes impliquées dans la recherche clinique (=les collaborateurs de la pharmacie, les collaborateurs de l'hôpital impliqués i.e. corps médical et soignant, et aussi les patients participants à une étude) sont satisfaits de faire des études cliniques
- Les patients sont satisfaits de ne pas à se rendre dans les grands centres pour participer à une étude clinique
- Les frais engendrés pour la coordination des études cliniques sont couverts par le financement de celles-ci par les promoteurs (l'HRC reçoit suffisamment d'argent des promoteurs, et peut ainsi payer les prestations de la PHEL de manière à couvrir tous les frais engendrés). À fortiori, la PHEL réussit à tirer un bénéfice de ce nouveau service proposé à l'HRC.

8.3.Définition de l'échec

Les possibles causes de l'échec sont mentionnées ci-dessous :

- Équipes médicales non motivées à mener de nouveaux essais cliniques
- Financement insuffisant pour maintenir l'activité
- Ressources humaines insuffisantes pour suivre et supporter la croissance de la demande

9.Facteurs et incertitudes

9.1.Identification des facteurs

	Facteurs	Obstacle	Accélérateur	Probabilité incertaine	Barrière à l'entrée	Tueur d'opportunité
1	Motivation des équipes médico-soignantes		x	x		x
2	Connaissances médicales sur l'actualité de recherche (quels essais sont disponibles, pour quel type de patient)	x	x	x	x	
3	Manque de moyens financiers (masse salariale)	x			x	
4	Méfiance des patients (image de l'hôpital) ; refus de participation aux EC	x		x	x	
5	Autorisation de mener des EC	x				x
6	Défaut de patients	x		x		
7						

9.2.Gestion des risques

- Problèmes techniques
- Manque de personnel formé et backup (absences imprévues)
- Manque de PI et Backup
- Risque patient (défaut de présentation, retrait de l'étude, …)
- Sécurité des patients et du personnel
- Risque financier
- Problèmes légaux
- Corps médical non-motivé par la recherche
- HRC décide de travailler de manière indépendante
- HRC suspend les essais cliniques (redéfinition des priorités)
- Manque de confiance de la part des industriels de faire des études cliniques dans un site régional
- Pas d'étude clinique de cet industriel disponible en Suisse (défaut d'autorisation).

10.Actions tactiques

10.1.Plan d'action

Ordre	Action tactique	Utilité, avantage retirés	CDC visé
3	Choisir un service pour faire un test d'acceptation (questionnaire patient)	Recueillir l'avis des utilisateurs et adapter l'offre en fonction des remarques	Satisfaction clients Attractivité – Image de l'HRC renforcée en tant qu'acteur innovant et moderne Fonctionnalité
4	Impliquer les collaborateurs du service test dans la validation de la solution	Acceptation des collaborateurs des soins infirmiers	Gain de temps et efficience dans la gestion des RH
2	Faire des enquêtes de satisfaction	Suivre le taux de satisfaction des clients et adapter l'offre de service en fonction des résultats d'enquête.	Facilité d'utilisation Fonctionnalité Efficience Prix

Ordre* : Ordre d'importance définie comme suivant : 1 = Action non-critique, 2 = action à faire mais pouvant attendre, 3= action à faire, 4= action à faire impérativement dès le début.

11.Effets collatéraux

11.1.Identification des effets collatéraux

Surcharge/surplus de travail lors du démarrage du projet pour le personnel médico-soignant de l'HRC et pour le personnel de la PHEL.

Génération de frais de formation pour le personnel de la PHEL/HRC

Impact sur l'image de l'HRC (négatif : pas d'engagement de ressources supplémentaires pour une activité supplémentaire, positive : hôpital moderne axé sur la recherche et les thérapies innovantes)

12.Ressources

Quels seront les coûts à couvrir pour la mise en place du projet :

- Coûts RH de personnel formé : pharmaciens formés pour les essais cliniques pour la gestion pharmaceutique (expertise et responsabilité finale) ; techniciens logistique (arrivage de la marchandise) ; préparateurs en pharmacie (production des médicaments expérimentaux à fabriquer) et APH de logistique pharmaceutique (distribution et retours des médicaments expérimentaux prêts à l'emploi).
- Coût des formations (organismes externes et formation interne)
- Coûts des infrastructures mobilisées (i.e. espaces de stockage avec monitoring de température, espace pour les documents, matériel informatique, matériel de bureau, appareillages techniques avec maintenances…)
- Coûts d'un formateur pour l'équipe de la pharmacie et les équipes médico-soignantes

- Temps pour l'étude de faisabilité et discussion de la pertinence de l'étude clinique
- Temps pour les audits et les visites
- Temps pour la gestion des aspects légaux
- Temps de la gestion administrative de l'étude clinique
- Temps pour la gestion logistique des médicaments (commande, arrivée de marchandise, libération du lot, si nécessaire fabrication inclus la libération pharmaceutique, distribution dans les étages, et si besoin retour/destruction).
- Temps pour l'élaboration de la facture, facturation et contrôle de la réception financière.
- Temps pour le contrôle/surveillance du bon fonctionnement de l'entier du processus (NB : Le processus EC est complètement déconnecté de la routine : processus, procédure, instruction, formulaire, etc.)

13.Annexe I : 2.2.Public cible

Les utilisateurs – Les patients

Souffrance	Besoin	Désir
• Nécessité d'aller à Sion ou Lausanne (ou autre) pour bénéficier d'un traitement innovant • Perte de son médecin traitant (ambulatoire) • Perte de suivi • Perte des repères • Anxiété	• Suivi par leur médecin traitant • Etre proche de leur lieu de domicile	• Rester avec son médecin traitant • Choisir l'hôpital dans lequel il souhaite être traité

Le client – l'Hôpital Riviera-Chablais

Souffrance	Besoin	Désir
• Gestion des itinéraires cliniques physiques des patients non-optimale	Avoir un suivi global des patients sur un seul site	• Reconnaissance par les pairs • Avoir une formation optimale pour les médecins assistants (recherche = connaissance récentes) • Obtenir une source de revenu supplémentaire • Réduire les échanges d'information entre les différents sites (i.e. autres hôpitaux) pour assurer le suivi des patients

Annexe 4 Détails des réponses pour les aspirations des parties prenantes (sauf direction HRC)

a) Direction de la PHEL

	Direction de la PHEL							
	Aspiration							
Membre direction n°	Image	Suivi global du patient	Rentabilité	Leadership	Fonctionnalité	Efficience	Accessibilité	Sécurité
N°1	4	5	4	3	3	4	4	5
N°2	5	5	4	5	5	5	5	5
N°3	4	4	5	4	5	5	5	5
Moyenne	**4,33**	**4,67**	**4,33**	**4,00**	**4,33**	**4,67**	**4,67**	**5,00**

b) Personnel technique de la PHEL

		Personnel technique de la PHEL							
		Aspiration							
Assistante en pharmacie (APH) n°		Image	Suivi global du patient	Rentabilité	Leadership	Fonctionnalité	Efficience	Accessibilité	Sécurité
Fabrication	N°1	5	5	5	4	5	5	5	5
	N°2	4	5	4	5	4	2	5	5
	N°3	5	4	1	4	4	5	4	5
	N°4	5	5	5	4	5	5	5	5
	Moyenne (fabrication)	**4,75**	**4,75**	**3,75**	**4,25**	**4,5**	**4,25**	**4,75**	**5**
Logistique pharmaceutique	N°1	5	5	4	4	4	5	3	4
	N°2	4	4	4	4	5	4	5	3
	N°3	3	3	3	3	4	3	5	5
	N°4	5	5	4	4	5	5	3	5
	N°5	4	3	4	3	5	3	5	5
	N°6	4	5	4	3	5	5	5	4
	N°7	3	1	2	1	2	2	4	3
	N°8	3	1	3	4	3	1	5	4
	N°9	5	4	4	3	4	4	5	5
	N°10	3	5	2	3	5	5	5	4
	Moyenne (log.pharm.)	**3,90**	**3,60**	**3,40**	**3,20**	**4,20**	**3,70**	**4,50**	**4,20**
	Moyenne globale	**4,14**	**3,93**	**3,50**	**3,50**	**4,29**	**3,86**	**4,57**	**4,43**

c) Corps soignant

	Corps soignant							
Infirmier n°	Aspiration							
	Image	Suivi global du patient	Rentabilité	Leadership	Fonctionnalité	Efficience	Accessibilité	Sécurité
N°1	3	3	2	2	5	5	5	5
N°2	5	5	4	5	5	5	5	5
N°3	5	5	3	3	4	4	5	5
N°4	4	5	3	4	5	5	5	5
N°5	4	5	4	5	5	5	5	5
Moyenne	**4,2**	**4,6**	**3,2**	**3,8**	**4,8**	**4,8**	**5**	**5**

d) Corps médical

Corps médical								
Aspiration	Image	Suivi global du patient	Rentabilité	Leadership	Fonctionnalité	Efficience	Accessibilité	Sécurité
Score	4	5	3	4	5	5	4	5

e) Patients

Patients								
Aspiration	Image	Suivi global du patient	Rentabilité	Leadership	Fonctionnalité	Efficience	Accessibilité	Sécurité
Score	5	4	3	4	5	5	5	5

