

MARS 2010

Étude des coûts de fonctionnement et recommandations pour la mise à disposition de ressources biologiques à des fins de recherche

COLLECTION

Études & expertises

MISE À DISPOSITION DE
COÛTS DE FONCTIONNEMENT
LIÉS AUX ACTIVITÉS DES
TUMOROTHÈQUES À DES FINS
DE RECHERCHE.

À L'ATTENTION DES
RESPONSABLES DE
TUMOROTHÈQUES, DES
PORTEURS DE PROJETS, DES
DIRECTIONS D'ÉTABLISSEMENT
ET DE L'ENSEMBLE DES
ACTEURS DE RECHERCHE

Ce document correspond à l'objectif de la mesure 1 du Plan cancer : « Accélérer le développement et la qualité des outils de la recherche translationnelle : banque de tissus, cellules et fluides biologiques [...] ».

1. CONTEXTE ET OBJECTIF

La double mission des tumorothèques – sanitaires et scientifiques – suppose d'évaluer à la fois le rendu de service et les coûts associés à chacune de ces deux activités. La mise à disposition de ressources biologiques pour des projets de recherche engendre une organisation et des coûts de fonctionnement spécifiques, différents de ceux liés à la conservation et à la cession d'échantillons à des fins sanitaires et diagnostiques.

L'audit réalisé par l'INCa en 2007 a mis en évidence à la fois la forte augmentation du volume et l'amélioration de la qualité des activités des tumorothèques en application des nouvelles exigences légales, réglementaires, techniques, et scientifiques. En particulier, les enjeux liés au développement des activités de préparation et cession d'échantillons

à des fins scientifiques ont été identifiés et appréciés et se sont traduits par un investissement collectif, tant à l'échelle des institutions hospitalières, qu'à celle des tutelles qui ont soutenu cette priorité à travers leurs orientations budgétaires et le lancement d'appels à projets.

Toutefois les coûts de fonctionnement spécifiques des activités de recherche sont encore rarement pris en compte dans les budgets des tumorothèques, alors qu'ils sont de plus en plus fréquemment demandés dans l'élaboration des budgets des projets de recherche. L'intégration systématique des coûts relatifs à la gestion spécifique des ressources biologiques dans les projets de recherche est en effet un gage d'optimisation de la conduite des projets en termes de nombre d'échantillons étudiés, de respect des objectifs et des délais anticipés.

L'objectif du groupe de travail « Ressources biologiques » coordonné par l'INCa était de mettre à la disposition, non seulement des responsables de tumorothèques et des porteurs de projets, mais aussi des directions d'établissement, des directions de recherche clinique et plus généralement de tous les acteurs de recherche, une estimation des coûts de fonctionnement de mise à disposition de ressources biologiques, et des recommandations pour l'optimisation et l'organisation

de l'activité de collecte, de conservation et de préparation des échantillons biologiques à des fins de recherche.

Le groupe de travail a défini une méthode de calcul sur la base de coûts réels en l'état des technologies et investissements en 2009 (comptabilité analytique), et a établi une liste de coûts de référence, calculés en situation dans une douzaine de tumorothèques ou Centre de ressources biologiques (CRB), à l'intention des tutelles, des directions et des partenaires de recherche. Cette étude a bénéficié de la collaboration active du canceropôle Grand Sud-Ouest impliqué dans une démarche similaire avec ses huit tumorothèques.

Cette étude s'inscrit dans la continuité des travaux réalisés par l'Inserm en 2004 sur l'étude de coûts de fonctionnement d'un CRB et de la Charte éthique des tumorothèques de l'INCa en 2006. La communication des résultats de cette étude intervient concomitamment à la communication par la HAS des nouvelles Recommandations pour la cryopréservation de tissus, cellules et liquides biologiques issus du soin. Ce dernier document est accessible sur le site de la HAS à l'adresse : www.has-sante.fr.

