

SANTÉ

ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES
ET DE LA SANTÉ

Direction générale de l'offre de soins

Sous-direction du pilotage de la performance
des acteurs de l'offre de soins

Bureau innovation et recherche clinique (PF4)

Instruction DGOS/PF4 n° 2014-195 du 17 juin 2014 relative à la mise en place d'un contrat unique pour les recherches biomédicales à promotion industrielle dans les établissements de santé publics

NOR : AFSH1414226C

Validée par le CNP le 30 avril 2014. – Visa CNP 2014-79.

Catégorie: mesures d'organisation des services retenues par le ministre pour la mise en œuvre des dispositions dont il s'agit.

Résumé: la mesure 19 du contrat stratégique de filière Industries et technologies de santé du 5 juillet 2013 prévoit de « simplifier et accélérer la mise en place des recherches biomédicales à promotion industrielle dans les établissements de santé en mettant en place un contrat unique intégrant les honoraires investigateurs et d'augmenter le nombre d'essais cliniques proposés à la France ». Il s'agit d'une mesure de simplification administrative qui doit conduire à la réduction des délais de mise en œuvre des essais cliniques industriels au sein des établissements de santé, et ainsi redonner de la compétitivité à la France pour la R&D des industries de santé. Cette mesure doit renforcer l'attractivité française et l'excellence de sa recherche médicale.

Mots clés: recherche biomédicale – recherche industrielle – recherche clinique – produit de santé – surcoûts – contrat unique – promoteur industriel – investigateur hospitalier – convention.

Annexes:

- Annexe I. – Convention type «établissement coordonnateur».
- Annexe II. – Convention type «établissement associé».
- Annexe III. – Modalités de calcul des surcoûts.
- Annexe IV. – Modèle de grille de surcoûts.
- Annexe V. – Typologie des recherches.
- Annexe VI. – Description des forfaits administratifs et logistiques.
- Annexe VII. – Tâches d'investigation.
- Annexe VIII. – Surcoûts de pharmacie.

*La ministre des affaires sociales et de la santé à Mesdames
et Messieurs les directeurs généraux des agences régionales de santé.*

La recherche industrielle participe au progrès médical, à la formation des investigateurs¹ et à l'accès précoce, pour les patients, aux nouvelles technologies de santé.

Le développement des produits de santé passe par des étapes de validation clinique entrant dans le cadre législatif des recherches biomédicales définies à l'article L1121-1 du code de la santé publique.

¹ Investigateur tel que défini par l'article L.1121-1 du CSP.

Lorsque ces recherches se déroulent en établissement de santé, elles utilisent les compétences et les moyens hospitaliers pour leur mise en œuvre et leur réalisation. Ces recherches génèrent alors des surcoûts pour l'établissement de santé, qui les facture, en tant que prestation de service, à l'industriel promoteur² de la recherche.

Les délais de mise en place de ces recherches sont un élément de compétitivité dans un contexte où elles sont généralement multicentriques et internationales. Réduire la durée de signature des conventions³ qui lient l'industriel promoteur de la recherche aux différentes parties prenantes hospitalières réalisant l'investigation constitue donc un levier d'attractivité.

C'est sur la base de ce constat que le contrat stratégique de filière Industries et technologies de santé, signé le 5 juillet 2013 par le Gouvernement et les organisations professionnelles représentant les industries de santé, propose *via* sa mesure 19 de mettre en place un contrat unique pour les recherches biomédicales à promotion industrielle en établissement de santé. Ce contrat doit être à la fois unique en ce qu'il associe le promoteur industriel, l'établissement de santé et l'investigateur pour un même lieu de recherche (centre d'inclusion), mais également parce qu'il a vocation à être utilisé à l'identique par tous les établissements de santé souhaitant participer à la recherche.

Cette mesure de simplification administrative a été jugée prioritaire.

La présente circulaire permet la mise en œuvre de la mesure dans les établissements publics de santé, à la fois par l'utilisation systématique d'un modèle de convention, réduisant le nombre de clauses à négocier, et par l'application d'une modalité prédéfinie pour établir la liste et le montant des surcoûts générés par la recherche.

Une incitation financière pour chaque inclusion et/ou pour l'atteinte des objectifs finaux en termes de nombre d'inclusions peut également être mise en place par l'entreprise promoteur de la recherche. Cette incitation optionnelle n'est pas proportionnelle aux surcoûts. Elle ne compense pas des dépenses réalisées par l'établissement de santé lors de la prestation. Son aspect incitatif a vocation à permettre un usage au niveau du pôle de l'investigateur référent. Elle peut être soit affectée au sein de l'établissement de santé sur un compte de tiers en tant que recette affectée, soit reversée à une fondation hospitalière⁴, soit reversée à un groupement de coopération sanitaire⁵ ou un groupement d'intérêt économique dont l'établissement de santé serait membre.

Modèles de convention type

Les modèles de convention figurant en annexes I et II sont à utiliser par les établissements publics de santé pour l'intégralité des centres d'inclusions qu'ils hébergent.

La convention princeps est établie entre l'entreprise promoteur de la recherche et le premier établissement public de santé dans lequel la recherche se déroulera. Cet établissement de santé, nommé « établissement coordonnateur », est celui dans lequel exerce l'investigateur référent choisi par l'entreprise pour coordonner la recherche en établissement public de santé. Le modèle de convention à utiliser est celui figurant à l'annexe I.

Cette convention princeps doit être utilisée dupliquée à l'identique par les établissements publics de santé, participant à la recherche au titre de centre associé. Ces établissements de santé seront dénommés « établissements associés ». Le modèle de convention à utiliser pour dupliquer la convention est celui figurant au sein de l'annexe II.

Modalités de calcul des surcoûts

Les modalités de calcul des surcoûts, pour les établissements de santé publics participant à la recherche, sont détaillées en annexe III.

L'établissement coordonnateur établit en lien avec l'investigateur référent, désigné par l'entreprise promoteur de la recherche, les surcoûts qui s'imposeront à tous les établissements associés.

Les surcoûts sont de trois natures différentes, les actes en plus de ceux nécessaires à la prise en charge courante, les tâches d'investigation liées à la mise en œuvre du protocole et les forfaits administratifs et logistiques. Les tâches liées à l'investigation incluent le temps médical nécessaire à la réalisation de la recherche qui est valorisé dans ce cadre.

L'ensemble des surcoûts liés à la recherche est à lister et valoriser dans le modèle de grille qui figure en annexe IV.

² Promoteur tel que défini par l'article L.1121-1 du CSP.

³ Convention notamment prévue par l'article R.1121-4 du CSP.

⁴ Définie à l'article L.6141-7-3 du CSP.

⁵ Défini aux articles L.6133-1 à 8 du CSP.

La proposition de la liste des actes en plus de la prise en charge courante du patient est adressée par l'entreprise promoteur à l'établissement coordonnateur et à l'investigateur référent. Ces actes, qui feront l'objet d'un surcoût facturé, sont ceux ne figurant pas dans les recommandations des bonnes pratiques courantes validées par la HAS, pour la prise en charge concernée, quand elles existent. L'entreprise promoteur doit fournir les références de ces recommandations les plus récentes.

Pour le calcul des surcoûts liés à ces actes, deux modalités de calcul peuvent exister :

1. Pour tous les actes nomenclaturés, la valorisation est faite sur la base des tarifs opposables de l'assurance maladie. Le code de l'acte et son libellé complet sont mentionnés dans la grille, la valorisation de l'acte est associée au numéro de version de la nomenclature utilisée, la valorisation de l'acte reste la même jusqu'à la facturation de la recherche.
2. Pour les actes non nomenclaturés ou qui ne sont pas réalisés selon les standards de la pratique courante pour les besoins de la recherche, l'établissement de santé coordonnateur appuiera son chiffrage sur la base d'une comptabilité analytique simplifiée prenant en compte les principales dépenses (personnel médical, personnel non médical et consommables).

Ces actes facturés en surcoûts à l'entreprise promoteur de la recherche ne peuvent pas être facturés également à l'assurance maladie.

Les établissements de santé supportent également des tâches complémentaires d'investigation (formation des personnels d'investigation au protocole, ouverture des centres, etc.) et des forfaits administratifs et logistiques (temps administratif, coûts d'hébergement, etc.).

Afin d'homogénéiser les pratiques et de réduire les délais d'élaboration des surcoûts, les tâches et les forfaits sont décrits et valorisés dans les annexes VI, VII et VIII en fonction de la typologie de la recherche définie à l'annexe V.

La grille de surcoût et sa valorisation s'appliquent à l'identique pour tous les établissements publics de santé participant à la même recherche à due proportion des prestations réalisées.

Modalités d'application

1. Élaboration de la grille des surcoûts pour l'établissement coordonnateur

L'entreprise promoteur de la recherche adresse un courrier de demande de mise en place de la recherche à l'établissement de santé. Ce courrier est adressé en recommandé avec accusé de réception. Il est accompagné :

- du protocole ;
- du résumé en français ;
- de la note d'information au patient en français ;
- du mandat de délégation de l'entreprise promoteur de la recherche à la CRO si la CRO assure la gestion financière et/ou la signature de la convention (le cas échéant) ;
- de l'attestation d'assurance ou de sa demande ;
- de l'avis favorable du CPP ou de la demande d'avis au CPP ;
- de l'autorisation de l'ANSM ou de la demande d'autorisation ;
- du manuel du laboratoire centralisé (le cas échéant) ;
- de la liste des actes en plus de la prise en charge courante du patient, dans le cadre du protocole, en référence aux recommandations des bonnes pratiques cliniques validées par la HAS, pour la prise en charge concernée, quand elles existent (avec les références de ces recommandations) ;
- de la proposition d'un projet de convention (conforme à l'annexe I) ;
- de la proposition d'une grille de surcoût.

L'établissement de santé déclare le dossier recevable auprès de l'entreprise promoteur dans un délai de 5 jours à compter de la date de l'accusé de réception du courrier.

L'établissement de santé dispose de 15 jours à partir de la déclaration de recevabilité pour revoir avec l'investigateur référent le projet de convention et le projet de grille de surcoûts et adresser à l'entreprise ses questions et contre-propositions.

Durant la négociation qui en découle, le temps total d'instruction de l'établissement de santé (délai entre la réception des propositions de l'entreprise promoteur et les réponses) ne peut excéder 20 jours. Les temps d'instruction par l'entreprise promoteur sont décomptés.

Une fois que l'établissement de santé coordonnateur et l'entreprise promoteur se sont mis d'accord sur la grille de surcoûts qui sera appliquée, la convention et la grille de surcoûts doivent être signées par l'établissement de santé et transmises à l'entreprise promoteur dans un délai de 5 jours.

La durée entre le début de la procédure avec l'établissement de santé coordonnateur et la date de signature de la convention devra être contenue dans un délai optimal de 45 jours d'instruction.

2. Mise en place de la recherche dans les établissements de santé associés

L'entreprise promoteur de la recherche adresse un courrier de demande de mise en place de la recherche à l'établissement de santé associé. Ce courrier est adressé en recommandé avec accusé de réception. Il est accompagné :

- du protocole ;
- du résumé en français ;
- de la note d'information au patient en français ;
- du mandat de délégation de l'entreprise promoteur de la recherche à la CRO si la CRO assure la gestion financière et/ou la signature de la convention (le cas échéant) ;
- de l'attestation d'assurance ou de sa demande ;
- de l'avis favorable du CPP ou de la demande d'avis au CPP ;
- de l'autorisation ANSM, ou de la demande d'autorisation ;
- du manuel du laboratoire centralisé (le cas échéant) ;
- de la proposition d'une convention (conforme à l'annexe II) ;
- de la grille de surcoût validée et signée par l'établissement de santé coordonnateur. Cette grille sera identique pour l'ensemble des établissements publics de santé associés à la recherche à due proportion des prestations réalisées.

L'établissement de santé associé déclare le dossier recevable et valide les documents auprès de l'entreprise promoteur dans un délai de 5 jours à compter de la date de l'accusé de réception. La convention signée sera transmise à l'entreprise promoteur dans un délai de 10 jours à partir de la réception et de la validation des documents.