Annexe 5 Grille de facturation des prestations pharmaceutiques de gestion des études cliniques (pharmacie centrale du CHUV)

PRESTATIONS PHARMACEUTIQUES	***COÛTS***			***DEVIS***	
	Avec sponsor industriel	***Académique hors CHUV***	***Académique CHUV***		
Forfait par étude					
Prise en charge administrative, visite initiale avec le pharmacien, training des pharmaciens gestion des dossiers, traçabilité	1000	800	500		
Frais de prise en charge QP release	600	400	300		
Activité IxRS	20	15	10		
Génération de liste de randomisation	20	15	10		
Mise en place de l'aveugle, étiquetage, lettres de secours	150	100	75		
Informatisation de protocoles (PREDIMED, REFMED, CATO)	150	100	80		
Supplément informatisation au cas par cas (niveau de complexité important)					
Création d'étiquettes	50	30	20		
Elaboration de la mise au point de la fabrication (formulation, essais,..)	100	75	50		
Elaboration de la mise au point de la méthode analytique dans le cas des fabrications par lot	100	75	50		
Formation des opérateurs	30	20	15		
Facturation (via FAUVE)	20	15	10		
Récupération et conservation pour destruction des produits Forfait par étude	200	150	100		
Destruction des produits + édition d'un certificat	30	20	10		
Sous-total				**0**	

Frais prestation par préparation ou par patient (hors consommables étude)					
Fabrication					
PRESTATIONS PHARMACEUTIQUES	***Avec sponsor industriel***	***Académique hors CHUV***	***Académique CHUV***	**Devis**	
Fabrication ad hoc (magistrale) aseptique par la pharmacie (par préparation) : matériel d'habillage / nettoyage, réalisation (kit, reconstitution/dilution sous flux, étiquetage, libération), traçabilité, archivage 20 ans Prix / préparation	Pompe : 140 Perfusi : 120 Sering : 100	Pompe : 110 Perfusi : 100 Sering : 90	Pompe : 90 Perfusi : 80 Sering : 70		
Fabrication ad hoc (magistrale) non stérile par la pharmacie (par préparation) : constitution du dossier, matériels d'habillage / nettoyage, préparation, conditionnement, étiquetage, libération), traçabilité, archivage 20 ans Prix par préparation	60	50	40		
Fabrication par lot (série) pour produit stérile : réalisation du dossier de lot, mise en forme galénique, conditionnement, étiquetage, contrôle qualité, archivage 20 ans Prix par lot	700	500	400		
Fabrication par lot (série) pour produit non stérile : réalisation du dossier de lot, mise en forme galénique, conditionnement, étiquetage, contrôle qualité, archivage Prix par lot	400	300	200		
Etiquetage ou ré-étiquetage de produit Prix par lot	75	50	30		
Libération par responsable technique (QP release dossier GMP) Prix par lot ou préparation	30	20	15		
Supplément frais variables (hors procédures standards), au cas par cas					

Consommables études et matériels nécessaires à la réalisation des préparations					
PRESTATIONS PHARMACEUTIQUES	***Avec sponsor industriel***	***Académique hors CHUV***	***Académique CHUV***	**Devis**	
Forfait matériel consommable (soluté, perfuseur, filtre, etc) Prix par préparation	30	20	15		
Produit d'étude (sauf si fourni) Prix par préparation	Prix public	Prix d'achat	Prix d'achat		
Consommables spécifiques de réalisation d'une fabrication par lot (sur devis) : quantité nécessaire pour le nombre d'unités + échantillons d'analyses + échantillothèque					
Consommable ou médicament spécifique à l'étude Prix par préparation au cas par cas					

Gestion des produits de l'étude					
Réception marchandise : contrôle produits et monitoring Prix par livraison	20	15	10		
QP livraison : libération du produit à partir du dossier de lot externe Prix par livraison	200	175	150		
Forfait pour stockage à température ambiante avec monitoring Prix par année civile	100	75	50		
Forfait pour stockage en réfrigérateur et congélateur -20°C avec monitoring Prix par année civile	200	150	100		
Forfait pour stockage en congélateur -80°C avec monitoring Prix par année civile	300	230	150		
Dispensation nominative des produits (hors produit fabriqué et dispensé dans la foulée) Prix par dispensation	20	15	10		

Sur dérogation spéciale : distribution des produits durant le week-end et/ou la nuit Prix par intervention	200	150	100		
Prestation suppl au cas par cas					

Suivi de l'étude					
PRESTATIONS PHARMACEUTIQUES	***Avec sponsor industriel***	***Académique hors CHUV***	***Académique CHUV***	**Devis**	
Visite monitoring Prix par visite	30	20	15		
Visite d'audit et suivi Prix par visite	200	175	150		
Forfait clôture (visite, archivage, contrôle des dossiers, etc.)	500	300	200		

Annexe 6 Population du bassin Riviera-Chablais dépendant de l'HRC site de Rennaz (basé sur les statistiques de population des trois cantons concernés en 2019 et 2008 si indisponible

VS : Canton du Valais

VD : Canton de Vaud

FR : Canton de Fribourg

NPA : Numéro Postal d'Acheminement

NPA	Nom de la localité	Population (nombre, si doublon nom de la commune regroupants la localité)	Année de recueil des données démographiques	Canton
1866	La Forclaz	230	2019	VS
1868	Collombey	6720	2019	VS
1869	Massongex	1492	2019	VS
1870	Monthey	16302	2019	VS
1871	Choëx	Monthey	2019	VS
1871	Les Giettes	Monthey	2019	VS
1872	Troistorrents	4125	2019	VS
1873	Val-d'Illiez	1656	2019	VS
1874	Champéry	1259	2019	VS
1875	Morgins	Troistorrents	2019	VS
1890	St-Maurice	4013	2019	VS
1890	Mex VS	623	2019	VS
1891	Vérossaz	564	2019	VS
1893	Muraz (Collombey)	6720	2019	VS
1895	Vionnaz	2137	2019	VS
1896	Vouvry	4257	2019	VS
1896	Miex	Vouvry	2019	VS
1897	Bouveret	4201	2019	VS
1897	Les Evouettes	Bouveret	2019	VS
1898	St-Gingolph	831	2019	VS
1899	Torgon	Vionnaz	2019	VS
1902	Evionnaz	1045	2019	VS
1903	Collonges	526	2019	VS
1904	Vernayaz	1766	2019	VS
1905	Dorénaz	677	2019	VS
1070	Puidoux	2 502	2008	VD
1071	Chexbres	2 073	2008	VD
1071	Rivaz	357	2008	VD
1071	St-Saphorin - Lavaux	366	2008	VD
1091	Chenaux	1 752	2019	VD
1096	Cully	1 766	2008	VD
1097	Riex	282	2019	VD
1098	Epesses	335	2019	VD

1658	Rossinière	507	2019	VD
1658	La Tine	1 859	2019	VD
1659	Flendruz	858	2019	VD
1659	Rougemont	910	2019	VD
1660	Château-d'Oex	3 168	2019	VD
1160	Les Moulins	Château d'oex	2019	VD
1660	L'Etivaz	Château d'oex	2019	VD
1660	La Lécherette	Château d'oex	2019	VD
1800	Vevey	17676	2019	VD
1801	Le Mont-Pèlerin		2019	VD
1802	Corseaux	2071	2019	VD
1803	Chardonne	2810	2019	VD
1804	Corsier-sur-Vevey	3363	2019	VD
1805	Jongny	1429	2019	VD
1806	St-Légier	1536	2019	VD
1807	Blonay	5553	2019	VD
1808	Monts-de-Corsier	Corsier-sur-Vevey	2019	VD
1809	Fenil-sur-Corsier	Corsier-sur-Vevey	2019	VD
1814	La Tour-de-Peilz	10681	2019	VD
1815	Clarens	8617	2019	VD
1816	Chailly-Montreux	Montreux	2019	VD
1817	Brent	Montreux	2019	VD
1820	Montreux	24520	2019	VD
1820	Territet	Montreux	2019	VD
1820	Veytaux	797	2019	VD
1822	Chernex	Montreux	2019	VD
1823	Glion	Montreux	2019	VD
1824	Caux	2547	2019	VD
1832	Chamby	Montreux	2019	VD
1832	Villard-sur-Chamby	Montreux	2019	VD
1833	Les Avants	98	2019	VD
1844	Villeneuve	4580	2019	VD
1845	Noville	706	2019	VD
1846	Chessel	343	2019	VD
1847	Rennaz	610	2019	VD
1852	Roche (VD)	946	2019	VD
1853	Yvorne	945	2019	VD
1854	Leysin	3743	2019	VD
1856	Corbeyrier	376	2019	VD
1860	Aigle	8053	2019	VD
1862	Les Mosses	la comballaz	2019	VD
1862	La Comballaz	1121	2019	VD
1863	Le Sépey	la comballaz	2019	VD
1864	Vers-L'Eglise	la comballaz	2019	VD