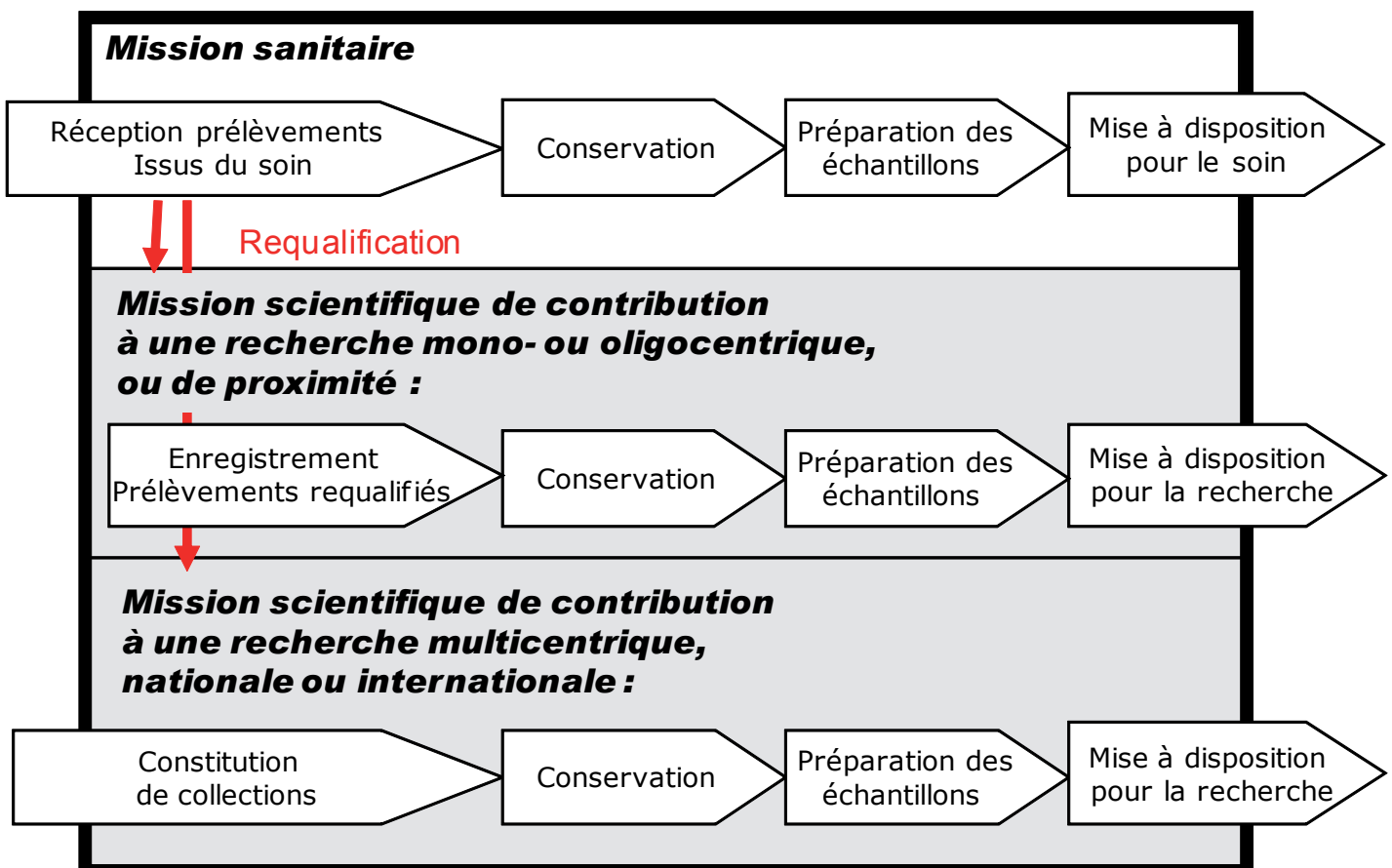
L'initiative de l'INCa intervient également en complément des travaux nationaux menés par la DHOS, et pilotés par le CHU de Montpellier, de révision du Référentiel des actes BHN-PHN, notamment du chapitre 19 relatif aux « collections et cultures ». Afin d'assurer la concordance des estimations de coûts de ces deux projets, l'INCa a sollicité la Direction de la mission T2A, et un membre du groupe de travail de l'INCa a été mis en relation (septembre 2009) avec les représentants de spécialités missionnés pour l'élaboration de la nouvelle nomenclature PHN-BHN. Les résultats présentés dans ce document pourront être ajustés en fonction des résultats de la mission de la DHOS.