La durée entre le début de la procédure avec l'établissement de santé associé et la date de signature de la convention devra être contenue dans un délai optimal de 15 jours d'instruction.

Suivi de la mesure

L'effet de levier recherché *via* le contrat unique concerne l'accélération de la mise en place des recherches industrielles en établissement de santé par le raccourcissement des délais de signature des conventions. La cible est que le délai d'instruction des établissements de santé n'excède pas, entre la réception du dossier complet et la signature de la convention, 45 jours pour l'établissement de santé coordonnateur et 15 jours pour chaque établissement de santé associé. Ce délai n'inclut que le temps d'instruction hospitalier, les périodes d'instruction du promoteur industriel n'étant pas comptabilisées.

Afin de suivre l'impact de la mesure, des indicateurs seront déployés pour mesurer les délais de contractualisation, l'excellence des établissements et leur contribution à l'attractivité de la France en matière de recherche biomédicale promue par l'industrie. Ces indicateurs seront renseignés annuellement par les établissements de santé.

Sera comptabilisé, par établissement de santé, le nombre de conventions signées en tant qu'établissement de santé coordonnateur ou établissement de santé associé. Le nombre de patients inclus sera également comptabilisé. Ces indicateurs quantitatifs seront modulés par des indicateurs qualitatifs portant sur les délais de signature des conventions, les délais d'ouverture des centres d'inclusion et le nombre d'inclusions réellement exploitables.

Par exemple, un indicateur portera sur le délai de signature de la convention :

- pour chaque recherche industrielle, l'établissement de santé devra déclarer le délai entre l'accusé de réception du dossier complet reçu de l'entreprise et la signature de la convention.

(Pour rappel : il n'est pas nécessaire d'attendre l'obtention de l'autorisation et l'avis des autorités compétentes pour que les partenaires signent la convention, même si l'obtention de ces éléments est indispensable avant le démarrage de la recherche).

Par exemple, un indicateur portera sur le délai d'ouverture du centre :

- pour chaque centre d'inclusion, l'établissement de santé devra déclarer le délai entre la signature de la convention et la date d'ouverture administrative du centre d'inclusion.

Par exemple, un indicateur portera sur le nombre de patients :

- pour chaque centre d'inclusion, l'établissement de santé devra déclarer le nombre de patients inclus dans l'année et le nombre de patients attendus (tels qu'indiqués dans la convention).

Par exemple, un indicateur pourra porter sur le nombre d'inclusions réellement exploitables par le promoteur lors du traitement des données :

Ces indicateurs seront pris en compte chaque année pour la répartition de crédits spécifiques au titre de la part modulable des missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation⁶ au sein d'un item dédié à la performance des établissements de santé dans la recherche à promotion industrielle. Cette dotation sera répartie au prorata de la combinaison des indicateurs produits par les établissements de santé utilisant le contrat unique. Seuls les établissements de santé, ou groupements de coopération sanitaire, qui utiliseront exclusivement le contrat unique introduit à travers la présente circulaire pour les recherches promues par l'industrie seront éligibles à cette dotation.

Dès 2014, un montant de 13,4 millions d'euros sera délégué nationalement au titre de cette mesure. Ces crédits constituent une mesure nouvelle qui a vocation à soutenir et inciter les établissements de santé qui s'impliquent dans la recherche biomédicale industrielle.

La DGOS précisera ultérieurement les indicateurs et indiquera leurs modalités de prise en compte et de recueil.

L'évolution du dispositif

Afin de revoir et d'améliorer le modèle de convention unique et les modèles de grilles de surcoûts, les fédérations et conférences hospitalières et les organisations professionnelles représentant les industries de santé se réuniront une fois par an sous l'égide de la DGOS.

Mise à disposition des documents types

Les documents types sont disponibles en version électronique sur le site Internet du ministère chargé de la santé : <http://www.sante.gouv.fr/innovation-recherche-clinique.html> (onglet « contrat unique »).

Pour la ministre et par délégation :
Le directeur général de l'offre de soins,
J. DEBEAUPUIS

⁶ Arrêté pris pour l'application de l'article D.162-8 du code de la sécurité sociale.

ANNEXE I

CONVENTION TYPE « ÉTABLISSEMENT COORDONNATEUR »

**Convention établissement de santé/entreprise relative au protocole de recherche biomédicale
n° «N_CONVENTION»/«année» – Version établissement coordonnateur**

Entre les soussignés :

L'établissement de santé, inscrit au FINESS sous le numéro, dont le code SIRET est, et dont le siège est Cedex, représenté par son directeur (général),, et ci-après désigné «l'établissement de santé coordonnateur»,

L'investigateur NOM, STATUT dans le service/pôle (préciser la structure d'organisation interne de rattachement) de l'établissement de santé, inscrit sous le numéro au tableau de l'ordre des médecins de et dont le numéro RPPS est, intervenant en qualité d'investigateur ci-après dénommé «l'investigateur référent»,

D'une part,

Et

L'entreprise (forme juridique du contractant)....., inscrite au registre du commerce et des sociétés de sous le numéro.....,

dont le siège est, représentée par son (fonction du représentant légal), M. (nom du représentant légal), dûment habilité à l'effet de la présente convention, et ci-après désignée «l'entreprise»,

Optionnel: Pour visa l'entreprise, dont le siège est, représentée par son (fonction du représentant légal, M. (nom du représentant légal), et ci-après désignée «la CRO» (Contract research organisation), mandatée pour [signer et/ou exécuter] au nom et pour le compte de l'entreprise la présente convention.

L'établissement de santé coordonnateur, l'investigateur référent, l'entreprise et la CRO sont ci-après désignés individuellement ou collectivement «la partie» ou «les parties».

Vu :

Les dispositions du code de la santé publique, et notamment les articles L. 1121-1 et suivants et R. 1121-1 et suivants, ainsi que l'article L. 4113-6;

La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée;

Les règles de bonnes pratiques en vigueur;

Le code de déontologie médicale;

Les agréments, autorisations et attestations nécessaires à la réalisation de la recherche biomédicale;

Étant préalablement exposé que :

L'entreprise a pris l'initiative de réaliser la recherche biomédicale régie par le protocole intitulé et référencé comme suit:, ci-après dénommée «la recherche». Le protocole et ses avenants font partie intégrante de la présente convention et sont ci-après dénommés «le protocole».

La recherche :

sera mise en œuvre dans l'établissement de santé signataire de la présente convention,

– [si l'autorisation est en cours d'obtention] a été déposée pour demande d'autorisation auprès de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) et le numéro sera fourni par l'entreprise à l'établissement de santé préalablement à l'ouverture des centres;

– [si l'autorisation est obtenue] a été enregistrée sous le numéro et autorisée en date du par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM);

- [si l'avis est en cours d'obtention] a été soumise au comité de protection des personnes de (indiquer la région) et l'avis sera fourni par l'entreprise à l'établissement de santé préalablement à l'ouverture des centres;
- [si l'avis est obtenu] a été soumise au comité de protection des personnes de (indiquer la région), en ayant reçu un avis favorable en date du
- est d'une durée approximative de mois, à compter du (date prévue de démarrage de la recherche déclarée à l'ANSM);
- est couverte par un contrat d'assurance de la compagnie, police n°
- porte sur un recrutement prévisionnel de [indiquer le nombre de patients] patients au sein des centres de l'établissement de santé signataire.

Étant précisé que l'établissement de santé coordonnateur et l'investigateur référent signataires de la présente convention possèdent la connaissance, l'expérience, la disponibilité et la possibilité matérielle pour assurer la conduite de recherches médicales pour la recherche référencée ci-dessus, sont susceptibles d'accéder au nombre requis de patients répondant aux critères d'inclusion/d'exclusion du protocole dans le temps imparti, et que l'établissement de santé coordonnateur est disposé à conduire la recherche dans ses locaux;

Étant précisé que l'investigateur référent n'ayant pas fait l'objet, à la connaissance de l'établissement de santé coordonnateur, d'une interdiction d'exercer est désigné pour agir en qualité d'investigateur référent de la recherche et qu'il se dispose à diriger et surveiller sa réalisation,

Il est convenu ce qui suit:

Article 1^{er}

Objet

La présente convention a pour objet de déterminer les prestations assurées par l'établissement de santé coordonnateur au profit de l'entreprise, dans le cadre de la recherche, les conditions dans lesquelles elles sont réalisées et les frais supplémentaires qu'elles occasionnent ci-après dénommés « surcoûts ».

L'entreprise ne conclura aucune convention séparée avec l'investigateur référent pour la réalisation des prestations déjà objet de la présente convention. La présente convention ne couvre pas les activités de prestation intellectuelle en tant que consultant, sans lien avec la réalisation de la recherche, qui peuvent être réalisées par l'investigateur référent au profit de l'entreprise.

Les prestations recouvrent:

- la mise à disposition par l'établissement de santé coordonnateur de moyens humains, matériels et techniques;
- la réalisation de prestations de services nécessaires à la conduite de la recherche en matière d'investigation clinique dans le cadre de la relation de travail qui lie l'investigateur référent à l'établissement de santé coordonnateur, étant précisé qu'il n'existe dans ce cadre aucun lien de subordination entre l'entreprise et l'investigateur référent;
- la réalisation de prestations d'investigation clinique confiée à l'investigateur à titre personnel.

[Dans le cadre de la recherche, l'entreprise a délégué à la CRO mentionnée ci-dessus l'exécution d'une partie des prestations nécessaires à la réalisation de la recherche. (Optionnel/À rajouter en tant que de besoin en précisant les prestations pour lesquelles la CRO est mandatée).]

Toute modification de la présente convention devra se faire par avenant signé par les parties à l'exception des modifications apportées à l'annexe mentionnée à l'article 3 qui peuvent être faites par tout moyen jugé utile par les parties.

Article 2

Définitions

Au sens de la présente convention :

Les surcoûts sont:

- les coûts des actes nécessaires réalisés dans le cadre de la recherche en plus de ceux cités dans les recommandations des bonnes pratiques cliniques validées par la Haute Autorité de santé pour la prise en charge concernée, quand elles existent, et qui ne peuvent faire l'objet d'une facturation à l'assurance maladie ou au patient;
- les tâches d'investigation nécessaires à la mise en place et au démarrage de la recherche;
- les forfaits administratifs et logistiques liés à la recherche.

Établissement coordonnateur : établissement public de santé qui établit la convention version établissement coordonnateur et qui s'engage, en concertation avec l'investigateur référent, à :

- valider la liste des surcoûts proposés par l'entreprise, ou à émettre des contre-propositions ;
- réaliser le chiffrage des surcoûts de la recherche.

Cette liste et son chiffrage seront identiques pour l'ensemble des établissements publics de santé associés à la recherche à due proportion des prestations réalisées.

Établissement associé : établissement public de santé participant à la recherche par l'inclusion de patients et la mise à disposition d'un ou plusieurs investigateurs ou autres personnels de recherche, *via* des centres associés.

Investigateur coordonnateur : l'investigateur désigné comme tel par le promoteur conformément à l'article L. 1121-1 du CSP.

Investigateur référent : l'investigateur choisi par l'entreprise promoteur de la recherche, au sein de l'établissement de santé coordonnateur, afin de mettre en place la recherche. Lorsque l'investigateur coordonnateur choisi par l'entreprise exerce dans un établissement public de santé, cet investigateur coordonnateur est également l'investigateur référent.

Article 3

Contacts des parties/correspondance

Les contacts au sein de l'établissement de santé et de l'entreprise pour toute question concernant la recherche sont mentionnés en annexe 1.

Tous courriers, envois ou notifications quelconques résultant de l'application de la présente convention seront adressés à l'attention des contacts administratifs et scientifiques de chacune des Parties, aux coordonnées indiquées en annexe 1.

Article 4

Engagements de l'établissement de santé coordonnateur et de l'investigateur référent

L'établissement de santé coordonnateur et l'investigateur référent s'engagent à respecter l'ensemble des dispositions législatives et réglementaires applicables sur le territoire français.