1865	Les Diablerets	1446	2019	VD
1867	Ollon VD	7461	2019	VD
1867	St-Triphon	431	2019	VD
1867	Panex	Ollon	2019	VD
1880	Bex	6207	2019	VD
1880	Frenières-sur-Bex	164	2019	VD
1880	Fenalet-sur Bex	113	2019	VD
1880	Les Plans-sur-Bex	130	2019	VD
1880	Les Posses-sur-Bex	208	2019	VD
1882	Gryon	1161	2019	VD
1884	Villars-sur-Ollon	Ollon	2019	VD
1884	Arveyres	Ollon	2019	VD
1844	Huémoz	Ollon	2019	VD
1885	Chesières	1373	2019	VD
1892	Lavey-Village	819	2019	VD
1892	Lavey-les-Bains	931	2019	VD
1616	Attalens	2 805	2019	FR
1617	Remaufens	901	2019	FR
1618	Châtel-St-Denis	5 521	2019	FR
1619	Les Paccots	1 002	2019	FR
1623	Semsales	1 116	2019	FR
1666	Grandvillard	684	2019	FR
1666	Villars-sous-Mont	1 454	2019	FR
1669	Albeuve	1523	2019	FR
1669	Lessoc	1 542	2019	FR
1669	Sciernes d'Albeuve	617	2019	FR
1669	Neirivue	Sciernes d'albeuve	2019	FR
1669	Montbovon	Sciernes d'albeuve	2019	FR

Annexe 7 Système qualité PHEL pour le processus de gestion pharmaceutiques des études cliniques

Procédure générale de gestion des études cliniques

Objet et domaine d'application

Les produits liés à une étude clinique sont gérés **séparément** des produits qui approvisionnent le stock de l'hôpital et des partenaires de la pharmacie. Cette instruction a pour objet de déterminer les modalités de la gestion du stock de la marchandise destinée à une étude clinique (commande, stockage, distribution aux utilisateurs, retours, destruction).

Personnel concerné

Cette instruction s'adresse à tout le personnel de l'unité de logistique pharmaceutique ainsi qu'aux pharmacien-ne-s responsable-s des études cliniques. Elle s'adresse également à tous les pharmacien-ne-s de la PHEL amenés à faire des gardes de piquet en dehors des heures d'ouverture de la pharmacie. Elle s'adresse aussi au personnel soignant amené à passer commande auprès du Service de pharmacie.

Définitions et terminologie

PREC : Pharmacien-ne Responsable de l'Etude Clinique
APH : Assistant-e en Pharmacie
APUS : Assistant-e en Pharmacie d'Unité de Soins
PUS : Pharmacie d'Unité de Soins (ou pharmacie d'étage)
Opale : ERP institutionnel
ICUS : Infirmier-e Chef-fe d'Unité de Soins
SEGI : application de gestion électronique des incidents survenus dans la pharmacie et ses partenaires
PHA : Pharmacien

Déroulement

Commandes des médicaments auprès du fournisseur désigné dans le protocole

Le PREC est tenu de veiller à ce que la pharmacie centrale de Rennaz dispose toujours d'un stock suffisant pour tous les médicaments liés aux études cliniques. Il tient compte du délai de réception de la marchandise auprès du fournisseur désigné.

Chaque étude a son propre biais de commande de la marchandise. La procédure de commande des produits destinés aux essais est décrite dans la documentation de départ fournie par le sponsor de l'étude.

Le PREC passe commande selon ces instructions. La commande se fait généralement à l'aide d'un formulaire pré-rempli à adresser au fournisseur désigné dans les protocoles ou d'un système de commande informatique (plateforme en ligne), ou par commande via une boîte vocale.

Une fois la commande effectuée, le PREC introduit une demande de transfert dans Opale afin de permettre à l'unité de logistique du secteur logistique pharmaceutique d'effectuer un suivi de commande (tracking de la commande).

Le PREC envoie un e-mail de confirmation de la commande à l'assistant-e responsable des commandes et de l'assistant-e responsable de la logistique pour information (ou les personnes remplaçantes le cas échéant).

Il consigne sa commande dans le document ad hoc « suivi des commandes des études cliniques » spécifique à l'étude en cours. Un suivi peut ainsi être effectué. Si la commande n'arrive pas dans les temps imparti, le PREC prend les dispositions nécessaires (contact fournisseur par l'équipe de logistique ou par le PREC lui-même).

Réception de la marchandise à la pharmacie centrale

Réception de la marchandise en zone d'arrivage (équipe des logisticien-ne-s)

- Si présente, arrêter la sonde d'enregistrement des températures
- Placer la marchandise dans une caisse bleue dédiée et clairement identifiée avec l'étiquette « études cliniques ».
- Entreposer la marchandise, soit en zone intermédiaire, soit pour les produits frigo, dans la chambre froide de la pharmacie séparément du stock standard (avec l'étiquette « étude clinique »)
- Informer le PREC (ou son remplaçant) de l'arrivée de la marchandise, et lui transmettre la sonde d'enregistrement si disponible ainsi que les bulletins de livraison reçus.
- Remplir le formulaire de réception de marchandise spécifique aux études cliniques, et le transmettre au PREC.

Réception de la marchandise par le PREC

Dans les plus brefs délais, le PREC doit :

- Lire les données de la sonde d'enregistrement des températures et renvoyer le formulaire au fournisseur si demandé.
- Contrôler que les conditions de transport sont conformes aux conditions prédéfinies.
- Contrôler que le contenu de la commande corresponde à ce qui a été commandé.
- Remplir le formulaire de comptabilité pharmaceutique de l'étude clinique (*Accountability log*)
- Placer en quarantaine dans un premier temps les produits dans la zone de stockage spécifiques aux études cliniques (zone séparée du stock standard, située en zone de fabrication, local N0-832)
- Une fois la validation du fournisseur obtenue, le lot de médicaments reçu est libéré. Il est rangé dans le local dédié (local N0-832, armoire fermée à clé ou frigo spécifique).
- Classer les documents scannés dans le dossier informatique dédié aux études cliniques pour archive.
- Classer les documents papier, si applicable, dans le classeur de suivi pharmaceutique de l'étude clinique concernée.

En cas de non-conformité

Toute non-conformité des conditions de transports/stockage des produits liés à une étude clinique (p.ex. excursion de température), doit être rapportée à tous les membres de l'équipe d'investigation de l'étude clinique.

Ces déclarations doivent faire l'objet d'une déclaration d'incident dans le système informatique interne à la pharmacie SEGI.

Les produits concernés par une non-conformité doivent être placés en quarantaine pour éviter tout risque de confusion.

Commande des médicaments par le service de soin auprès de la pharmacie

Commande des médicaments liés aux études cliniques

L'ICUS responsable de l'essai clinique en cours passe commande pour les médicaments auprès de la pharmacie via Opale.
Une fois la commande informatique effectuée, l'ICUS appelle directement la pharmacie, soit l'APUS responsable de son service, soit l'assistant-e responsable des commandes afin de prévenir qu'une commande pour un médicament lié aux études cliniques vient d'être passée.

Exécution de la commande à la pharmacie

L'APUS responsable de l'unité de soins, ou la personne qui la remplace, exécute la commande via le système Opale en se référant au mode d'emploi ad hoc.
L'APUS prépare la marchandise dans une caisse séparée, et étiquetée au nom du service demandeur.
Elle avise par e-mail le PREC qu'une commande a été effectuée, en précisant :

- Le nom des médicaments commandés (nom, dosage)
- Les numéros de lot
- La date d'expiration
- La quantité délivrée
- Le nom du service demandeur
- Le nom de la personne qui va distribuer la marchandise au service

Documentation de la commande

Le PREC renseigne le détail de la commande dans le formulaire dédié à l'essai clinique (*accountability log*).
Ce formulaire est classé dans le classeur dédié à l'étude clinique (*pharmacy file*).

Distribution au service

La marchandise liée aux essais cliniques est stockées dans un local séparé du stock standard, le local N0-832 Déblistérisation. Les médicaments sont rangés, soit dans l'armoire en métal sous clé soit dans le réfrigérateur dédié aux essais cliniques. L'APUS responsable du service demandeur, ou la personne qui la remplace, distribue la caisse de médicament au service demandeur en personne (pas d'envoi en post-pneumatique, ni service de transport ou autre intermédiaire). Ou, un-e soignant-e descend à la pharmacie centrale chercher en personne la marchandise.

L'APUS introduit dans le stock de la PUS les médicaments, dans l'emplacement prévu à cet effet (armoire sécurisée Pyxis® ou frigo). L'APUS informe l'ICUS de l'exécution de la commande (oral ou e-mail). Si déplacement du service pour chercher les produits, c'est l'ICUS du service qui est responsable de l'introduction immédiate dans Pyxis® ou frigo de la marchandise.