2. PÉRIMÈTRE DE L'ÉTUDE

Rappel du fonctionnement et des activités d'une tumorothèque

Les tumorothèques ont pour fonction la réception, la conservation, la préparation d'échantillons tissulaires ou cellulaires, tumoraux ou sains, qualifiés pour des investigations biomédicales, génomiques et post-génomiques, expérimentales et translationnelles. La connaissance des exigences légales et réglementaires qui régissent les activités

FIG. 1. LES MISSIONS ET ACTIVITÉS D'UNE TUMOTHÈQUE



sanitaires ou scientifiques d'une tumorotheque doit permettre de définir un mode de fonctionnement et des clés de répartition des coûts par tâche et par produits dérivés.

Le travail de fond réalisé depuis plusieurs années pour améliorer le fonctionnement des tumorotheques a fait progressivement apparaître trois niveaux d'activité d'une tumorotheque :

- **sanitaire** : conservation et mise à disposition d'échantillons biologiques à des fins diagnostiques pour les patients de l'établissement, ou d'un réseau d'établissements hospitaliers, ou encore de partenaires du secteur libéral (dans le cadre des tumorotheques sanitaires régionales) ;
- **scientifique « de proximité »** : constitution de collections par requalification d'échantillons issus du soin (consentement, annotations actualisées, contrôles de qualité et extractions de produits dérivés...), et usage des collections par des scientifiques travaillant dans un environnement proche ;
- **scientifique**, avec participation à des projets scientifiques impliquant des équipes de recherche sans lien « organique » ou géographique avec l'établissement hébergeant la tumorotheque. La labellisation par le Comité consultatif des ressources biologiques (CCRB) au sein du GIS IBISA concerne principalement ce niveau.

Les coûts de fonctionnement relatifs à la contribution des tumorotheques à des projets de recherche se situent schématiquement à trois niveaux principaux :

Les étapes techniques pré-analytiques de préparation des échantillons

La réception, la vérification des critères minimaux de conformité (identification, intégrité...), l'étiquetage, la conservation et, d'une façon générale, l'ensemble des étapes pré-analytiques dans le « cycle de vie » d'un échantillon sont le plus souvent communes aux missions sanitaires et scientifiques, avec des degrés de complexité variable. L'évaluation du coût de ces étapes techniques est familière aux biologistes et peut donc être réalisée quel que soit l'usage final de l'échantillon, soit en utilisant l'approche de comptabilité analytique proposée ici, soit en travaillant à intégrer ces actes techniques dans le cadre de la révision

d'une nomenclature des actes médicaux prenant en compte les évolutions complexes de la biologie moderne.

La collecte prospective des annotations cliniques et biologiques, leur réunion et leur actualisation sont des activités propres à la recherche, qui font appel à une organisation et à des compétences différentes de celles des laboratoires de biologie ou d'anatomie et cytologie pathologiques. Plus spécifiquement, l'identification des annotations utiles à la conduite d'un projet de recherche est par essence propre à chaque projet scientifique. L'investissement – en temps et financier – ne peut être réduit à la réalisation d'actes techniques, et va varier considérablement d'un projet à l'autre, en particulier selon que les investigateurs seront capables ou non d'accéder à ces annotations en fonction de leurs liens antérieurs avec le gestionnaire et l'institution hôte de la tumorotheque (tumorotheque de proximité *versus* tumorotheque intervenant dans le cadre d'un projet multicentrique avec des investigateurs n'ayant pas directement accès aux ressources de la tumorotheque).