L'établissement de santé coordonnateur et l'investigateur référent veillent au respect, par l'ensemble du personnel de la recherche qui est sous leur direction et contrôle, des dispositions prévues par la présente convention.

L'établissement de santé coordonnateur s'engage, en lien avec l'investigateur référent, à valider la liste des actes en surcoûts proposés par l'entreprise, ou à émettre des contre-propositions, et à réaliser le chiffrage des surcoûts de la recherche.

L'établissement de santé coordonnateur s'engage à veiller à la bonne organisation et exécution des prestations, objet de la présente convention, y compris le bon déroulement de la recherche conduite sous la responsabilité de son investigateur.

L'établissement de santé coordonnateur garantit l'entreprise contre les dommages encourus (y compris du fait d'incendies ou de dégâts des eaux) par les patients et les personnels participant à la recherche, ainsi que par les médicaments, produits, matériels et équipements mentionnés à l'article 5, dans les locaux mis à disposition pour la conduite de la recherche, du fait de son activité ou équipements ou du fait de son personnel.

L'investigateur référent est chargé du bon déroulement de la recherche. À ce titre, il veille, pour le compte de l'établissement de santé coordonnateur, notamment :

- à réaliser la recherche de façon indépendante et attentive, conformément au protocole de la recherche ;
- à ce que toutes les conditions requises pour réaliser la recherche soient réunies (expérience en matière de recherche clinique suffisante, appréciation des risques pour les patients ou volontaires sains qui participeront à la recherche) ;
- à s'assurer que les patients ou volontaires sains qui participent à la recherche peuvent y participer au regard des dispositions de l'article L. 1121-16 du code de la santé publique et que les périodes d'abstention thérapeutique éventuelles, précisées dans le protocole de la recherche, sont respectées ;
- à informer de manière éclairée les patients ou volontaires sains sur les buts, méthodes, bénéfices attendus et risques potentiels de la recherche, ainsi que sur les gênes que celle-ci

pourrait leur occasionner, et s'assurer qu'ils ne participeront à la recherche qu'après avoir signé le formulaire de consentement éclairé approuvé par le comité de protection des personnes et annexé au protocole;

- à informer les patients qu'ils ont la possibilité de s'abstenir de participer à la recherche et qu'ils sont libres de se retirer à tout moment de celle-ci, sans qu'ils soient ensuite désavantagés au niveau des soins médicaux qui leur seront dispensés;
- à respecter les procédures de déclaration des effets et événements indésirables figurant dans le protocole et/ou en annexe de la présente convention en prévenant systématiquement en cas d'évènement indésirable grave le responsable de la vigilance identifié de l'entreprise;
- à garantir le caractère exact et complet des données qu'il est chargé de collecter et de leur report immédiat dans les cahiers d'observation conformément au protocole. Toutes les données prévues au protocole resteront à la disposition de l'entreprise, pour lui permettre de les collecter et les saisir en continu dans sa propre base de données. Après la dernière visite du dernier patient ou volontaire sain, toutes les nouvelles données seront immédiatement transmises à l'entreprise. Elles seront conservées par l'établissement de santé coordonnateur dans le dossier médical des patients concernés afin de permettre la continuité de leur prise en charge médicale;
- à conserver une copie de tous les cahiers d'observation et de la documentation liée à la recherche pendant le délai réglementaire après la fin de la recherche;
- à mettre à la disposition de l'entreprise ou de toute autorité compétente l'ensemble des données de la recherche, et ce dans un délai adéquat, que la demande soit formulée pendant la conduite de la recherche ou après son achèvement;
- au bon usage du matériel et des produits utilisés dans le cadre de la recherche;
- à la restitution à l'entreprise des documents fournis et des matériels et produits non utilisés à la fin de la recherche mentionnés à l'article 5.

Article 5

Engagements de l'entreprise

L'entreprise s'engage à respecter l'ensemble des dispositions législatives et réglementaires applicables sur le territoire français.

L'entreprise souscrit les engagements suivants :

- l'entreprise s'engage à fournir à l'investigateur référent les cahiers d'observation sur tous supports disponibles, les produits destinés à la recherche et la copie de l'avis du comité de protection des personnes et l'autorisation de l'ANSM;
- l'entreprise s'engage à fournir à l'investigateur référent toutes les informations sur le(s) produit(s) étudié(s) dans l'état actuel des connaissances techniques et scientifiques ainsi que toute nouvelle information disponible au cours de la recherche;
- l'entreprise déclare avoir souscrit l'assurance visée à l'article L. 1121-10 du code de la santé publique relative aux recherches biomédicales. L'attestation est fournie au plus tard au moment de l'ouverture du centre;
- [le cas échéant] conformément à la loi Informatique et libertés du 6 janvier 1978 modifiée, l'entreprise s'engage à se conformer à la méthodologie de référence pour la collecte et le traitement des données de la recherche. Les fichiers informatiques et les traitements de données utilisés par l'entreprise afin de suivre la mise en place et le déroulement de la recherche sont déclarés par ses soins auprès de la CNIL. L'investigateur dispose vis-à-vis des informations faisant l'objet de traitements le concernant d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition auprès des services de l'entreprise;
- l'entreprise prend à sa charge la mise à disposition des matériels et produits suivants nécessaires à la réalisation de la recherche:
 - les médicaments ou produits faisant l'objet de la recherche (médicament, dispositifs médicaux ou dispositifs médicaux *in vitro*, produits étudiés, comparateurs, médicaments ou produits imposés par le protocole);
 - les matériels, les équipements spécifiques requis par le protocole (les mises à disposition d'équipements pour la durée de la recherche devant faire l'objet d'une convention particulière annexée à la présente convention);

- l'entreprise s'engage à fournir à la direction de l'établissement de santé coordonnateur les documents et renseignements suivants : protocole (en français ou en anglais), résumé du protocole en français, [copie du mandat de délégation en cas de suivi par une CRO], nom et titre du signataire de la convention, libellé et adresse de l'envoi des factures ;
- l'entreprise s'engage à fournir à l'investigateur référent la proposition de la liste des actes en dehors de la prise en charge courante du patient accompagnée des références les plus récentes des recommandations des bonnes pratiques cliniques validées par la HAS ;
- l'entreprise s'engage à informer l'établissement de santé coordonnateur en cas de modification de la durée de la recherche par rapport à la durée approximative initialement prévue telle que mentionnée en préambule de la présente convention ;
- les frais supplémentaires liés à la recherche exposés par l'établissement de santé coordonnateur, conformément à l'article R. 1121-4 du code de la santé publique, ainsi que l'ensemble des prestations réalisées par l'investigateur référent dans le cadre de la mise en œuvre de la recherche doivent faire l'objet d'une évaluation et d'une compensation financière par l'entreprise selon les barèmes fixés en annexe et les modalités fixées à l'article 6 de la présente convention.

Article 6

Modalités de facturation et de paiement

Les frais fixes forfaitaires, tels que définis dans la grille de surcoûts en annexe 2, correspondant aux prestations de mise en place et de démarrage de la recherche, sont à la charge de l'entreprise, dès la signature de la présente convention.

Il est précisé que ces frais sont dus, y compris dans le cas où le protocole ne donne lieu à aucune inclusion de patients.

Les montants définis en annexe seront réglés par l'entreprise sur présentation d'un titre de recette ou d'une facture établie par l'établissement de santé coordonnateur au minimum selon une périodicité annuelle à la date anniversaire de la signature de la convention, sur la base des informations transmises par l'entreprise (nombre de patients sélectionnés, nombre de patients inclus, visites et actes effectivement réalisés), après validation de l'établissement de santé coordonnateur.

L'entreprise s'engage, à compter de la réception des titres de recette ou des factures émises par l'établissement de santé coordonnateur à son attention, à le payer dans un délai maximal de 45 jours.

L'entreprise s'engage à informer de la fin de la recherche la direction de l'établissement de santé coordonnateur et à lui communiquer les informations nécessaires à la facturation des sommes détaillées dans les annexes jointes à la présente convention (nombre de patients sélectionnés, nombre de patients inclus, visites et actes effectivement réalisés). Un calcul définitif des sommes dues sera réalisé sur cette base par la direction de l'établissement de santé coordonnateur pour une facturation dans un délai maximum de 12 mois à réception des éléments d'information nécessaires. Pour les besoins du présent article, la fin de la recherche s'entend de la dernière visite dans l'établissement de santé coordonnateur du dernier patient ou volontaire sain inclus. Le solde sera versé lors de la clôture de la recherche et après contrôle final par l'entreprise des cahiers d'observation.

En plus des surcoûts, l'entreprise peut choisir de verser à l'établissement de santé coordonnateur une incitation financière pour chaque inclusion et/ou pour l'atteinte des objectifs finaux en termes de nombre d'inclusions. Cette incitation optionnelle n'est pas proportionnelle aux surcoûts. Elle ne compense pas des dépenses réalisées par l'établissement de santé coordonnateur lors de la prestation. Son aspect incitatif a vocation à permettre un usage au niveau du service ou du pôle de l'investigateur référent. Elle peut être soit affectée au sein de l'établissement de santé sur un compte de tiers, soit reversée à une fondation hospitalière définie à l'article L. 6141-7-3 du code de la santé publique, soit reversée à un groupement de coopération sanitaire défini aux articles L. 6133-1 à 8 du code de la santé publique ou un groupement d'intérêt économique dont l'établissement de santé serait membre. Les montants de cette incitation, ses modalités de calcul et les modalités d'affectation sont détaillés en annexe 3.

Article 7

Droits aux résultats, confidentialité, publications

7.1. Confidentialité

L'établissement de santé coordonnateur et l'investigateur référent traiteront toutes les informations et documents reçus de l'entreprise à l'occasion de la présente convention ainsi que les résultats de la recherche, comme strictement confidentiels.

Par « informations et documents confidentiels », il faut entendre toutes les informations et supports de communication fournis par l'entreprise ou au nom de l'entreprise, et notamment les informations et les données concernant le produit qui :

- n'étaient pas déjà détenues par l'établissement de santé coordonnateur et/ou l'investigateur référent avant leur divulgation par l'entreprise;
- n'étaient pas accessibles au public, en excluant les informations qui seront devenues accessibles au public en l'absence de faute de l'établissement de santé coordonnateur et/ou de l'investigateur référent ou de l'ensemble des personnes qui seraient amenées à travailler dans le cadre de la recherche;
- ne sont pas communiquées à l'établissement de santé coordonnateur et/ou à l'investigateur référent par une tierce personne ayant le droit de les révéler.

Les informations et documents confidentiels comprennent aussi les clauses de cette convention, le protocole ainsi que toutes les informations et données de la recherche et, notamment, les cahiers d'observation et toutes les informations qu'ils contiennent.

Les informations confidentielles peuvent être cependant divulguées en cas d'accord écrit donné par l'entreprise et/ou sur demande des autorités compétentes, ou dans le cadre de publications comme défini ci-dessous.

De son côté, l'entreprise traitera toutes les informations relatives à l'établissement de santé coordonnateur et/ou à l'investigateur référent auxquelles elle pourrait avoir accès dans le cadre de la réalisation de la recherche, objet de la présente convention, comme strictement confidentielles.

L'engagement de confidentialité des parties vaut pendant toute la durée de la présente convention et aussi longtemps que les données confidentielles ne seront pas tombées dans le domaine public.

7.2. Droits aux résultats

Les résultats de la recherche faisant l'objet des prestations facturées par l'établissement de santé coordonnateur seront la propriété entière et exclusive de l'entreprise. Elle les exploitera librement.

L'entreprise pourra déposer ou faire déposer en son nom – ou au nom de toute personne qu'elle se substituerait – et pour son compte toute demande de brevet portant sur les résultats de la recherche ou les intégrant en tout ou partie, et plus généralement faire protéger comme elle l'entend les résultats de la recherche.

L'établissement de santé coordonnateur et l'investigateur référent s'engagent à prendre toutes les mesures nécessaires afin de garantir que la propriété des résultats de la recherche puisse être conférée à l'entreprise.

Tous les droits de propriété intellectuelle détenus par une partie avant la date de signature de la présente convention resteront la propriété de cette partie, sans que la présente convention n'affecte lesdits droits.