Retour à la pharmacie centrale

Pour différents motifs, la marchandise peut être retournée à la pharmacie centrale.
C'est l'ICUS du service qui est responsable d'effectuer ce retour. Elle avise par téléphone l'APUS de son service (ou la personne remplaçante) qu'elle souhaite effectuer un retour de marchandise lié aux essais cliniques.
L'APUS monte chercher en personne la marchandise, et la retire du stock de la PUS. Si la marchandise se trouve dans une armoire sécurisée Pyxis®, elle décharge la marchandise.
Elle vérifie que ces médicaments n'ont subi aucune altération (apparence générale, emballage entamé, défaut de qualité apparent…) avant de les placer en quarantaine (=mettre la marchandise dans un sachet mini-grip séparé, avec noté dessus clairement « quarantaine ») dans le stock spécifique des EC (local N0-832, armoire ou frigo).
L'APUS avise par e-mail le PREC avec les informations suivantes :

- Le nom des médicaments retournés (nom, dosage)
- Les numéros de lot
- La date d'expiration
- La quantité retournée
- Le nom du service demandeur
- Le nom de la personne qui a retiré ces médicaments du service

Le PREC consigne ce mouvement de marchandise dans le formulaire comptabilité pharmaceutique de l'étude clinique (*Accountability log*).
Le PREC vérifie toutes les données (marchandise en bon état, bon numéros de lots, etc), et en avise l'APUS (ou la personne remplaçante) par e-mail. L'APUS peut maintenant effectuer un retour sur Opale : elle crédite cette marchandise au service. Ainsi, les stocks sur Opale seront justes. L'APUS peut libérer cette marchandise de la quarantaine : elle place la marchandise dans le stock des EC (local N0-832, armoire ou frigo).

Fin de l'étude : Retour à la pharmacie centrale

Lorsqu'un essai clinique prend fin, la marchandise relative à cet essai doit être retirée rapidement des stocks des PUS. Le PREC avise l'APUS responsable du service que l'essai a pris fin et que la marchandise doit être récupérée.
L'APUS monte à l'étage, dès que possible, pour retirer toute la marchandise de l'essai. Elle avise l'ICUS du service lorsque tous les médicaments ont été repris par ses soins.
L'APUS avise le PREC du retour des médicaments par e-mail en indiquant :

- Le nom des médicaments retournés (nom, dosage)
- Les numéros de lot
- La date d'expiration
- La quantité retournée
- Le nom du service demandeur
- Le nom de la personne qui a retiré ces médicaments du service

Elle place cette marchandise en quarantaine (=mettre la marchandise dans un sachet mini-grip séparé, avec noté dessus clairement « quarantaine ») dans le local N0-832 (armoire ou frigo désigné EC).
Le PREC est tenu de prendre contact avec le sponsor de l'étude ou l'investigateur pour connaître les modalités de destruction ou retour de la marchandise.
Dans tous les cas, si la marchandise doit être retournée au fournisseur, le PREC rempli le formulaire de comptabilité pharmaceutique. Si celle-ci doit être détruite sur site, le PREC rempli un certificat de destruction de marchandise pour les essais cliniques.

En dehors des heures d'ouverture de la pharmacie : service de garde de piquet

En dehors des heures d'ouverture de la pharmacie (les soirs de semaine de 16h45 à 7h30 le lendemain, ainsi que les week-ends et jours fériés), un pharmacien de garde est joignable par téléphone (n° de garde de piquet 058 773 09 88).

Le PHA de garde a la possibilité de consulter la documentation liée aux essais cliniques dans le dossier commun de la pharmacie (serveur X : PHEL, dossier « Etudes cliniques »). Il accède aux données de base sur l'essai clinique en consultant la « fiche d'identité » de l'essai clinique.

Dans le cas où un service aurait besoin d'un médicament lié à un essai clinique, et qu'aucun service de son site ne dispose d'un stock dans la PUS : le service prend contact avec le PHA de garde.
Le PHA est tenu de délivrer le médicament lié aux essais cliniques dans le délai convenu avec le service. Pour ce faire, il suit les étapes suivantes :
Il se déplace sur le site de Rennaz, pour chercher la marchandise demandée qui se trouve dans le local dédié aux essais cliniques, local de la pharmacie N0-832 Déblistérisation. Les médicaments sont rangés soit dans l'armoire sous-clé ou le réfrigérateur dédié.
Il remplit la fiche de dépannage de médicament lié aux essais cliniques (cf. document ad hoc sur Ennov).
Il livre en personne le service si localisé à Rennaz, ou organise un transport si sur un site externe. Si les produits se conservent à température ambiante, il est tenu d'introduire la marchandise dans l'armoire sécurisée Pyxis® du service demandeur.
Il avise par e-mail : le PREC (ou son remplaçant), ainsi que l'APH responsable des commandes (ou la personne remplaçante) et indique :

- Le nom des médicaments commandés (nom, dosage)
- Les numéros de lot
- La date d'expiration
- La quantité délivrée
- Le nom du service demandeur
- Le nom de la personne qui va distribuer la marchandise au service
- Une personne de contact dans le service (par exemple la personne qui a passé la commande)
- Si indiqué par le service : l'identité du patient concerné

Dès que possible, le PREC remplit la fiche de comptabilité des médicaments (*Accountability log*).
Dès que possible, l'APH responsable des commandes, exécute la commande sur Opale, en introduisant dans le champ commentaire la date du mouvement de stock réel. La marchandise est ainsi facturée au service demandeur.

Documents associés

- Modèle « fiche d'identité d'une étude clinique »
- Suivi des commandes des médicaments des études cliniques
- Formulaire de réception des médicaments des études cliniques
- Fiche de dépannage pour médicaments d'étude clinique en dehors des heures (piquet)
- Certificat de destruction

Modèle de fiche d'identité d'une étude clinique (exemple de Solidarity ; juillet 2020)

Fiche identité d'étude Clinique : SOLIDARITY

Nom de l'étude clinique : An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all recieving the local standard of care (SOLIDARITY)

Sponsor, Représentant légal : CHUV, PD Dr MANUEL Oriol
Investigateur principal du site : DUSS François-Régis, médecin-adjoint
Site d'étude : Hôpital Riviera-Chablais, Rennaz
Pharmaciens responsables de l'étude clinique :

- BLATRIE Cédric
- WELLNITZ Sarah

Contact PHEL : 058 773 42 00

Résumé :
Essai clinique international visant à trouver un traitement efficace pour COVID-19, lancé par l'Organisation mondiale de la santé et ses partenaires. L'essai de Solidarity compare les options par rapport aux standards de soins (standard of care), afin d'évaluer leur efficacité relative face au COVID-19. En recrutant des patients dans plusieurs pays, Solidarity vise à découvrir rapidement si l'un des médicaments ralentit la progression de la maladie ou améliore la survie. D'autres médicaments peuvent être ajoutés en fonction des preuves émergentes.

Bras de traitement actuels (juillet 2020):
1 – Standard of care
2 – Standard of care + REMDESIVIR
3 – Standard of care + INTERFERON BETA 1a (Rebif®)

Détails médicaments

	REMDESIVIR	**INTERFERON BETA 1a**
Présentation et forme galénique	-Flacons -Lyophilisat à reconstituer pour perfusion	-Seringues prêtes à l'emploi 0.5ml -Solution pour injection
Dosage	100mg	44mcg
Conditions de stockage	Température ambiante <30°C	Réfrigérateur 2-8°C
Lieu de stockage (PHEL)	Armoire QC local N0-832 déblistérisation	Frigo EC local N0-832 déblistérisation
Posologie	-Dose initiale J1 : 200mg dans 250mL de NaCl 0.9% IV 60min -Dose de maintenance J2-J10 100mg dans 250mL de NaCl 0.9% IV 60min	3 doses au total à la même heure de la journée : J1 J3 J6 44mcg par voie sous-cutanée
INFORMATION INFIRMIER	**Attention** Médicament à manipuler avec précautions particulières : Se référer aux indications du mode d'emploi du KIT REMDESIVIR pour la préparation !	

Où trouver les médicaments dans l'hôpital ?
Un stock de médicament est disponible dans l'armoire Pyxis du service LAC.
Si le stock est insuffisant à Lac, veuillez appeler le : 058 773 42 00 (lu-ve 7 :30-16 :45).
En dehors de ces heures d'ouverture : pharmacien de piquet 058 773 09 88 (nuit/week-ends)

Références
https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments
Solidarity, Protocol and Standard Operating Procedures and Appendixes. Version 10.0, 22 March 2020
Mode d'emploi kit Remdesivir, document PHEL.IN.420

Suivi des commandes des médicaments des études cliniques

Titre de l'étude	
Responsable légal, sponsor	
Investigateur principal de site	
Pharmaciens responsables	
Fournisseur des médicaments	
Médicaments à commander	

Date	N° de commande (bulletin de livraison)	Désignation médicament	Quantité	Sonde ? (O/N)	Température conforme ? (O/N)	Conformité des produits	Visa pharmacie (logistique pharm.)
AAAA.MM.JJ							

Formulaire de réception des produits des études cliniques

Réception des produits liés aux études cliniques

Ce document doit être rempli par toute personne réceptionnant un paquet destiné à une étude clinique. Il doit être daté et signé, archivé informatiquement dans le dossier spécifique à l'essai clinique et envoyé par e-mail au pharmacien responsable des études cliniques, et sa version papier doit être archivée dans le classeur de l'essai en cours (*Pharmacy file*).

Réceptionné par : …… Signature : ……

Date de réception (JJ.MM.AAA): Heure de réception (hh : mm) :

Température : réfrigérateur ☐ ambiante ☐ congélateur ☐

Présence d'une sonde de température : ☐ oui ☐ non

Récupération de la sonde par les transporteurs :

État de l'envoi : ☐ Incomplet

☐ conforme ☐ non-conforme : ☐ abîmé/cassé

☐ Autre (préciser)

Lieu de dépôt de la commande :

☐ zone intermédiaire ☐ chambre froide, zone quarantaine

☐ congélateur ☐ Autre (préciser) : ……

Remarques / commentaires :

……
……
……

Fiche de dépannage pour médicaments d'étude clinique en dehors des heures (piquet)

1. Champ et domaine d'application

Ce document concerne la remise en urgence de médicaments des essais cliniques en dehors des heures d'ouverture standard de la pharmacie centrale (lundi au vendredi de 7H30 à 16H45).