Les expertises médicales et scientifiques

L'analyse du fonctionnement des tumorotheques fait apparaître qu'un responsable de tumorotheque peut – selon l'organisation institutionnelle locale – endosser trois fonctions : acteur médical impliqué dans la prise en charge des malades, responsable de l'organisation des tâches (« gestionnaire ») de la tumorotheque et chercheur. Il est important de distinguer et de reconnaître le service rendu qui correspond à chacune de ces tâches, et donc d'être capable d'identifier le rôle des acteurs dans leurs différentes missions. Les expertises médicales, ou expertises « métier », sont indispensables à l'activité de recherche pour la sélection des cas et varient dans leur importance en fonction des objectifs et des critères d'inclusions des projets. Elles font intervenir plusieurs spécialistes et ont pour objectif d'assurer à la fois la qualité des échantillons cédés et la qualité des annotations associées. L'évaluation de la qualité des échantillons fait intervenir notamment les pathologistes, les hématologistes cellulaires et les biologistes moléculaires. L'évaluation de la qualité des annotations fait intervenir les médecins cliniciens, oncologistes, hématologistes, spécialistes d'organe et les

structures hospitalières chargées de la réunion, de l'actualisation et de la validation des annotations.

La disponibilité et l'implication des personnels scientifiques et médicaux ne sont pas acquises de manière implicite mais doivent être obtenues de manière explicite pour chaque projet de recherche. Après validation du projet scientifique par les instances compétentes de la tumorothèque (comité ou conseil scientifique), le degré et les modalités de leur participation doivent être discutées avec les personnes directement concernées et doivent être prises en compte dans l'évaluation des moyens supplémentaires à mettre en œuvre (Attaché de recherche clinique et techniciens dédiés) avec la direction gestionnaire de la tumorothèque et/ou la Délégation à la recherche clinique locale.

3. MÉTHODOLOGIE COMMUNE POUR LE CALCUL DES COÛTS DE FONCTIONNEMENT

L'étude a été circonscrite à la réévaluation de coûts réels, c'est-à-dire ce que coûte une activité ou une tâche à une unité fonctionnelle (tumorothèque ou CRB), sans marge ou pourcentage de bénéfice, sans capacité d'autofinancement et en l'état des technologies, salaires moyens et investissements en 2009 (structure des dépenses en comptabilité analytique).

Les procédures de prise en charge, de gestion, de préparation et de contrôle qualité des prélèvements pour la mise à disposition de produits dérivés à des fins de recherche sont variables. Afin d'établir des coûts de référence, une méthode commune de calcul a été définie, quel que soient le type tumoral et le type de prélèvement d'origine et sans précision de la quantité de matériel mise à disposition : les éléments principaux et étapes principales à comptabiliser ont été définis, et chaque centre a calculé ses coûts par unité d'échantillon, selon le produit dérivé mis à disposition (coupes de tissu congelé, coupes de bloc paraffine, ADN, ARN, cellules en culot ou en suspension, produits dérivés sanguins).

Compte tenu de la variabilité des coûts calculés selon la nature du prélèvement et de l'organisation de la tumorothèque, des

fourchettes de coûts ont été définies par « produit dérivé », incluant l'ensemble des prestations d'enregistrement, de préparation, d'expertise médicale (pour l'établissement du diagnostic), d'annotations minimum, et de contrôle qualité.

3.1. Les éléments principaux comptabilisés

Ressources humaines

La part des ressources humaines est prépondérante dans les coûts de fonctionnement.

Comme spécifié plus haut, il est important de dissocier la part des ressources humaines nécessaires aux actes techniques et systématiques des étapes pré-analytiques, de celle mobilisée pour l'expertise médicale et l'expertise scientifique spécifiques du projet (évaluation des projets et la demande associée, temps de relecture et de sélection des cas selon les critères d'inclusion du projet).

Les prestations liées aux expertises médicales et scientifiques n'ont pas été évaluées en raison de leur forte variabilité selon le projet et le degré d'implication des partenaires locaux. Seule la contribution des ressources humaines aux étapes pré-analytiques a été comptabilisée, sur la base de salaires horaires moyens, pondérée et répartie au prorata par unité de service et/ou échantillon, selon l'organisation de la tumorothèque.