7.3. Publication

L'établissement de santé coordonnateur et l'investigateur référent acceptent expressément que les résultats de la recherche soient publiés exclusivement sous la coordination de l'entreprise de façon à comprendre, dans la publication, les résultats de l'ensemble des centres participants.

Conformément à l'article R. 5121-13 du code de la santé publique, la recherche ne pourra faire l'objet d'aucune publication et aucune communication écrite ou orale relative à la recherche ne pourra être effectuée par l'établissement de santé coordonnateur ou l'investigateur référent sans l'accord conjoint préalable et écrit de l'entreprise.

Les demandes de publication ou de communication devront être formulées auprès des contacts (administratifs et scientifiques) de l'entreprise par lettre recommandée avec accusé de réception. L'entreprise s'engage à y répondre dans un délai maximal de 180 jours.

Si l'investigateur référent souhaite procéder à une publication ou une communication relative à la recherche, l'entreprise pourra, dans le cas où une raison sérieuse et valable au regard du contenu scientifique de la communication paraîtrait l'exiger, demander que certaines modifications soient apportées, ou que la publication soit différée pour une période maximale de dix-huit (18) mois.

Les modifications ne peuvent en aucun cas porter atteinte à la valeur scientifique de la publication/présentation.

7.4. Utilisation du nom et/ou logo

Le logo et/ou le nom des parties ne pourront être utilisés en dehors des formalités nécessaires à la conduite de la recherche, qu'après accord écrit de l'autre partie. Cependant, la publication des noms ou logos sera possible lorsqu'elle est exigée dans le cadre de la réglementation.

7.5. Audit et inspections

Sous réserve d'avoir été informé au moins quinze jours avant l'intervention sur le site de l'identité de l'auditeur, des dates de son déroulement et de sa teneur, l'établissement coordonnateur et l'investigateur référent s'engagent à apporter leur concours à l'entreprise ou au mandataire de l'entreprise pour le bon déroulement de tout audit ou de toute inspection, sur la recherche faisant l'objet de la présente convention, conformément à l'ensemble des dispositions légales régissant les bonnes pratiques cliniques.

L'entreprise s'engage à ce que le déroulement de l'audit ne perturbe pas le bon fonctionnement de l'établissement de santé coordonnateur, et en particulier du service hospitalier où se déroule la recherche.

Une demande de report de l'audit pourra être formulée par l'établissement de santé coordonnateur auprès des contacts (administratifs et scientifiques) de l'entreprise en cas de motif légitime lié à la continuité du service public, avec la proposition, en ce cas, d'une nouvelle date.

Article 8

Date d'effet – Durée – Dénonciation et résiliation de la convention

La présente convention, dont les annexes font partie intégrante, prend effet à compter de sa date de signature par les parties. Elle lie les parties jusqu'à la fin prévisible approximative de la recherche telle que prévue au préambule de la présente convention. Dans le cadre de la recherche, toute ouverture de nouveaux centres, dans un établissement public de santé associé, se fera sur la base de la présente convention et donnera lieu à la signature d'une convention sur le modèle de la convention figurant à l'annexe II de l'instruction DGOS/PF4 n° 2014-195 du 17 juin 2014.

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

La durée de la recherche peut être modifiée par accord préalable écrit entre les parties sans que cela nécessite la rédaction d'un avenant.

Si l'investigateur référent n'est plus à même de réaliser la recherche, l'établissement de santé coordonnateur est autorisé à proposer à l'entreprise un ou plusieurs autres investigateurs, par lettre recommandée avec accusé de réception avec un préavis de deux semaines, et en indiquant les motifs. L'entreprise est libre d'accepter ou de refuser cette proposition qui donnera lieu à la signature d'un avenant.

En cas d'interruption avant terme, les frais variables exposés par l'établissement de santé coordonnateur seront alors réglés par l'entreprise au prorata des travaux inclus et inclusions, réalisés au jour de la rupture de la convention, les frais fixes, mentionnés à l'article 6 de la présente convention étant dus en tout état de cause.

En cas de manquement grave ou délibéré répété de la part de l'investigateur référent ou de l'établissement de santé coordonnateur à l'occasion de la réalisation de la recherche, du contrôle de qualité ou d'un audit, l'entreprise peut résilier de plein droit la présente convention, sans préavis ni indemnité.

La présente convention peut être résiliée par l'une des Parties en cas d'inexécution par l'autre d'une ou plusieurs obligations contenues dans ses diverses clauses. Cette résiliation ne devient effective que trois mois après l'envoi par la partie plaignante d'une lettre recommandée avec accusé de réception exposant les motifs de la plainte, et restée sans effet, à moins que dans ce délai la partie défaillante n'ait satisfait à ses obligations ou n'ait apporté la preuve d'un empêche-

ment consécutif à un cas de force majeure. L'exercice de cette faculté de résiliation ne dispense pas la partie défaillante de remplir les obligations contractées jusqu'à la date de prise d'effet de la résiliation.

En cas d'interruption avant terme, sauf en cas de résiliation pour faute ou négligence de l'investigateur, de l'établissement de santé ou du prestataire, les frais variables exposés par l'établissement de santé coordonnateur ainsi que la rémunération due au titre des prestations seront alors réglés par l'entreprise au prorata des travaux effectivement réalisés au jour de la rupture de la convention, les frais fixes, mentionnés à l'article 6 de la présente convention, restant dus.

Les clauses de la présente convention qui ont vocation à survivre à sa cessation pour quelque cause que ce soit, notamment celles relatives à la confidentialité, à la propriété des résultats de la recherche et à la propriété intellectuelle, aux audits et inspections et toutes garanties fournies par une partie à l'autre continueront à produire leurs effets.

Article 9

Lutte contre la corruption – Transparence

L'investigateur référent s'engage expressément pendant la durée d'exécution de la convention à respecter les lois et réglementations en vigueur, et notamment les dispositions relatives à la prévention et à la lutte contre la corruption.

L'investigateur référent certifie qu'il n'a pas, directement ou indirectement, proposé ou autorisé tout acte en vue d'un paiement ou d'un transfert de valeur quelconque visant à influencer indûment un agent public ou toute personne physique et n'y procédera pas à l'avenir.

L'investigateur référent déclare qu'il n'est pas empêché pour conduire la recherche.

En application de l'article L. 4113-9 du code de la santé publique, l'investigateur référent envoie la convention, après signature de toutes les parties, au conseil départemental de l'ordre concerné.

Conformément à l'article L. 1453-1 du code de la santé publique, l'entreprise est tenue de rendre publics l'existence de la convention ainsi que les avantages accordés dans ce cadre.

Le traitement des données personnelles en vue de cette publication est effectué dans le respect de la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée.

L'investigateur référent dispose d'un droit d'accès et de rectification aux informations le concernant.

Article 10

Prélèvement d'échantillons biologiques

[Le cas échéant] À l'issue de la recherche, les parties s'engagent à assurer la traçabilité des échantillons quant à la quantité de matériel utilisé, à la quantité restante, à leur localisation, ainsi qu'à leur conservation ou à leur destruction, conformément aux instructions écrites de l'entreprise.

Article 11

Contestations – Litiges

La présente convention est soumise au droit français.

En cas de divergences d'interprétation ou d'exécution de la présente convention, les parties s'efforceront de résoudre leur différend à l'amiable.

En cas de désaccord persistant, le tribunal territorialement compétent sera celui du lieu où demeure le défendeur.

Article 12

Annexes

Les annexes suivantes sont considérées comme faisant partie intégrante du contrat :

Annexe 1. – Liste et coordonnées des contacts au sein de l'entreprise et de l'établissement de santé coordonnateur.

Annexe 2. – Grille de surcoûts complétée sur la base du modèle figurant en annexe IV de l'instruction DGOS/PF4 n° 2014-195 du 17 juin 2014.

Optionnel – Annexe 3. – Facturation des contreparties financières liées à la conduite de la recherche.

Optionnel – Annexe 4. – Convention de mise à disposition de matériel.

Fait à « ... », le « ... »
En trois exemplaires originaux.
P/ l'établissement de santé coordonnateur
Le directeur (général)
« »

Fait à « ... », le « ... »
P/l'entreprise
Le directeur général
« Représentant »

P/l'investigateur, référent,
« Je reconnais avoir pris connaissance des obligations m'incombant
au titre de la présente convention. »

ANNEXE 1

LISTE ET COORDONNÉES DES CONTACTS AU SEIN DE L'ENTREPRISE
ET DE L'ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ COORDONNATEUR

OPTIONNEL – ANNEXE 3. – DÉFINITION ET MONTANT DE L'INCITATION À L'INCLUSION

Somme forfaitaire par patient:

Et/ou

Forfait de tenu des objectifs en nombre de patients

Modalités de règlement:

Annuel ou à la clôture de la recherche

Description des modalités d'affectation par l'établissement de santé coordonnateur

OPTIONNEL – ANNEXE 4. – CONVENTION DE MISE À DISPOSITION DE MATÉRIEL

ANNEXE II

CONVENTION TYPE « ÉTABLISSEMENT ASSOCIÉ »

**Convention établissement de santé/entreprise relative au protocole de recherche biomédicale
n° «N_CONVENTION»/«année» – Version établissement associé**

Entre les soussignés :

L'établissement de santé, inscrit au FINESS sous le numéro, dont le code SIRET est, et dont le siège est Cedex, représenté par son directeur (général),, et ci-après désigné « l'établissement de santé associé »,

L'investigateur NOM, STATUT dans le service/pôle (préciser la structure d'organisation interne de rattachement) de l'établissement de santé, inscrit sous le numéro au tableau de l'ordre des médecins de et dont le numéro RPPS est, intervenant en qualité d'investigateur ci-après dénommé « l'investigateur »,

D'une part,

Et

L'entreprise (forme juridique du contractant)....., inscrite au registre du commerce et des sociétés de..... sous le numéro,

dont le siège est, représentée par son (fonction du représentant légal), M. (nom du représentant légal), dûment habilité à l'effet de la présente convention, et ci-après désignée « l'entreprise »,

Optionnel : Pour visa l'entreprise, dont le siège est, représentée par son (fonction du représentant légal), M. (nom du représentant légal), et ci-après désignée « la CRO » (Contract research organisation), mandatée pour [signer et/ou exécuter] au nom et pour le compte de l'entreprise la présente convention.

L'établissement de santé associé, l'investigateur, l'entreprise et la CRO sont ci-après désignés individuellement ou collectivement « la partie » ou « les parties »,

Vu :

Les dispositions du code de la santé publique, et notamment les articles L. 1121-1 et suivants et R. 1121-1 et suivants, ainsi que l'article L. 4113-6;

La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée;

Les règles de bonnes pratiques en vigueur;

Le code de déontologie médicale;

Les agréments, autorisations et attestations nécessaires à la réalisation de la recherche biomédicale;

Étant préalablement exposé que :

L'entreprise a pris l'initiative de réaliser la recherche biomédicale régie par le protocole intitulé et référencé comme suit :, ci-après dénommée « la recherche ». Le protocole et ses avenants font partie intégrante de la présente convention et sont ci-après dénommés « le protocole ».

La recherche :

- sera mise en œuvre dans l'établissement de santé signataire de la présente convention;
- [si l'autorisation est en cours d'obtention] a été déposée pour demande d'autorisation auprès de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) et le numéro sera fourni par l'entreprise à l'établissement de santé préalablement à l'ouverture des centres;
- [si l'autorisation est obtenue] a été enregistrée sous le numéro et autorisée en date du par l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM);
- [si l'avis est en cours d'obtention] a été soumise au comité de protection des personnes de (indiquer la région) et l'avis sera fourni par l'entreprise à l'établissement de santé préalablement à l'ouverture des centres;

- [si l'avis est obtenu] a été soumise au comité de protection des personnes de (indiquer la région), en ayant reçu un avis favorable en date du
- est d'une durée approximative de mois, à compter du (date prévue de démarrage de la recherche déclarée à l'ANSM);
- est couverte par un contrat d'assurance de la compagnie, police n°, porte sur un recrutement prévisionnel de [indiquer le nombre de patients] patients au sein des centres de l'établissement de santé signataire.