2. Personnel concerné

Ce document concerne tous les pharmacien-ne-s de la PHEL amenés à effectuer une garde médicament ou les APH de logistique pharmaceutique qui assurent l'ouverture de la pharmacie centrale le samedi matin.

3. Déroulement

Si un service demande un médicament d'étude cliniques en dehors des heures d'ouverture :

- Le samedi matin entre 9H et 11H : l'APH présente sur site appelle le PHA de garde et suit ses instructions. Tout deux se conforment à la procédure « Gestion de stock des médicaments liés aux essais cliniques ».
- En dehors des heures d'ouverture de la PHEL, c'est le PHA de garde qui est appelé. Celui-ci se conforme à la marche à suivre de la procédure « Gestion de stock des médicaments liés aux essais cliniques ».

Dans tous les cas, le tableau ci-dessous doit être rempli. Un e-mail doit impérativement être envoyé au pharmacien responsable des essais cliniques ainsi qu'à l'APH responsable des commandes (ou les personnes qui les remplacent le cas échéant).

Date (AAAA.MM.JJ)	VISA PHEL	Nom essai clinique	Médicament	Quantité	Numéro de lot	Date expiration	N°flacon unique (si néc.)	Service demandeur + personne de contact & n° de bip

Certificat de destruction des médicaments des études cliniques

Certificat de destruction pour médicament d'une étude clinique

Nom de l'essai clinique	
Date de mise en destruction ou de retour (AAAA.MM.JJ)	
Nom du médicament	
Quantité	
Numéro de lot	
Date d'expiration (AAAA.MM.JJ)	
Numéro unique d'article (si disponible)	

Les médicaments liés à des essais cliniques sont mis en destruction dans le circuit des déchets spéciaux de l'hôpital.
Ils sont autorisés à la destruction, une fois la confirmation par écrit du sponsor de l'étude reçue.
C'est le pharmacien responsable de l'essai clinique qui est responsable de vérifier la mise en destruction.
Ce formulaire daté et signé doit être archivé informatiquement dans le dossier spécifique à l'essai clinique par le pharmacien responsable de l'essai clinique. L'original est à conserver dans le *Pharmacy file* de l'essai clinique concerné.

DATE NOM DU PHARMACIEN SIGNATURE

Planning de formation des membres de l'équipe amenés à travailler sur une étude clinique

Étude	Investigateur principal de site	Pharmacien responsable de l'étude
……	……..	……

Nom - prénom	Rôle*	Date formation	Protocole (version ; amendement numéro)	Thème de la formation **	Signature de la personne formée	VISA de la personne formée	Formé par : (signature)	Formé par : (VISA)

* Rôle : PHA = pharmacien ; APH = assistante en pharmacie ; PREP = préparatrice en fabrication ; INF = infirmier ; AU = autre

** thème de la formation : Objectif/design de l'étude ; IxRS ; Documents spécifiques ; amendement au protocole (préciser n°) ; médicament de l'étude général ; Conditions de stockage des médicaments ; Feuille de mouvement de stock ; Préparation des médicaments ; Transport des médicaments ; autre (préciser)

Check-list interne à la pharmacie pour une nouvelle étude

Check-list de démarrage d'une nouvelle étude clinique à la PHEL

Titre de l'étude	
Responsable légal, sponsor	
Service clinique investigateur / Investigateur principal de site	
Pharmacien(s) responsable(s)	
Pathologie traitée ou indication	
Médicaments	

Informations générales sur le design de l'étude

Phase ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV	
Patients	☐ Sains ☐ Malades
Lieu du traitement	☐ Ambulatoire ☐ Hospitalier
Type d'étude	☐ Multicentrique ☐ Monocentrique
	☐ Randomisée ☐ Non randomisée ☐ Ouverte ☐ Double aveugle ☐ Simple aveugle
	☐ Escalade de dose

Financement de l'étude

Sponsor industriel : Nom de l'industrie : ……

Promoteur externe : ……..

Etude institutionnelle, nom du service : ……

Dossier administratif

Document	Présent dans le dossier (OK/NON)	Date	VISA pharmacie
Formulaire de demande à la PHEL de participation à une nouvelle étude clinique			
Protocole (n° de version)			
Fiche de présentation d'une étude			
Brochure investigateur			
Accord du comité d'éthique			
Devis			
Contrat signé			
Autorisations de Swissmedic			

Rôle de la pharmacie

LOGISTIQUE	
Randomisation	☐ Oui ☐ Non
Gestion des commandes de médicaments	☐ Oui ☐ Non
Approvisionnement initial	☐ Oui ☐ Non
Réapprovisionnement	☐ Oui ☐ Non
Attribution traitement	☐ Oui ☐ Non
Dispensation	☐ Oui ☐ Non
Reconditionnement	☐ Oui ☐ Non
Étiquetage Double aveugle	☐ Oui ☐ Non ☐ Oui ☐ Non

Intervention possible le week-end	☐ Oui ☐ Non
Conservation des flacons vides	☐ Oui ☐ Non
Destruction des produits	☐ Oui ☐ Non
FABRICATION	☐ Oui ☐ Non MMP ? ☐ Oui ☐ Non

Informations sur le(s) médicament(s)

MEDICAMENT	**Molécule :** **Dosage :**
Fournisseur externe	☐ Oui par : …… … ☐ Non
Approvisionnement initial	☐ Automatique ☐ Par pharmacie
Réapprovisionnement	☐ Automatique ☐ Par pharmacie Délais de livraison : …….
Modalité de réception	☐ IxRS ☐ aucune ☐ mail ☐ autre
Reconstitution	Aiguille : ☐ Oui ☐ Non Chemospike filtre : ☐ Oui ☐ Non Chemospike sans filtre : ☐ Oui ☐ Non ☐ N/a ☐ NaCl 0,9% ☐ Eppi ☐ G5 ☐ Autre Volume : …….ml
Dilution	☐ N/a ☐ NaCl 0,9% ☐ Eppi ☐ G5 ☐ Autre Volume : …….ml
Voie d'administration	☐ perf IV ☐ pompe IV ☐ IVD ☐ per os ☐ SC Autre : …… Durée administration : ……. minutes
Conservation	**Médicament non reconstitué :** T° min :…… T° max : ….. Lieu de stockage : Local N0-832 Armoire sous-clé ☐ Frigo sous clé ☐ Abri de la lumière : ☐ Oui ☐ Non **Médicament après dilution/prêt à l'emploi** : ☐ Temp. ambiante ☐ Frigo ☐ Autre : Stabilité : Abri de la lumière ☐ Oui ☐ Non

Excursion de T°	Présence d'une procédure : ☐ Oui ☐ Non
Destruction sur site	☐ Oui ☐ Non Commentaires : ……

Demande de participation à la PHEL pour une nouvelle étude clinique

Demande de participation à une nouvelle étude clinique : A remplir par le service demandeur	
Service demandeur	
Nom/Prénom médecin responsable	
Téléphone médecin responsable	

Description de l'étude	
Nom de l'étude	
Protocole	
Objectif / question / but	
Phase :	☐ Phase I ☐ Phase II ☐ Phase III ☐ Phase IV
Design :	☐ Ouverte ☐ Simple aveugle ☐ Randomisée ☐ Double aveugle ☐ Non-randomisée
Calendrier	Début prévu : Durée prévue :
Nombre de patients prévus	Total : Sur le site :
Financement de l'étude	
Promoteur (i.e. sponsor)	☐ Industriel : Nom de l'industrie : Personne de contact : ☐ Externe : Nom du sponsor : Personne de contact ☐ Institutionnel :

Rôle de la pharmacie	
LOGISTIQUE	
Stockage des médicaments	Nom des médicaments : …… …… ☐ Température ambiante ☐ Frigo ☐ Autre
Randomisation	☐ Oui ☐ Non
Gestion des commandes de médicaments	☐ Oui ☐ Non
Approvisionnement initial	☐ Oui ☐ Non
Réapprovisionnement	☐ Oui ☐ Non

Attribution traitement	☐ Oui ☐ Non
Dispensation	☐ Oui ☐ Non
Reconditionnement	☐ Oui ☐ Non
Étiquetage Double aveugle	☐ Oui ☐ Non ☐ Oui ☐ Non
Intervention possible le week-end	☐ Oui ☐ Non
Conservation des flacons vides	☐ Oui ☐ Non
Destruction des produits	☐ Oui ☐ Non
FABRICATION	☐ Oui ☐ Non MMP* ? ☐ Oui ☐ Non
Type de fabrication	☐ Stérile ☐ Non-stérile

* Médicament à manipuler avec précautions particulières (ex : cytostatiques)

Données administratives

Facturation des médicaments/prise en charge	☐ Promoteur ☐ Assureur maladie ☐ Patient
Prescription	☐ Papier (ordonnance interne) ☐ Informatisée (Soarian, autre)
Médicament fourni ?	☐ Oui , par : ……. ☐ Non
Activité IxRS (réapprovisionnement, attribution traitement, autre)	☐ Oui ☐ Non