Concernant l'étape de recueil d'« annotations », les ressources humaines peuvent représenter jusqu'à 80 % du coût. Les données à associer aux ressources biologiques sont plus ou moins nombreuses, « évolutives » et « complètes » selon le projet de recherche, et la prestation à fournir est très dépendante des exigences de l'investigateur et de la taille de la collection à céder. Cette prestation de service peut être déclinée selon trois niveaux :

- **annotation du set minimum de données** : ces données minimales correspondent aux informations identifiantes au sens du thésaurus de l'INCa permettant l'interopérabilité des tumorothèques = set minimum de données obligatoires du Référentiel national ;
- **annotation de données thématiques spécifiques** : ces données sont recueillies et saisies de façon systématique

dans le cadre d'un réseau thématique par une démarche prospective ou « néo-prospective » ;

- annotation de données spécifiques projet : ces données sont spécifiques d'un projet, recueillies par une démarche prospective ou recherchées rétrospectivement.

Seul le coût d'annotations minimum a été évalué et inclus à chaque prestation de service de mise à disposition de ressources biologiques. Le coût d'annotations thématiques spécifiques ne pourra être estimé qu'une fois défini dans le cadre d'un réseau thématique et par pathologie. Le coût d'annotations spécifiques d'un projet ainsi que les prestations liées aux expertises médicales et scientifiques ne pourront être calculés qu'au cas par cas entre les partenaires, et seront couverts de façon plus appropriée par un contrat de recherche.

Consommables

Calculés pour chaque acte élémentaire et par échantillon.

Équipement et matériel

Le calcul des coûts d'équipement et matériel s'est fait sur la base d'amortissements. Le coût d'équipement peut être calculé par jour, ou par manipulation, ou par échantillon, pondéré au prorata des activités soins/recherche.

Infrastructures et charges indirectes

Les coûts de loyer, électricité, téléphone, assurances, maintenance... sont variables selon les sites, le degré de mutualisation, l'activité de mise à disposition. Ce coût a été estimé à une valeur moyenne de 20 à 25 % du coût total.

3.2. Les étapes principales

Afin de pouvoir analyser et comparer les valeurs calculées d'un centre à un autre, le groupe de travail a défini les étapes principales dont les coûts devaient être comptabilisés.

Ces étapes sont :

- la réception > l'enregistrement > le stockage¹ ;

- le contrôle qualité (avant et/ou après stockage) ;
- l'extraction et la préparation de produits dérivés ;
- la récupération des annotations minimums ;
- la gestion administrative d'une demande d'échantillons.

3.3. Les prélèvements et produits dérivés

Le groupe de travail a répertorié les principaux types de prélèvements et produits dérivés susceptibles d'être utilisés à des fins de recherche. Ils sont schématisés dans l'organigramme (FIG. 2).