Étant précisé que l'établissement de santé associé et l'investigateur signataires de la présente convention possèdent la connaissance, l'expérience, la disponibilité et la possibilité matérielle pour assurer la conduite de recherches médicales pour la recherche référencée ci-dessus, sont susceptibles d'accéder au nombre requis de patients répondant aux critères d'inclusion/d'exclusion du protocole dans le temps imparti, et que l'établissement de santé associé est disposé à conduire la recherche dans ses locaux;

Étant précisé que l'investigateur n'ayant pas fait l'objet, à la connaissance de l'établissement de santé associé, d'une interdiction d'exercer est désigné pour agir en qualité d'investigateur de la recherche et qu'il se dispose à diriger et surveiller sa réalisation,

Il est convenu ce qui suit:

Article 1^{er}

Objet

La présente convention a pour objet de décrire les prestations assurées par l'établissement de santé associé au profit de l'entreprise, dans le cadre de la recherche, les conditions dans lesquelles elles sont réalisées et les frais supplémentaires qu'elles occasionnent ci-après dénommés « surcoûts ».

L'entreprise ne conclura aucune convention séparée avec l'investigateur pour la réalisation des prestations déjà objet de la présente convention. La présente convention ne couvre pas les activités de prestation intellectuelle en tant que consultant, sans lien avec la réalisation de la recherche, qui peuvent être réalisées par l'investigateur au profit de l'entreprise.

Les prestations recouvrent:

- la mise à disposition par l'établissement de santé associé de moyens humains, matériels et techniques;
- la réalisation de prestations de services nécessaires à la conduite de la recherche en matière d'investigation clinique dans le cadre de la relation de travail qui lie l'investigateur à l'établissement de santé associé, étant précisé qu'il n'existe dans ce cadre aucun lien de subordination entre l'entreprise et l'investigateur;
- la réalisation de prestations d'investigation clinique confiée à l'investigateur à titre personnel.

[Dans le cadre de la recherche, l'entreprise a délégué à la CRO mentionnée ci-dessus l'exécution d'une partie des prestations nécessaires à la réalisation de la recherche. (Optionnel/À rajouter en tant que de besoin en précisant les prestations pour lesquelles la CRO est mandatée).]

Toute modification de la présente convention devra se faire par avenant signé par les parties à l'exception des modifications apportées à l'annexe mentionnée à l'article 3 qui peuvent être faites par tout moyen jugé utile par les parties.

Article 2

Définitions

Au sens de la présente convention:

Les surcoûts sont:

- les coûts des actes nécessaires réalisés dans le cadre de la recherche en plus de ceux cités dans les recommandations des bonnes pratiques cliniques validées par la Haute Autorité de santé pour la prise en charge concernée, quand elles existent, et qui ne peuvent faire l'objet d'une facturation à l'assurance maladie ou au patient;
- les tâches d'investigation nécessaires à la mise en place et au démarrage de la recherche;
- les forfaits administratifs et logistiques liés à la recherche.

Établissement coordonnateur: établissement public de santé qui établit la convention version établissement coordonnateur et qui s'engage, en concertation avec l'investigateur, à:

- valider la liste des surcoûts proposés par l'entreprise, ou à émettre des contre-propositions;
- réaliser le chiffrage des surcoûts de la recherche.

Cette liste et son chiffrage seront identiques pour l'ensemble des établissements publics de santé associés à la recherche à due proportion des prestations réalisées.

Établissement associé: établissement public de santé participant à la recherche par l'inclusion de patients et la mise à disposition d'un ou plusieurs investigateurs ou autres personnels de recherche, *via* des centres associés.

Investigateur coordonnateur: l'investigateur désigné comme tel par le promoteur conformément à l'article L. 1121-1 du CSP.

Investigateur référent: l'investigateur choisi par l'entreprise promoteur de la recherche, au sein de l'établissement de santé coordonnateur, afin de mettre en place la recherche. Lorsque l'investigateur coordonnateur choisi par l'entreprise exerce dans un établissement public de santé, cet investigateur coordonnateur est également l'investigateur référent.

Article 3

Contacts des parties/correspondance

Les contacts au sein de l'établissement de santé associé et de l'entreprise pour toute question concernant la recherche sont mentionnés en annexe 1.

Tous courriers, envois ou notifications quelconques résultant de l'application de la présente convention seront adressés à l'attention des contacts administratifs et scientifiques de chacune des parties, aux coordonnées indiquées en annexe 1.

Article 4

Engagements de l'établissement de santé associé et de l'investigateur

L'établissement de santé associé et l'investigateur s'engagent à respecter l'ensemble des dispositions législatives et réglementaires applicables sur le territoire français.

L'établissement de santé associé et l'investigateur veillent au respect, par l'ensemble du personnel de la recherche qui est sous leur direction et contrôle, des dispositions prévues par la présente convention.

L'établissement de santé associé s'engage, en lien avec l'investigateur, à utiliser le modèle de convention princeps, et la liste des surcoûts, établis par l'entreprise et l'établissement de santé coordonnateur.

L'établissement de santé associé s'engage à veiller à la bonne organisation et exécution des prestations, objet de la présente convention, y compris le bon déroulement de la recherche conduit sous la responsabilité de son investigateur.

L'établissement de santé associé garantit l'entreprise contre les dommages encourus (y compris du fait d'incendies ou de dégâts des eaux) par les patients et les personnels participant à la recherche, ainsi que par les médicaments, produits, matériels et équipements mentionnés à l'article 5, dans les locaux mis à disposition pour la conduite de la recherche, du fait de son activité ou équipements ou du fait de son personnel.

L'investigateur est chargé du bon déroulement de la recherche. À ce titre, il veille, pour le compte de l'établissement de santé associé, notamment:

- à réaliser la recherche de façon indépendante et attentive, conformément au protocole de la recherche;
- à ce que toutes les conditions requises pour réaliser la recherche soient réunies (expérience en matière de recherche clinique suffisante, appréciation des risques pour les patients ou volontaires sains qui participeront à la recherche);
- à s'assurer que les patients ou volontaires sains qui participent à la recherche peuvent y participer au regard des dispositions de l'article L. 1121-16 du code de la santé publique et que les périodes d'abstention thérapeutique éventuelles, précisées dans le protocole de la recherche, sont respectées;
- à informer de manière éclairée les patients ou volontaires sains sur les buts, méthodes, bénéfices attendus et risques potentiels de la recherche, ainsi que sur les gênes que celle-ci pourrait leur occasionner, et s'assurer qu'ils ne participeront à la recherche qu'après avoir signé le formulaire de consentement éclairé approuvé par le comité de protection des personnes et annexé au protocole;
- à informer les patients qu'ils ont la possibilité de s'abstenir de participer à la recherche et qu'ils sont libres de se retirer à tout moment de celle-ci, sans qu'ils soient ensuite désavantagés au niveau des soins médicaux qui leur seront dispensés;

- à respecter les procédures de déclaration des effets et événements indésirables figurant dans le protocole de la recherche et/ou en annexe de la présente convention en prévenant systématiquement en cas d'évènement indésirable grave le responsable de la vigilance identifié de l'entreprise;
- à garantir le caractère exact et complet des données qu'il est chargé de collecter et de leur report immédiat dans les cahiers d'observation conformément au protocole. Toutes les données prévues au protocole resteront à la disposition de l'entreprise, pour lui permettre de les collecter et les saisir en continu dans sa propre base de données. Après la dernière visite du dernier patient ou volontaire sain, toutes les nouvelles données seront immédiatement transmises à l'entreprise. Elles seront conservées par l'établissement de santé associé dans le dossier médical des patients concernés afin de permettre la continuité de leur prise en charge médicale;
- à conserver une copie de tous les cahiers d'observation et de la documentation liée à la recherche pendant le délai réglementaire après la fin de la recherche;
- à mettre à la disposition de l'entreprise ou de toute autorité compétente l'ensemble des données de la recherche, et ce dans un délai adéquat, que la demande soit formulée pendant la conduite de la recherche ou après son achèvement;
- au bon usage du matériel et des produits utilisés dans le cadre de la recherche;
- à la restitution à l'entreprise des documents fournis et des matériels et produits non utilisés à la fin de la recherche mentionnés à l'article.

Article 5

Engagements de l'entreprise

L'entreprise s'engage à respecter l'ensemble des dispositions législatives et réglementaires applicables sur le territoire français.

L'entreprise souscrit les engagements suivants :

- l'entreprise s'engage à fournir à l'investigateur les cahiers d'observation sur tous supports disponibles, les produits destinés à la recherche et la copie de l'avis du comité de protection des personnes et l'autorisation de l'ANSM;
- l'entreprise s'engage à fournir à l'investigateur toutes les informations sur le(s) produit(s) étudié(s) dans l'état actuel des connaissances techniques et scientifiques ainsi que toute nouvelle information disponible au cours de la recherche;
- l'entreprise déclare avoir souscrit l'assurance visée à l'article L. 1121-10 du code de la santé publique relative aux recherches biomédicales. L'attestation est fournie au plus tard au moment de l'ouverture du centre;
- [le cas échéant] conformément à la loi informatique et libertés du 6 janvier 1978 modifiée, l'entreprise s'engage à se conformer à la méthodologie de référence pour la collecte et le traitement des données de la recherche. Les fichiers informatiques et les traitements de données utilisés par l'entreprise afin de suivre la mise en place et le déroulement de la recherche sont déclarés par ses soins auprès de la CNIL. L'investigateur dispose vis-à-vis des informations faisant l'objet de traitements le concernant d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition auprès des services de l'entreprise;
- l'entreprise prend à sa charge la mise à disposition des matériels et produits suivants nécessaires à la réalisation de la recherche:
 - les médicaments ou produits faisant l'objet de la recherche (médicament, dispositifs médicaux ou dispositifs médicaux *in vitro*, produits étudiés, comparateurs, médicaments ou produits imposés par le protocole);
 - les matériels, les équipements spécifiques requis par le protocole (les mises à disposition d'équipements pour la durée de la recherche devant faire l'objet d'une convention particulière annexée à la présente convention);
- l'entreprise s'engage à fournir à la direction de l'établissement de santé associé les documents et renseignements suivants : protocole (en français ou en anglais), résumé du protocole en français, [copie du mandat de délégation en cas de suivi par une CRO], nom et titre du signataire de la convention, libellé et adresse de l'envoi des factures;
- l'entreprise s'engage à fournir à l'établissement de santé associé la copie de la convention princeps et la copie de la grille de surcoûts établie avec l'établissement de santé coordonnateur. Cette convention princeps sera annexée à la présente convention;

- l'entreprise s'engage à informer l'établissement de santé associé en cas de modification de la durée de la recherche par rapport à la durée approximative initialement prévue telle que mentionnée en préambule de la présente convention;
- les frais supplémentaires liés à la recherche exposés par l'établissement de santé coordonnateur, conformément à l'article R. 1121-4 du code de la santé publique, ainsi que l'ensemble des prestations réalisées par l'investigateur dans le cadre de la mise en œuvre de la recherche doivent faire l'objet d'une évaluation et d'une compensation financière par l'entreprise selon les barèmes fixés en annexe et les modalités fixées à l'article 6 de la présente convention.

Article 6

Modalités de facturation et de paiement

Les frais fixes forfaitaires, tels que définis dans la grille de surcoûts en annexe 2, correspondant aux prestations de mise en place et de démarrage de la recherche, sont à la charge de l'entreprise, dès la signature de la présente convention.

Il est précisé que ces frais sont dus, y compris dans le cas où le protocole ne donne lieu à aucune inclusion de patients.

Les montants définis en annexe seront réglés par l'entreprise sur présentation d'un titre de recette ou d'une facture établie par l'établissement de santé associé au minimum selon une périodicité annuelle à la date anniversaire de la signature de la convention, sur la base des informations transmises par l'entreprise (nombre de patients sélectionnés, nombre de patients inclus, visites et actes effectivement réalisés), après validation de l'établissement de santé associé.

L'entreprise s'engage, à compter de la réception des titres de recette ou des factures émises par l'établissement de santé associé à son attention, à le payer dans un délai maximal de 45 jours.