Données à transmettre aux pharmaciens de la PHEL par e-mail à pharmacie@phel.ch en précisant dans l'objet de l'e-mail « Demande pour une étude clinique » :

- Ce formulaire complété
- Protocole
- Brochure investigateur / manuel pharmacie
- Notification de Swissmedic
- Lettre d'acceptation du Comité d'Ethique

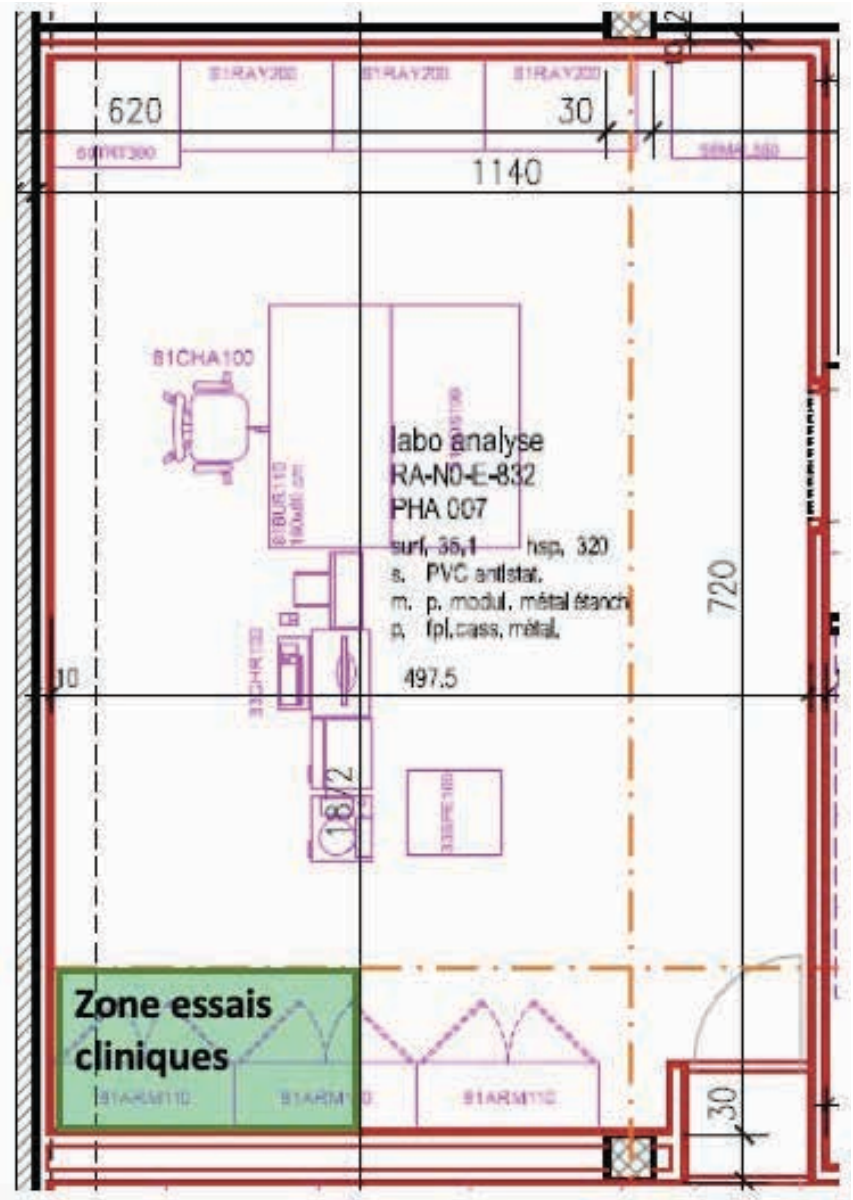
Justification si absence de l'un de ces documents :

Une réponse du pharmacien responsable vous parviendra par e-mail.

		Variables			Pharmacie (gestion possible du 100% des EC)				
					Scénario 1		Scénario 2		
		min	max	Unités	Pharmacien EC dédié	Préparateur fabrication	Chef de secteur	APH dédiée	Préparateur fabrication
Présentation de l'étude par le sponsor (visite de sélection)	**1**	60	60	min	X		X		
Lecture du protocole et évaluation de faisabilité	**6**	60	360	min	X		X		
Rédaction des fiches d'identifications et logs de comptabilité	**1,5**	60	90	min	X			X	
Mise en place des classeurs de suivi	**2**	30	60	min	X			X	
Formation de l'équipe pharmacie	**2**	15	30	min	X		X		
Rédaction référencement dans base de donnée médicament et logiciel de prescription	**8**	15	120	min	X		X		
Rédaction des protocoles de fabrication et étiquettes	**1**	60	60	min	X		X		
Nbre gestion stock (commande de médic/mat première spécifique aux études/reception)		1	40	n					
Gestion stock	**2**	15	30	min	X			X	
temps tot gestion de stock	**80**	15	1200	min	X			X	
nbre contrôle du stock (quantité, péremption…)		1	3	n					

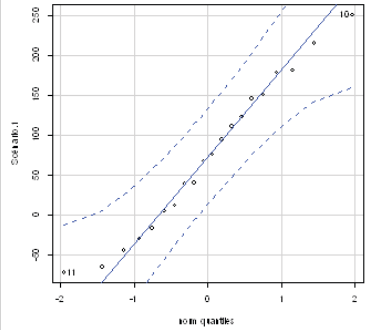
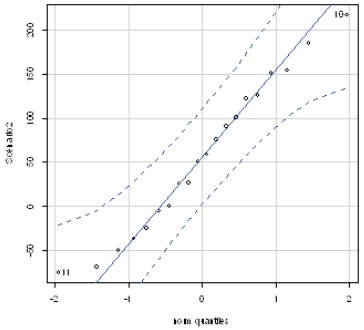
contrôle du stock (quantité, péremption…)	**1**	15	15	min	X			X	
tot contrôle du stock (quantité, péremption…)	**3**	15	45	min	X			X	
nbre de fab (nb de lots/ nb de poches de chimio p ex)		1	70	n					
Fabrication	**2,667**	45	120	min					
temps tot de fab (absorbé par la routine)	**70**	*45*	*3150*	*min*		X			X
Temps de libération pharmaceutique	**70**	*15*	*1050*	*min*	X		*X*		
nbre de IXRS (dispensation par patient)		0	46	n					
temps tot de IXRS	**690**	0	690	min	X		X		
nbre de dispensation		0	19	n					
Dispensation	**15**	0	15	min		X		X	
temps tot pour la dispensation	**285**	0	285	min	X			X	
Nbre de visites de sites (initiation, monitoring, clôture, audit)		3	6	n					
temps total visite (toutes)	**1,857**	420	780	min	X		X		
Nbre d'inclusion (patient)		1	15	n					
Horizon temporel (durée de l'étude)		6	36	mois					
Temps passé pour gestion d'une EC (min/max) en min		840	5010	min					
Temps en ETP passé pour gérer une étude clinique		0,008	0,047	ETP					

Annexe 9 Plan du local RA-N0-E-832

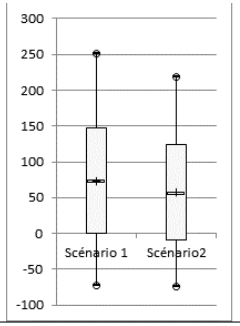


Annexe 10 Résultats détaillés de l'analyse statistique

Montant facturé = moyenne arithmétique de 4642CHF (GF : gain fixe)

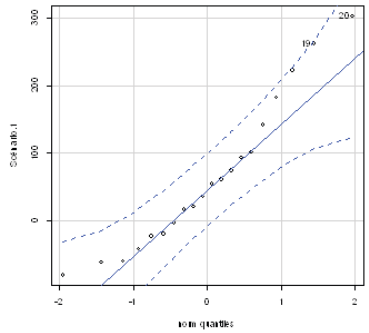
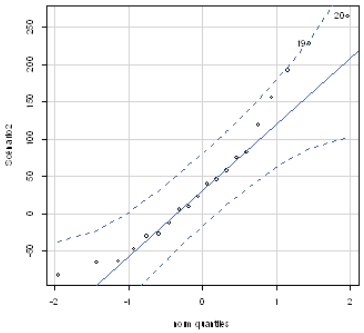
GF Scénario 1	GF Scénario 2
	
Shapiro-wilk	Shapiro-wilk
data: Scénario.1 W = 0.96845, p-value = 0.7219	data: Scénario2 W = 0.96865, p-value = 0.7261

NOM	Scénario 1	Scénario2
q1	-0.1003128	-9.53692589
min	-72.1392914	-74.8383974
moust. inf.	-72.1392914	-74.8383974
med	71.3645211	55.0313324
moy	73.1775835	56.6955842
moust. sup.	251.129581	218.186099
max	251.129581	218.186099
q3	147.029624	123.661308
nb atyp. inf.		
nb atyp. sup.		
effectif	20	20