L'entreprise s'engage à informer de la fin de la recherche la direction de l'établissement de santé associé et à lui communiquer les informations nécessaires à la facturation des sommes détaillées dans les annexes jointes à la présente convention (nombre de patients sélectionnés, nombre de patients inclus, visites et actes effectivement réalisés). Un calcul définitif des sommes dues sera réalisé sur cette base par la direction de l'établissement de santé associé pour une facturation dans un délai maximum de 12 mois à réception des éléments d'information nécessaires. Pour les besoins du présent article, la fin de la recherche s'entend de la dernière visite dans l'établissement de santé associé du dernier patient ou volontaire sain inclus. Le solde sera versé lors de la clôture de la recherche et après contrôle final par l'entreprise des cahiers d'observation.

En plus des surcoûts, l'entreprise peut choisir de verser à l'établissement de santé associé une incitation financière pour chaque inclusion et/ou pour l'atteinte des objectifs finaux en termes de nombre d'inclusions. Cette incitation optionnelle n'est pas proportionnelle aux surcoûts en ce qu'elle ne compense pas des dépenses réalisées par l'établissement de santé associé lors de la prestation. Son aspect incitatif a vocation à permettre un usage au niveau du service ou du pôle de l'investigateur. Elle peut être soit affectée au sein de l'établissement de santé sur un compte de tiers, soit reversée à une fondation hospitalière définie à l'article L. 6141-7-3 du code de la santé publique, soit reversée à un groupement de coopération sanitaire défini aux articles L. 6133-1 à 8 du code de la santé publique ou un groupement d'intérêt économique dont l'établissement de santé serait membre. Les montants de cette incitation, ses modalités de calcul et les modalités d'affectation sont détaillés en annexe 3.

Article 7

Droits aux résultats, confidentialité, publications

7.1. Confidentialité

L'établissement de santé associé et l'investigateur traiteront toutes les informations et documents reçus de l'entreprise à l'occasion de la présente convention ainsi que les résultats de la recherche, comme strictement confidentiels.

Par « informations et documents confidentiels », il faut entendre toutes les informations et supports de communication fournis par l'entreprise ou au nom de l'entreprise, et notamment les informations et les données concernant le produit qui :

- n'étaient pas déjà détenues par l'établissement de santé associé et/ou l'investigateur avant leur divulgation par l'entreprise ;

- n'étaient pas accessibles au public, en excluant les informations qui seront devenues accessibles au public en l'absence de faute de l'établissement de santé associé et/ou de l'investigateur ou de l'ensemble des personnes qui seraient amenées à travailler dans le cadre de la recherche;
- ne sont pas communiquées à l'établissement de santé associé et/ou à l'investigateur par une tierce personne ayant le droit de les révéler.

Les informations et documents confidentiels comprennent aussi les clauses de cette convention, le protocole ainsi que toutes les informations et données de la recherche et, notamment, les cahiers d'observation et toutes les informations qu'ils contiennent.

Les informations confidentielles peuvent être cependant divulguées en cas d'accord écrit donné par l'entreprise et/ou sur demande des autorités compétentes, ou dans le cadre de publications comme défini ci-dessous.

De son côté, l'entreprise traitera toutes les informations relatives à l'établissement de santé associé et/ou à l'investigateur auxquelles elle pourrait avoir accès dans le cadre de la réalisation de la recherche, objet de la présente convention, comme strictement confidentielles.

L'engagement de confidentialité des parties vaut pendant toute la durée de la présente convention et aussi longtemps que les données confidentielles ne seront pas tombées dans le domaine public.

7.2. Droits aux résultats

Les résultats de la recherche faisant l'objet des prestations facturées par l'établissement de santé associé seront la propriété entière et exclusive de l'entreprise. Elle les exploitera librement.

L'entreprise pourra déposer ou faire déposer en son nom – ou au nom de toute personne qu'elle se substituerait – et pour son compte toute demande de brevet portant sur les résultats de la recherche ou les intégrant en tout ou partie, et plus généralement faire protéger comme elle l'entend les résultats de la recherche.

L'établissement de santé associé et l'investigateur s'engagent à prendre toutes les mesures nécessaires afin de garantir que la propriété des résultats de la recherche puisse être conférée à l'entreprise.

Tous les droits de propriété intellectuelle détenus par une partie avant la date de signature de la présente convention resteront la propriété de cette partie, sans que la présente convention n'affecte lesdits droits.

7.3. Publication

L'établissement de santé associé et l'investigateur acceptent expressément que les résultats de la recherche soient publiés exclusivement sous la coordination de l'entreprise de façon à comprendre, dans la publication, les résultats de l'ensemble des centres participants.

Conformément à l'article R. 5121-13 du code de la santé publique, la recherche ne pourra faire l'objet d'aucune publication et aucune communication écrite ou orale relative à la recherche ne pourra être effectuée par l'établissement de santé associé ou l'investigateur sans l'accord conjoint préalable et écrit de l'entreprise.

Les demandes de publication ou de communication devront être formulées auprès des contacts (administratifs et scientifiques) de l'entreprise par lettre recommandée avec accusé de réception. L'entreprise s'engage à y répondre dans un délai maximal de 180 jours.

Si l'investigateur souhaite procéder à une publication ou une communication relative à la recherche, l'entreprise pourra, dans le cas où une raison sérieuse et valable au regard du contenu scientifique de la communication paraîtrait l'exiger, demander que certaines modifications soient apportées, ou que la publication soit différée pour une période maximale de dix-huit (18) mois.

Les modifications ne peuvent en aucun cas porter atteinte à la valeur scientifique de la publication/présentation.

7.4. Utilisation du nom et/ou logo

Le logo et/ou le nom des parties ne pourront être utilisés en dehors des formalités nécessaires à la conduite de la recherche, qu'après accord écrit de l'autre partie. Cependant, la publication des noms ou logos sera possible lorsqu'elle est exigée dans le cadre de la réglementation.

7.5. Audit et inspections

Sous réserve d'avoir été informé au moins quinze jours avant l'intervention sur le site de l'identité de l'auditeur, des dates de son déroulement et de sa teneur, l'établissement de santé associé et

l'investigateur s'engagent à apporter leur concours à l'entreprise ou au mandataire de l'entreprise pour le bon déroulement de tout audit ou de toute inspection, sur la recherche faisant l'objet de la présente convention, conformément à l'ensemble des dispositions légales régissant les bonnes pratiques cliniques.

L'entreprise s'engage à ce que le déroulement de l'audit ne perturbe pas le bon fonctionnement l'établissement de santé associé, et en particulier du service hospitalier où se déroule la recherche.

Une demande de report de l'audit pourra être formulée par l'établissement de santé associé auprès des contacts (administratifs et scientifiques) de l'entreprise en cas de motif légitime lié à la continuité du service public, avec la proposition, en ce cas, d'une nouvelle date.

Article 8

Date d'effet – Durée – Dénonciation et résiliation de la convention

La présente convention, dont les annexes font partie intégrante, prend effet à compter de sa date de signature par les parties. Elle lie les parties jusqu'à la fin prévisible approximative de la recherche telle que prévue au préambule de la présente convention. Dans le cadre de la recherche, toute ouverture de nouveaux centres, dans un établissement public de santé associé, se fera sur la base de la convention princeps et donnera lieu à la signature d'une convention sur le modèle de la convention figurant à l'annexe II de l'instruction DGOS/PF4 n° 2014-195 du 17 juin 2014.

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

La durée de la recherche peut être modifiée par accord préalable écrit entre les parties sans que cela nécessite la rédaction d'un avenant.

Si l'investigateur n'est plus à même de réaliser la recherche, l'établissement de santé associé est autorisé à proposer à l'entreprise un ou plusieurs autres investigateurs, par lettre recommandée avec accusé de réception avec un préavis de deux semaines, et en indiquant les motifs. L'entreprise est libre d'accepter ou de refuser cette proposition qui donnera lieu à la signature d'un avenant.

En cas d'interruption avant terme, les frais variables exposés par l'établissement de santé associé seront alors réglés par l'entreprise au prorata des travaux inclus et inclusions, réalisés au jour de la rupture de la convention, les frais fixes, mentionnés à l'article 6 de la présente convention étant dus en tout état de cause.

En cas de manquement grave ou délibéré répété de la part de l'investigateur ou de l'établissement de santé associé à l'occasion de la réalisation de la recherche, du contrôle de qualité ou d'un audit, l'entreprise peut résilier de plein droit la présente convention, sans préavis ni indemnité.

La présente convention peut être résiliée par l'une des parties en cas d'inexécution par l'autre d'une ou plusieurs obligations contenues dans ses diverses clauses. Cette résiliation ne devient effective que trois mois après l'envoi par la partie plaignante d'une lettre recommandée avec accusé de réception exposant les motifs de la plainte, et restée sans effet, à moins que dans ce délai la partie défaillante n'ait satisfait à ses obligations ou n'ait apporté la preuve d'un empêchement consécutif à un cas de force majeure. L'exercice de cette faculté de résiliation ne dispense pas la partie défaillante de remplir les obligations contractées jusqu'à la date de prise d'effet de la résiliation.

En cas d'interruption avant terme, sauf en cas de résiliation pour faute ou négligence de l'investigateur, de l'établissement de santé ou du prestataire, les frais variables exposés par l'établissement de santé associé ainsi que la rémunération due au titre des prestations seront alors réglés par l'entreprise au prorata des travaux effectivement réalisés au jour de la rupture de la convention, les frais fixes, mentionnés à l'article 6 de la présente convention, restant dus.

Les clauses de la présente convention qui ont vocation à survivre à sa cessation pour quelque cause que ce soit, notamment celles relatives à la confidentialité, à la propriété des résultats de la recherche et à la propriété intellectuelle, aux audits et inspections et toutes garanties fournies par une partie à l'autre continueront à produire leurs effets.

Article 9

Lutte contre la corruption – Transparence

L'investigateur s'engage expressément pendant la durée d'exécution de la convention à respecter les lois et réglementations en vigueur, et notamment les dispositions relatives à la prévention et à la lutte contre la corruption.

L'investigateur certifie qu'il n'a pas, directement ou indirectement, proposé ou autorisé tout acte en vue d'un paiement ou d'un transfert de valeur quelconque visant à influencer indûment un agent public ou toute personne physique et n'y procédera pas à l'avenir.

L'investigateur déclare qu'il n'est pas empêché pour conduire la recherche.

En application de l'article L.4113-9 du code de la santé publique, l'investigateur envoie la convention, après signature de toutes les parties, au conseil départemental de l'ordre concerné.

Conformément à l'article L.1453-1 du code de la santé publique, l'entreprise est tenue de rendre publics l'existence de la convention ainsi que les avantages accordés dans ce cadre.

Le traitement des données personnelles en vue de cette publication est effectué dans le respect de la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée.

L'investigateur dispose d'un droit d'accès et de rectification aux informations le concernant.

Article 10

Prélèvement d'échantillons biologiques

[Le cas échéant] À l'issue de la recherche, les parties s'engagent à assurer la traçabilité des échantillons quant à la quantité de matériel utilisé, à la quantité restante, à leur localisation, ainsi qu'à leur conservation ou à leur destruction, conformément aux instructions écrites de l'entreprise.

Article 11

Contestations – Litiges

La présente convention est soumise au droit français.

En cas de divergences d'interprétation ou d'exécution de la présente convention, les parties s'efforceront de résoudre leur différend à l'amiable.

En cas de désaccord persistant, le tribunal territorialement compétent sera celui du lieu où demeure le défendeur.

Article 12

Annexes

Les annexes suivantes sont considérées comme faisant partie intégrante du contrat :

Annexe 1. – Liste et coordonnées des contacts au sein de l'entreprise et de l'établissement de santé associé.

Annexe 2. – Grille de surcoûts complétée sur la base du modèle figurant en annexe IV de l'instruction DGOS/PF4 n° 2014-195 du 17 juin 2014.

Optionnel – Annexe 3. – Facturation des contreparties financières liées à la conduite de la recherche.