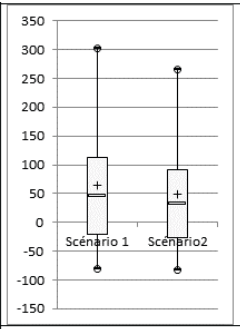


Ici, le test de t pairé nous dit que les deux scénarios sont statistiquement différents.	Paired t-test data: Scénario2 and Scénario.1 t = -8.1609, df = 19, p-value = 0.0000001245 alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0 95 percent confidence interval: -20.70911 -12.25489 sample estimates: mean of the differences -16.482

Montant facturé minimal = premier quartile Q1 = 2560 CHF (AMIN)

AMIN Scénario 1	AMIN Scénario 2
	
Shapiro-wilk	Shapiro-wilk
data: Scénario.1 W = 0.93282, p-value = 0.1749	data: Scénario2 W = 0.93282, p-value = 0.1749

NOM	Scénario 1	Scénario2
q1	-20.1600016	-27.6507051
min	-80.6356802	-82.4524685
moust. inf.	-80.6356802	-82.4524685
med	45.2323989	31.6064862
moy	64.123957	48.7256112
moust. sup.	303.171191	265.345089
max	303.171191	265.345089
q3	111.664875	91.8061719
nb atyp. inf.		
nb atyp. sup.		
effectif	20	20

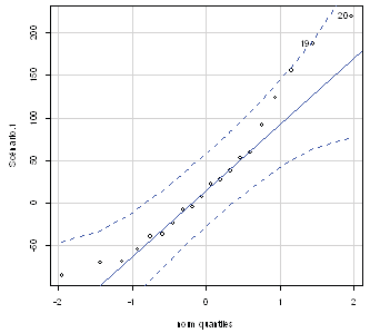
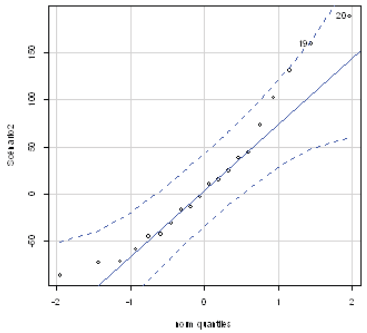


Ici, le test de t pairé nous dit que les deux scénarios sont statistiquement différents.

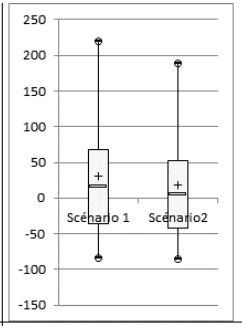
Paired t-test

data: Scénario.1 and Scénario2
t = 6.6504, df = 19, p-value = 0.00000232
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
10.55213 20.24456
sample estimates:
mean of the differences
15.39835

Montant facturé maximal = troisième quartile Q3 =5330 CHF (AMAX)

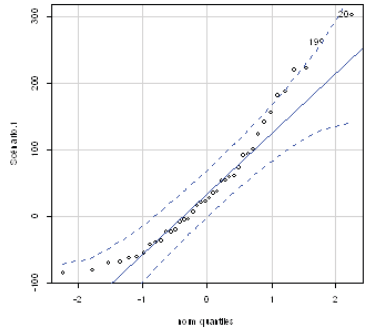
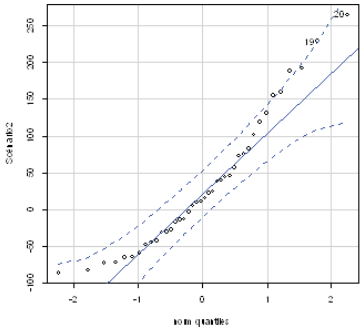
AMAX Scénario 1	AMAX Scénario 2
	
Shapiro-wilk	Shapiro-wilk
data: Scénario.1 W = 0.93282, p-value = 0.1749	data: Scénario2 W = 0.93282, p-value = 0.1749

NOM	Scénario 1	Scénario2
q1	-36.6501983	-42.7874375
min	-84.6351973	-86.1237177
moust. inf.	-84.6351973	-86.1237177
med	15.2360202	4.07211755
moy	30.2257056	17.6096235
moust. sup.	219.899994	188.908535
max	219.899994	188.908535
q3	67.9474966	51.6769807
nb atyp. inf.		
nb atyp. sup.		
effectif	20	20

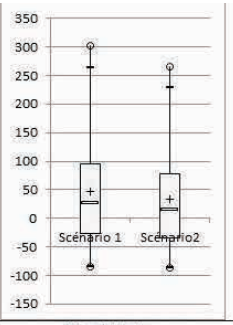


Ici, le test de t pairé nous dit que les deux scénarios sont statistiquement différents.	aired t-test data: Scénario.1 and Scénario2 t = 6.6504, df = 19, p-value = 0.00000232 alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0 95 percent confidence interval: 8.645512 16.586652 sample estimates: mean of the differences 12.61608

Montant facturé minimaux et maximaux = Q1 et Q3 (AMINMAX)

AMINMAX Scénario 1	AMINMAX Scénario 2
	
Shapiro-wilk	Shapiro-wilk
data: Scénario.1 W = 0.92942, p-value = 0.01542	data: Scénario2 W = 0.92937, p-value = 0.01536

NOM	Scénario 1	Scénario2
q1	-26.3869902	-33.5185145
min	-84.6351973	-86.1237177
moust. inf.	-84.6351973	-86.1237177
med	25.4392095	13.2868363
moy	47.1748313	33.1676173
moust. sup.	262.854072	228.81058
max	303.171191	265.345089
q3	95.6287977	77.2746224
nb atyp. inf.		
nb atyp. sup.	1	1
effectif	40	40



Ici, le test de t pairé nous dit que les deux scénarios sont statistiquement différents.

Paired t-test

data: Scénario.1 and Scénario2
t = 9.3754, df = 39, p-value = 1.539e-11
alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
95 percent confidence interval:
10.98522 17.02920
sample estimates:
mean of the differences
14.00721

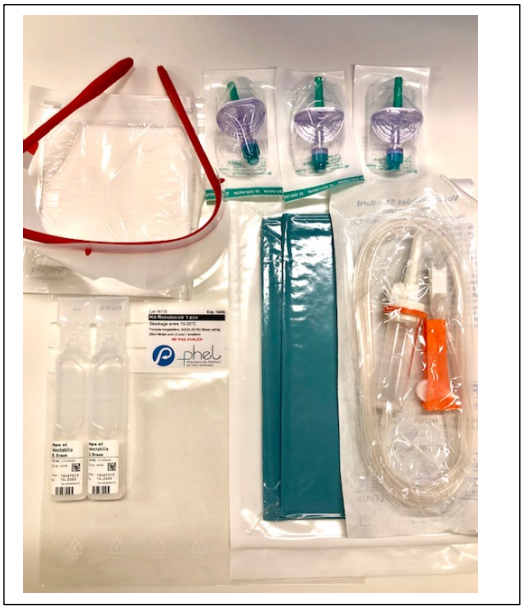
Annexe 11 Mode d'emploi d'utilisation du kit pour la reconstitution du remdesivir dans l'étude Solidarity

Mode d'emploi d'utilisation du kit pour la reconstitution du remdesivir dans l'étude Solidarity

Le remdesivir est un produit qui doit être préparé avec précaution. Il est préparé dans le service, en prenant les précautions de manipulation décrites dans ce document. Les femmes enceintes ou allaitantes ne sont pas autorisées à préparer ce produit.

Ce kit, pour une dose, comprend :

Dans le kit :



- 3 chemospike vert
  (1 spike par flacon + 1 spike pour injecter dans la poche)
  Chemospike = Remplace l'aiguille pour créer un système clos.
- 1 tubulure standard (sans filtre)
- 2 flacons (miniplasco) d'eau pour injectable (aqua ad inj.) 20ml
- 1 champ stérile
- 1 paire de lunettes
- 1 emballage de compresses stériles
- 1 mode d'emploi

À prendre en plus dans le service

- 1 ou 2 flacons de Remdesivir 100mg
- 1 poche de NaCl 0.9% entre 100mL et 500mL selon ordre médical
- 1 seringue de taille adéquate
- 1 paire de gants non stériles
- 1 masque

Mode d'emploi pour l'étude SOLIDARITY

Marche à suivre

- Se protéger : mettre le masque, les lunettes et des gants non stériles
- Mettre le champ stérile sur le plan de travail, préparer les compresses
- Sortir tous les produits du kit ainsi que le matériel supplémentaire (en dehors du kit) et les préparer pour l'utilisation

Reconstitution d'un flacon de Remdesivir

- Percuter le flacon de remdesivir à l'aide du spike
- Prélever 19ml d'eau stérile pour injection (EPPI) dans une seringue
- Fixer la seringue sur le spike du flacon de remdesivir
- Injecter lentement l'eau dans le flacon de remdesivir

- Agiter immédiatement le flacon pendant 30 secondes
- Laisser reposer 2 à 3 minutes le flacon

→ Chaque flacon reconstitué de solution de remdesivir pour perfusion contient un volume minimum de 20 mL de solution reconstituée. Une solution claire devrait en résulter.

Préparation de la perfusion :

- Fixer la tubulure sur le flex et PURGER la tubulure avec le NaCl 0.9%
- Clamper la tubulure

Dose de 200mg (DOSE INITIALE)

- Fixer un nouveau système de transfert (chemospike) sur la poche de NaCl 0.9%
- Retirer et jeter **40mL** de NaCl 0.9% de la poche de perfusion.
- Prélever **2 x 20 mL** de solution reconstituée de remdesivir
- Injecter lentement via le chemospike (ne pas retirer le chemospike de la poche une fois la poche terminée) ces 40mL dans une poche de perfusion entre 100mL et 500 mL de NaCl 0.9% (volume selon ordre médical).
- Retourner doucement la poche plusieurs fois pour bien mélanger la solution (ne pas secouer)

Dose de 100mg (DOSES SUIVANTES)

- Fixer un nouveau système de transfert (chemospike) sur la poche de NaCl 0.9%
- Retirer et jeter **20mL** de NaCl 0.9% de la poche de perfusion.
- Prélever **1 x 20 mL** de solution reconstituée de remdesivir
- Injecter lentement via le chemospike (ne pas retirer le chemospike de la poche une fois la poche terminée) ces 20mL dans une poche de perfusion entre 100mL et 500 mL de NaCl 0.9% (volume selon ordre médical).
- Retourner doucement la poche plusieurs fois pour bien mélanger la solution (ne pas secouer)

Stabilité de la perfusion : 4 heures à température ambiante (20-25°C) ou 24 heures à température réfrigérée (2-8°C).

Attention : Lorsque l'administration de la perfusion de remdesivir est terminée, **rincer la tubulure avec au moins 30 mL de NaCl 0.9%** afin d'assurer l'administration de la totalité de la dose.

Étiquetage

- Sur l'étiquette de préparation du remdesivir, indiquer la posologie (200mg ou 100mg) du remdesivir, l'identifiant du patient, la date et l'heure de préparation et le nom du préparateur.
- Coller l'étiquette complétée sur la poche de solution reconstituée de remdesivir.

Étiquette :

Clinical trial SOLIDARITY
Coordinating PI: Dr Oriol Manuel – CHUV – 1011 Lausanne
Sponsor: WHO

Remdesivir _____mg in NaCl 0.9% _____mL (100-500mL)
IV injection – 30 minutes to 2 hours

Patient n°:_____

Prepared (DD/MM/YY): ____/____/____ Time: ____ : ____

By (name in block letters): _____

Storage after reconstitution: 4h at room temperature (20-25°C) or 24h at refrigerated temperature (2-8°C)

For clinical trial use only

Annexe 12 Procès-verbal de la séance du groupe de travail de la GSASA des essais cliniques (2021)

Schweizerischer Verein der Amts- und Spitalapotheker
Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux
Associazione svizzera dei farmacisti dell'amministrazione e degli ospedali
Swiss Association of Public Health Administration and Hospital Pharmacists

Treffen GSASA Arbeitsgruppe Klinische Versuche

Datum: Dienstag 12. Januar 2021
Zeit: 15:15 – 17:15 Uhr
Ort: Virtuell über Zoom
Protokoll: Isabelle Sommer

Co-Leitung: Isabelle Sommer (CHUV), Sarah M'Rabet (HFR)
Teilnehmer: Isabelle Sommer (CHUV), Sarah M'Rabet (HFR), Jenny Petersen (KAZ), Anne Henn (USB), Katrin Oppel (KSGR), Rea Signorell (KISPI), Simone Hornstein (KSSG), Kathrin Hänggi (Insel), Sarah Wellnitz (PHEL, Rennaz)
Entschuldigt: Karen Bärtschi (KSA)

Organisation der Arbeitsgruppe: Mitglieder, Leitung

- Vorstellung neuer Mitglieder:
  - Rea Signorell (KISPI)
  - Kathrin Hänggi (Insel)
  - Sarah Wellnitz (PHEL, Rennaz)
- Änderungen in der AG:
  - Rea Signorell (KISPI) wird im Frühjahr in Mutterschutz gehen und wird dann von Sarah Mächler vertreten
  - Isabelle Sommer wird im Sommer in Mutterschutz gehen ohne Vertretung in der AG, Sarah M'Rabet übernimmt solange die alleinige Leitung der AG

Organisation der Treffen: Intervall, Traktanden, Protokoll, Ziele
Ziele: Erfahrungen austauschen, Gegenseitiges profitieren, Empfehlungen aussprechen.
Intervall: 1x jährlich (virtuell/Besuch einer Apotheke), Zeit ca. 15-17 Uhr.
Terminfindung/Traktanden/Protokoll: Wie bisher, Doodle ein paar Monate im Voraus.

Behandelte Themen der Sitzung: Traktanden

- Besprechung der SOP zur Handhabung und Etikettierung von N-IMP
- SOP Empfehlungen zu Herstellung /Transport von Klinischen Prüfmustern
- SOP Empfehlungen und Hilfestellungen in Bezug auf Randomisierungssysteme
- Erfahrungsaustausch über COVID-Studien
- Offene Diskussion über Anzahl/Kategorien von Studien pro Apotheker
- Abrechnung von Studienleistungen – Wer, Wie, Wann, Wie häufig?

- Besprechung der SOP zur Handhabung und Etikettierung von N-IMP
  - Anne (USB): Vorgesehen für 2021

- SOP Empfehlungen zu Herstellung /Transport von Klinischen Prüfmustern
  - Anfrage von I. Constantin (Leitung AG Herstellung): Jenny (KAZ), Anne (USB), Kathrin (Insel), Isabelle (CHUV) werden sich darum kümmern
  - Brainstorming Herstellung:
    - Verblindung

        - Herstellung von verblindeter Studienmedikation an anderen Tagen
        - Etikettierung anhand der Randomisierungsliste im 4-Augen-Prinzip
    - Brainstorming Transport:
        - Isabelle (CHUV): WorldCourier für Lieferung (GDP, GCP),
        - Kathrin (Insel): Post für Lieferung bei RT aber sie übernimmt keinerlei Garantie oder Haftung, ansonsten mit Einweg-Loggern, Kühltransport oder ins Ausland mit TNT oder Marken
        - Anne (USB): Marken auch nach Übersee, sonst Citytrans oder Post, aktuell auf der Suche nach Transportboxen (RT) für das Schicken mit der Post

- SOP Empfehlungen und Hilfestellungen in Bezug auf Randomisierungssysteme
    - Anfrage von I. Constantin (Leitung AG Herstellung): Leider keine Erfahrung also schwierig eine Empfehlung auszusprechen

- Erfahrungsaustausch über COVID-Studien
    - Anne (USB): schwierig, hau-ruck, Apotheker informiert in letzter Instanz, Herstellung häufig auf Station um 24/7 zu gewährleisten, wenige Studien (EAP Remdesivir, Solidarity, CanCovDia, IICT, Protect)
    - Sarah (HFR): nur Solidarity,
    - Simone (KSSG): nur Protect, Organisation ok
    - Katrin (KSGR): Solidarity, Organisation ok
    - Kathrin (Insel): CoronAct, auch während dem Notdienst
    - Keinerlei Impfstudien in Schweizer Zentren

- Offene Diskussion über Anzahl/Kategorien von Studien pro Apotheker
    - Sarah (Rennaz): nach ihrer Studienarbeit stehen durchschnittlich 3% Apotheker pro Studie zur Verfügung
    - Rea (KISPI):
    - Katrin (KSGR): 10% für ca. 25 Studien (onkologisch; SAKK und Firmen), nur Verwaltung und Dokumentation von iv-Medis, oral alles in der Onkologie (ausser Empfang von Studienware)
    - Anne (USB):
    - Kathrin (Insel): 2x 40%, viele Sponsor-Studien, Pädiatrie, zu wenig Ressourcen
    - Simone (KSSG): ca 40%
    - Isabelle (CHUV): 2x 80% + 60% Apotheker + theoretisch 70% PTA, sehr viele onkol. Sponsor-Studien, immer mehr Pädiatrie, einige IICT,
    - → Generelle Meinung: zu wenig Ressourcen oder vielleicht zum jetzigen Zeitpunkt gerade genug, keine grosse Kapazität für weitere Studien

- Abrechnung von Studienleistungen – Wer, Wie, Wann, Wie häufig?
    - Keiner hat ein automatisches Abrechnungs-System
    - Abrechnungen werden händisch vorbereitet → sehr zeitintensiv
    - Teilweise wird stundenweise abgerechnet (USB, Insel, HFR,) aber auch mit Festbeträgen (CHUV, KSSG) → unter anderem abhängig vom Kostenpunkt
    - 2-4 mal pro Jahr
    - Sarah (HFR) berichtet, dass die von unserer AG empfohlenen Stundensätze aufgrund des Newsletters akzeptiert werden

- Sonstige Fragen:
    - Rea (KISPI): Tarife für Apotheker, Herstellung, etc. → Katrin (KSGR) schickt den Newsletter von 2018 an die AG (erledigt am 12.01.2021)

Pendenzen:

Thema	**Wer**	**Wann**
Besprechung der SOP zur Handhabung und Etikettierung von N-IMP	Anne (USB)	2021
SOP Empfehlungen zu Herstellung /Transport von Klinischen Prüfmustern	Isabelle (CHUV)	2021

GSASA, Schweizerischer Verein
der Amts- und Spitalapotheker
Geschäftsstelle/Siège
CH-3000 Bern
114.515.044

Phone +41 (0) 848 04 7272
gsasa@gsasa.ch
www.gsasa.ch
MWST/TVA No CHE-