Optionnel – Annexe 4. – Convention de mise à disposition de matériel.

Fait à « ... », le « ... »

En trois exemplaires originaux.

P/ l'établissement de santé coordonnateur

Le directeur (général)

« »

Fait à « ... », le « ... »

P/l'entreprise

Le directeur général

« Représentant »

P/l'investigateur, référent,

« Je reconnais avoir pris connaissance des obligations m'incombant au titre de la présente convention. »

ANNEXE 1

LISTE ET COORDONNÉES DES CONTACTS AU SEIN DE L'ENTREPRISE ET DE L'ÉTABLISSEMENT ASSOCIÉ

OPTIONNEL – ANNEXE 3. – DÉFINITION ET MONTANT DE L'INCITATION À L'INCLUSION

Somme forfaitaire par patient:

Et/ou

Forfait de tenu des objectifs en nombre de patients

Modalités de règlement:

Annuel ou à la clôture de la recherche

Description des modalités d'affectation par l'établissement associé

OPTIONNEL – ANNEXE 4. – CONVENTION DE MISE À DISPOSITION DE MATÉRIEL

ANNEXE III

MODALITÉS DE CALCUL DES SURCOÛTS

Cette annexe III est une notice de remplissage du modèle de grille des surcoûts qui figure en annexe IV. Cette grille permet d'estimer les surcoûts par patient et pour le nombre prévisionnel de patients par centre. Elle doit être établie par l'établissement coordonnateur pour la convention princeps. Cette grille servira de base lors de la facturation en ajustant le nombre de patients inclus et d'actes réalisés. Lors de cette facturation, des surcoûts non prévisibles pourront le cas échéant être ajoutés (voir *infra*).

Pour remplir la grille de surcoûts, autant de lignes que de besoins seront ajoutées en fonction du nombre et de la nature des surcoûts identifiés.

Des référentiels décrivent les surcoûts et la valorisation associée :

Typologie de recherche (annexe V).

Forfaits (annexe VI).

Tâches d'investigation (annexe VII).

Surcoûts de pharmacie (annexe VIII).

La typologie de la recherche

Afin de modéliser des coûts moyens en fonction de la durée et de la complexité des recherches, une typologie est proposée. Le principe retenu est que plus une recherche est longue et complexe, plus le coût de tâches d'investigation sera élevé.

Le tableau permettant de classer une recherche en fonction de sa durée et de sa complexité est en annexe V.

Les forfaits (annexe VI)

Les forfaits ont vocation à couvrir des coûts administratifs et logistiques liés à la recherche. Ils sont de quatre natures différentes :

- les frais fixes administratifs ;
- les frais de mise en place de l'essai ;
- les frais d'hébergement hôtelier ;
- les frais de logistique.

Ces forfaits sont décrits dans l'annexe VI.

La valorisation de chaque forfait est modulée en fonction de la typologie de la recherche le cas échéant.

Modalités d'implémentation des forfaits dans la grille de surcoûts (annexe IV) :

Colonne A : préciser la nature du forfait (décrit en annexe VI).

Colonne B : ne rien indiquer dans la colonne.

Colonne C : reporter la valorisation qu'il convient.

Colonne D : si le forfait est par centre, indiquer 1 ; si le forfait est par patient, indiquer le nombre de patients concernés.

Colonne E : indiquer, pour chaque forfait, le coût pour le centre ou par patient ($C \times D$).

Colonne F : calculer, pour chaque forfait, le coût pour le centre ou pour le nombre prévisionnel de patients avec les formules suivantes : pour les forfaits par centre $F = E$; pour les forfaits par patient $F = E \times$ nombre prévisionnel de patients pour le centre.

Les tâches d'investigation

La mise en œuvre et la réalisation de la recherche entraînent des tâches d'investigation supportées par l'établissement de santé.

Ces tâches sont valorisées à travers :

- l'estimation du temps médical ;
- l'estimation du temps technicien d'études cliniques ;
- l'estimation du temps infirmier et paramédical.

Ces tâches sont décrites en annexe VII.

Modalités d'implémentation des tâches d'investigation dans la grille de surcoûts (annexe IV):

Colonne A: indiquer les tâches à réaliser au regard du descriptif de l'annexe VII (par ex. consultation d'inclusion, visite de screening, pose et retrait de cathéter, etc.).

Colonne B: préciser la durée de la tâche à réaliser (telle que décrite dans l'annexe VII).

Colonne C: calculer la valorisation des tâches sur la base des coûts dans la fonction publique hospitalière du personnel impliqué.

Colonne D: indiquer le nombre de fois où la tâche est réalisée pour chaque patient (par ex. nombre de visites, nombre de pages de CRF, etc.).

Colonne E: calculer, pour chaque tâche, le coût par patient = C × D.

Colonne F: calculer le coût de la tâche pour le nombre prévisionnel de patients F = E × nombre prévisionnel de patients pour le centre.

Les actes nomenclaturés réalisés par les services cliniques et médico-techniques

Lorsque l'acte en plus de la prise en charge courante du patient est nomenclaturé, la valorisation est faite sur la base du tarif opposable de l'assurance maladie.

Modalités d'implémentation des actes nomenclaturés dans la grille de surcoûts (annexe IV):

Colonne A: renseigner le libellé complet de l'acte ainsi que le numéro de version de la nomenclature utilisée.

Colonne B: préciser le code de l'acte.

Colonne C: inscrire la valorisation de l'acte sur la base du tarif opposable de l'assurance maladie.

Colonne D: indiquer le nombre de fois où l'acte sera réalisé par patient.

Colonne E: calculer le coût par patient = C × D.

Colonne F: calculer le coût pour le nombre prévisionnel de patients = E × nombre prévisionnel de patients pour le centre.

Les actes non nomenclaturés réalisés par les services cliniques et médico-techniques

Pour les actes non nomenclaturés ou qui ne sont pas réalisés selon les standards de la pratique courante pour les besoins de la recherche, l'établissement de santé coordonnateur doit proposer une valorisation en euros sur la base d'une comptabilité analytique simplifiée prenant en compte les principales dépenses (personnel médical, personnel non médical et consommables).

Pour l'anatomocytopathologie, des forfaits sont proposés dans l'annexe VII.

Modalités d'implémentation des actes nomenclaturés dans la grille de surcoûts (annexe IV):

Colonne A: détailler la construction du coût de l'acte (temps et coûts des éléments pris en compte).

Colonne B: ne rien indiquer dans la colonne.

Colonne C: indiquer la valorisation en euros de l'acte.

Colonne D: indiquer le nombre de fois où l'acte sera réalisé par patient.

Colonne E: calculer le coût par patient = C × D.

Colonne F: calculer le coût pour le nombre prévisionnel de patients = E × nombre prévisionnel de patients pour le centre.

Les surcoûts de pharmacie

Les surcoûts de pharmacie correspondent aux prestations réalisées par la pharmacie à usage interne dans le cadre de la recherche.

Les prestations sont décrites dans l'annexe VIII. Elles correspondent à:

- des prestations standards;
- des actes pharmaceutiques supplémentaires;
- l'achat de produits pharmaceutiques ou dispositifs médicaux supplémentaires demandés par le promoteur.

Modalités d'implémentation des surcoûts de pharmacie dans la grille de surcoûts (annexe IV):

Colonne A: préciser la nature des surcoûts.

Colonne B: ne rien indiquer dans la colonne.

Colonne C: indiquer le coût unitaire.

Colonne D: indiquer le nombre de fois où l'acte sera réalisé par patient.

Colonne E: calculer le coût par patient = C x D.

Colonne F: calculer le coût pour le nombre prévisionnel de patients = E x nombre prévisionnel de patients pour le centre.

Surcoûts non prévisibles mais applicables à la recherche

Ces surcoûts ne peuvent pas être chiffrés à l'avance au moment de l'élaboration de la grille des surcoûts. Ils correspondent à des événements survenant au cours de la recherche (hospitalisation liée à des événements indésirables, examens supplémentaires suite à un effet secondaire du traitement de l'étude, etc.).

Ces surcoûts ne seront pas affichés dans la grille initiale lors de la signature de la convention. Ils seront détaillés dans la grille au moment de la facturation de la recherche par l'établissement de santé.

Ces surcoûts, imputables à la recherche, seront valorisés et facturés aux frais réels.

Modalités d'implémentation des surcoûts non prévisibles dans la grille de facturation.

Colonne A: une description précise du surcoût non prévisible mais imputable à la recherche (voir la partie relative aux actes nomenclaturés et non nomenclaturés).

Colonne B: s'il s'agit d'un acte nomenclaturé, préciser le code de l'acte.

Colonne C: indiquer la valorisation en euros.

Colonne D: indiquer le nombre de fois où l'acte a été réalisé par patient.

Colonne E: calculer le coût par patient = C x D.

Colonne F: calculer le coût pour le centre = E x nombre de patients concernés.

ANNEXE IV

MODÈLE DE GRILLE DE SURCOÛTS

Grille des surcoûts hospitaliers engagés pour la réalisation de la recherche

Entreprise promoteur		
CRO		
Recherche		
Établissement de santé		
Investigateur		
Service		
Nombre prévisionnel de patients pour le centre		

Désignation des actes et prestations réalisés:

(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	(F)
	CODIFICATION	COÛT unitaire €	NOMBRE par patient ou pour le centre	TOTAL des frais pour un patient ou pour le centre €	TOTAL pour le nombre des patients du centre ou pour le centre €
FORFAITS					
Forfait frais fixes administratifs	FORFAIT/centre			0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
Forfait frais de mise en place de l'essai	FORFAIT/centre			0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
Forfait frais d'hébergement hôtelier	FORFAIT/visite			0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
Forfait frais de logistique	FORFAIT/visite			0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
TÂCHES D'INVESTIGATION					
Estimation du temps médical				0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	

Estimation du temps technicien d'études cliniques/ARC hospitalier et technicien de laboratoire: si applicable (personnel rémunéré par l'établissement de santé)				0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
Estimation du temps infirmier				0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
ACTES NOMENCLATURÉS					
				0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
ACTES NON NOMENCLATURÉS SERVICES CLINIQUES ET MÉDICO-TECHNIQUES					
				0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
AUTRES SURCOÛTS IMPUTABLES À L'ESSAI					
				0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
PHARMACIE					
Prestation standard	FORFAIT			0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
Actes pharmaceutiques supplémentaires				0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
Achat de produits pharmaceutiques ou dispositifs médicaux supplémentaires demandés par le promoteur				0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	

				0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
Surcoûts non prévisibles (à renseigner au moment de la facturation)					
				0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
				0,00	
TOTAL					0,00

ANNEXE V

TYPOLOGIE DES RECHERCHES

Evaluation des surcoûts hospitaliers pour les essais à promotion industrielle : référentiel des types de recherche				
Définitions des différentes typologies de recherche				
Type de recherche :				
items :	Courte/Simple	Courte/Complexe	Longue/Simple	Longue/Complexe
Participation patients < 1an	X	X		
Participation patients > 1an			X	X
Nbre de visites < 10	X		X	
Nbre de visites > 10		X		X
Maximum 2 bras de traitement	X		X	
> à 2 bras de traitement		X		X
Phase III ou IV	X		X	
Phase I ou II		X		X
Impliquant au maximum 2 services (or phcie et celui de l'IP) et/ou PMT (hors imagerie couteuse)	X		X	
Impliquant plus de 2 services (or phcie et celui de l'IP) et/ou PMT et/ou imagerie couteuse		X		X
Ni hospi ni acte réalisé avec asepsie (secteur stérile , bloc)	X		X	
Avec hospi et/ou acte réalisé avec asepsie (secteur stérile, bloc)		X		X
Ni PK, ni PD, ni sous étude	X		X	
Réalisation de PK et/ou PD et/ou participation à une sous étude		X		X
Cas particuliers :				
=> recherche complexe :				
Réalisée dans une spécialité couteuse (réanimation, SI, soins palliatifs, chirurgie, brulés, greffe)				

ANNEXE VI

DESCRIPTION DES FORFAITS ADMINISTRATIFS ET LOGISTIQUES

Evaluation des surcoûts hospitaliers pour les recherches à promotion industrielle : référentiel pour les forfaits pouvant être mis en œuvre	
Forfait frais fixes administratifs	
- enregistrement de la recherche	
- procédure d'élaboration de la convention financière et de la grille des surcoûts	
- suivi financier et administratif de la convention, y compris des avenants	
	500€ pour le centre coordonnateur 200€ pour les autres centres
=> frais supplémentaires pour l'élaboration d'un avenant UNIQUEMENT si la modification substantielle de la grille de surcoûts est liée à une modification radicale du protocole	
	Pas d'avenant pour les modifications mineures (nbre d'inclusions ou durée de l'étude)
	Modification majeure radicale: 100€ pour le centre coordonnateur 50€ pour les autres centres
=> facturé dès la signature de la convention, même si la décision d'annulation avant démarrage est imputable au promoteur si la grille des surcoûts a déjà été élaborée	
=> facturé même si aucun patient inclus	
Forfait frais de mise en place de la recherche	
- présélection du centre	
- prise de connaissance du protocole et de ses exigences	
- étude de faisabilité	
- contribution à l'élaboration de la grille des surcoûts	
- réponse à des questionnaires pour vérifier la maîtrise des BPC	
- réunion de mise en place	
- majoration en raison de la complexité de l'étude	
	* différents bras thérapeutique impliquant plus de 2 schémas de suivi de patients
	* étude réalisée dans une spécialité couteuse (réanimation, SI, soins palliatifs, chirurgie, brûlés, greffe)
	300€/ centre pour les recherches simples et les recherches d'extension 600€ / centre pour les recherches complexes
=> facturé même si aucun patient inclus	
=> facturé dès la signature de la convention	
Forfait frais d'hébergement hôtelier	
- frais liés aux repas	
- frais de mise à disposition d'une chambre	
- chauffage	
- fluides	
- services techniques...	
- temps médical et infirmier de suivi : frais forfaitisés différents de la compensation des actes supplémentaires liés à la recherche pratiqués dans la journée	
=> le forfait doit correspondre à l'occupation effective nécessitée par le protocole, d'un lit, d'un fauteuil : l'occupation n'est pas systématique	
	* Hébergement < 24 heures : forfait + 1heure temps médical + 1 heure temps infirmier Forfait /visite : 228€
	* Hébergement > 240 heures : forfait + 2 heures temps médical + 2 heures temps infirmier Forfait/visite : 416€
	* petit déjeuner Forfait /visite : 4€
=> facturé / patient / hospi / HDJ	
Forfait frais de logistique	
- téléphone	
- secrétariat dont prise de rendez vous	
- bureautique	
- petit matériel	
- frais d'archivage des documents relatifs à l'étude (hors documents pharmaceutiques) et maintien de l'accès aux données	
- participation aux frais de fonctionnement de l'hôpital (entretien des locaux, gestion des déchets, stérilisation...)	
- participation à l'amortissement des investissements hospitaliers	
=> forfait applicable à tous les patients inclus au prorata des screening et des inclusions réalisés, quelque soit le nombre de visites effectives, y compris si des visites et des actes supplémentaires sont réalisés sur la totalité de la durée de l'étude	
	Forfait : nbre de visites / patient corrélé au type de recherche
	Facturation/inclusion sans plafonnement sur la base de la grille de typologie des recherches
	Recherche simple = 2€ par visite Recherche complexe = 4€ par visite Pas de plafond
=> si intervention de personnels extérieurs à l'établissement(hors ARC promoteur) :	
	frais pour mise à disposition de locaux * + 1€/visite/patient

ANNEXE VII

TÂCHES D'INVESTIGATION

Evaluation des surcoûts hospitaliers pour les recherches à promotion industrielle référentiel des tâches d'investigation et/ou des actes NON nomenclaturés pouvant être mis en œuvre									
Estimation du temps médical									
- Consultation d'inclusion : information du patient par le médecin et recueil du consentement									
1 heure de temps médical quelque soit le type de recherche									
1 heure supplémentaire pour les essais pédiatriques, aux urgences, en réanimation...									
Facturation uniquement patients ayant signé un consentement									
- Suivi téléphonique :									
15 mn quelque soit le type de recherche									
- Autres intervenants :									
Relecture d'examens si exigée par le protocole :									
Recherche simple: 15 mn									
Recherche complexe: 30 mn									
Estimation du temps Technicien d'Etudes Cliniques/ARC hospitalier et Technicien de laboratoire : si applicable (personnel rémunéré par l'établissement de santé)									
- Forfait formation, prise de connaissance de la recherche (protocole et organisation), formation au CRF :									
Facturation de la formation même si pas d'inclusion									
Recherche simple :									
* 1 heure pour CRF papier									
* 2 heures pour CRF électronique									
* 1 heure pour la lecture du protocole									
* 1 heure pour la rédaction des procédures pour le service									
* 1 heure pour la gestion administrative									
Recherche complexe :									
* 1 heure pour CRF papier									
* 2 heures pour CRF électronique									
* 2 heures pour la lecture du protocole									
* 2 heures pour la rédaction des procédures pour le service									
* 1 heure pour la gestion administrative									
- Participation au meeting investigateur :									
Pas facturé sauf si présence demandée par le promoteur. Auquel cas : prise en charge par l'Entreprise des frais de transport et d'hébergement									
- Visite de screening :									
=> préparation des visites : organisation et planification des actes protocolaires, hospitalisation...									
=> information du patient sur le déroulement pratique des visites de la recherche									
=> remplissage du CRF y compris reprises des antécédents du patient									
=> récupération des données sources									
Recherche simple :									
* 1 heure									
* 15 MN en plus par 10 pages de CRF sans distinction du type de CRF									
Recherche complexe :									
* 2 heures									
* 15 MN en plus par 5 pages de CRF sans distinction du type de CRF									
- Visites suivantes (phases de traitement et de suivi) :									
=> organisation de la visite (dont organisation et planification des actes protocolaires, hospitalisations...)									
=> saisie du CRF									
=> résolution des queries									
=> Gestion des Evénements Indésirables (cf article L1123-10 et dans le respect des BPC)									
Recherche simple :									
* 1 heure									
* 15 MN en plus par 10 pages de CRF sans distinction du type de CRF									
Recherche complexe :									
* 2 heures									
* 15 MN en plus par 5 pages de CRF sans distinction du type de CRF									
- Visite de fin de la recherche ou d'arrêt prématuré :									
=> préparation de la visite (dont organisation et planification des actes protocolaires, hospitalisations...)									
=> saisie du CRF									
=> résolution des queries									
Recherche simple :									
* 1 heure									
* 15 MN en plus par 10 pages de CRF sans distinction du type de CRF									
Recherche complexe :									
* 2 heures									
* 15 MN en plus par 5 pages de CRF sans distinction du type de CRF									
- Formation du TEC aux questionnaires et carnets patient (par protocole) :									
* 1 heure/protocole									
- Formation initiale du patient au carnet patient électronique (par patient) :									
* 1 heure/patient									
- Formation initiale du patient à l'auto-questionnaire papier (par patient) :									
* 30 MN/patient									

ANNEXE VIII

SURCOÛTS DE PHARMACIE

	NATURE DES SURCOÛTS	COÛT unitaire (€)	NOMBRE d'actes par patient	COTATIONS des actes ou montant des frais
Prestation standard	Forfait pharmaceutique (1)	500 € la première année + 200 € par année supplémentaire		X
	Forfait dispensation nominative (2) (par ordonnance)		X	28 €
Actes pharmaceutiques supplémentaires	Destruction (3)	80 €		
	Reconstitution (4)			15 €/50 € si conditions stériles
	Conditions particulières de conservation (5)	50 €		
	Étiquetage ou ré-étiquetage (6)	< 10 unités: 15 € entre 10 et 50: 2 entre 10 et 50: 25€ > 50: 50 €	X	
	Visite supplémentaire de suivi (de monitoring) (au-delà de 6 visites par an)	30 €	X	X
	Réception/Livraison supplémentaire (au-delà de 4 par an)	20 €		
	Actes IVRS ou @VRS (Tous les actes: réception, dispensation, retours et autres actes validés par ce mode sont concernés, notamment l'attribution du traitement au patient.)	10 €	X	X
	Traçabilité spécifique (Un seul forfait à 70 € pour la totalité de l'essai): MDS, DMI et stupéfiants	70 €	X	
	Attribution d'un traitement au patient (appel d'un serveur vocal - IVRS)	X	X	10 € par appel
	Audits (y compris temps de préparation) Interne simple par le promoteur: 200 € par audit (si durée > 4H de présence effective du pharmacien = frais réels. Ne sont pas concernées les inspections des autorités compétentes)	200 € Si au-delà de 4 H = frais réels	X	X
	Référencement et saisie d'un protocole dans un logiciel de prescription (uniquement au cas par cas sur justificatif si reconstitution complexe de produits à l'essai (par ex.: cytotoxiques, anticorps monoclonaux)	150 €		Au cas par cas si reconstitution complexe de produits à l'essai (justificatifs)
Achat de produits pharmaceutiques ou dispositifs médicaux supplémentaires demandés par le promoteur de l'essai				Prix d'achat + 15 €/ligne de commande
TOTAL				

Guide d'utilisation de la grille de calcul des surcoûts pharmacie pour les essais à promotion industrielle

(1) Forfait pharmaceutique (mise en place et gestion) comprenant :

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

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

Si la durée de l'essai est supérieure à un an, le forfait est répété à hauteur de 200 € par année supplémentaire dans les mêmes conditions que le forfait initial.

L'année supplémentaire est comptée à échéance de la date de démarrage de la 1^{re} année de l'essai et se termine à la date de clôture de la pharmacie quand elle a été déterminée (par tout document écrit) ou à celle de fermeture du centre en l'absence de la première.

(2) Forfait dispensation (des produits dispensés dans l'essai):

Ce forfait comprend:

- analyse et validation de l'ordonnance;
- délivrance des unités thérapeutiques;
- traçabilité;
- conseil au patient;
- gestion des retours par patient, au fur et à mesure du déroulement des essais (y compris comptabilité).

Remarques:

En cas de demande de dispensations aux patients inclus à la fin de l'essai, les pharmaciens assureront à titre gracieux cette activité si cette disposition est d'emblée prévue dans le protocole d'essai.

La dispensation la nuit et en dehors des heures ouvrables (8 h 30-18 h 30 ou équivalent) = + 50 % du tarif

(3) Destruction:

Le forfait de 80 € s'applique à chaque campagne de destruction et donne lieu à un certificat de destruction (voir charte qualité des pharmaciens). Le nombre est à négocier avec le promoteur au démarrage de l'essai.

(4) Reconstitution des produits à l'essai:

S'applique aux produits expérimentaux. La reconstitution en routine d'un produit expérimental génère des contraintes spécifiques (cf. la définition des médicaments expérimentaux): rédaction d'un mode opératoire spécifique, garde des flacons utilisés, modification des conditions usuelles de reconstitution; solvants différents; stabilité souvent courte; traçabilité spécifique des lots, nécessité d'utiliser par exemple une hotte différente et de ne pas reconstituer en même temps produits AMM et produits expérimentaux.

Ces prestations sont facturées au forfait par reconstitution/préparation de:

15 €;

50 € si environnement protégé: salle blanche, isolateur, hottes. Les matériels nécessaires à la préparation et à l'administration sont inclus sauf dispositifs médicaux spécifiques.

(5) Conditions particulières de conservation et de stockage prévues dans le protocole du promoteur... (Items non cumulables):

- conservation à température contrôlée et documentation de température de conservation;
- colis très volumineux (palettes);
- immobilisation ou stockage des colis au-delà du temps de l'essai (conservation > 6 mois après);
- conditions de détention particulière (coffre).

Forfait de 50 € pour la totalité de l'essai.

(6) Étiquetage et réétiquetage

Forfait avec tranche selon le nombre d'unités thérapeutiques:

< 10 unités: 15 €;

10 à 50 unités: 25 €;

> 50 unités: 50 €.

Pas de surcoût si ce réétiquetage est fait par un ARC du promoteur industriel sous contrôle de la pharmacie.