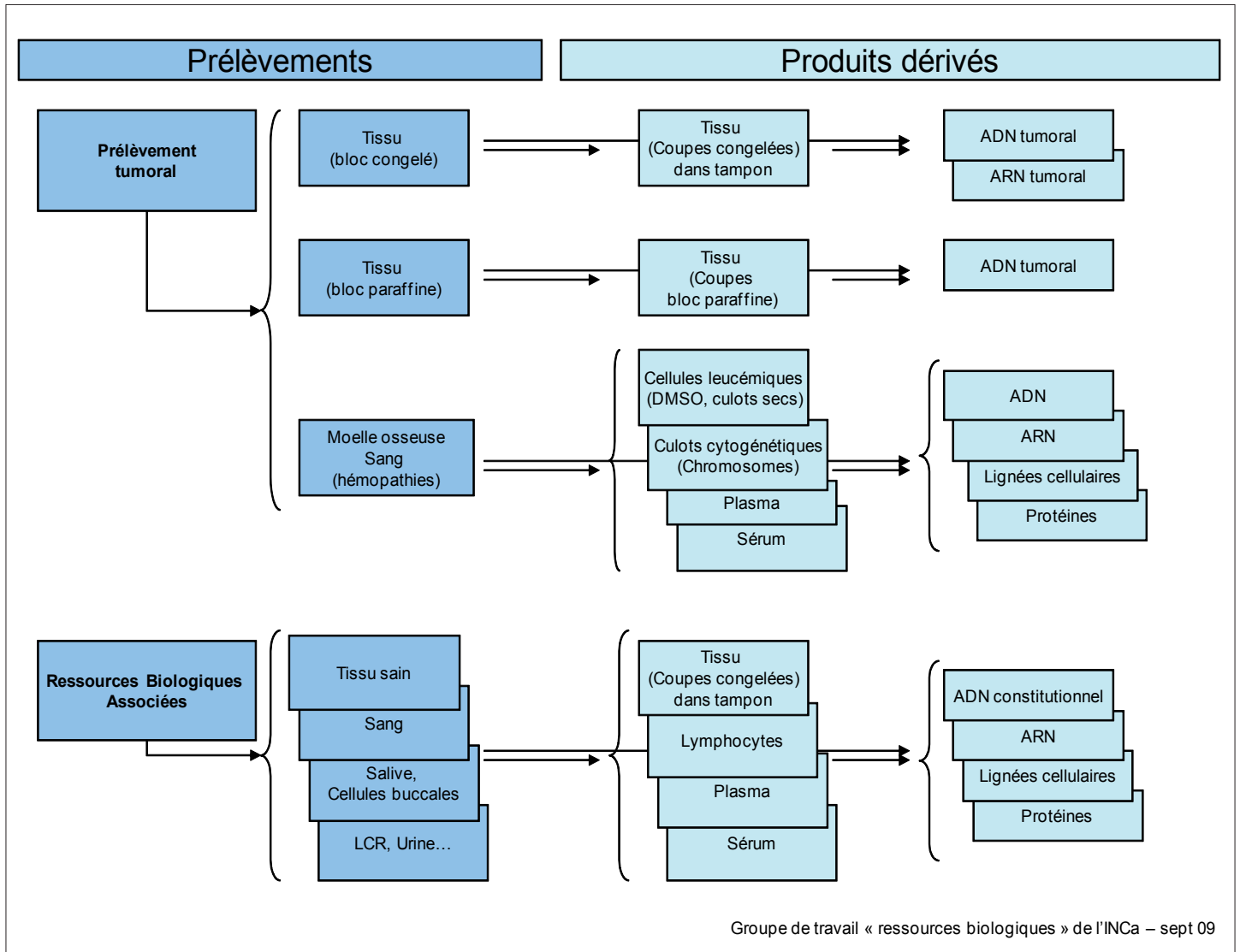
4. LISTE DES COÛTS DE RÉFÉRENCE

La synthèse des coûts calculés dans les différents établissements participant à l'évaluation fait apparaître une variabilité qui s'explique par des différences de coûts d'exploitation liées :

- au type de tumeur et de matériel disponible ;
- à la variation sur les coûts de salaires moyens (liés à l'ancienneté, la qualification, la structure) ;
- à la variation sur les amortissements (selon l'historique d'investissement des sites) ;
- à la variation du degré de mutualisation et/ou d'automatisation de l'unité fonctionnelle ;
- à la difficulté à estimer précisément le temps consacré par chaque acteur intervenant à chacune des étapes du procédé qui conduit à inscrire un échantillon à l'inventaire de la banque : de ce point de vue, une variation de quelques minutes dans l'évaluation du temps consacré par un médecin hospitalier fait varier beaucoup plus significativement le coût final attribué à un échantillon que la substitution d'un consommable à un autre. Cette difficulté est consubstantielle à la double mission des tumorothonèques, qui rend par exemple très difficile la dissociation des actes et du temps consacré par le médecin anatomocytologiste dans son rôle de médecin chargé d'établir le diagnostic de cancer et dans celui de contributeur à la constitution des collections de la tumorothonèque.

1. Seul le coût de stockage « minimum et transitoire » a été inclus aux fourchettes de coûts par produit dérivé. Un stockage de long terme engendre des coûts d'équipements et de consommables propres à cette activité de service, et sont à considérer spécifiquement.

FIG. 2. ORGANIGRAMME PRÉLEVEMENTS ET PRODUITS DÉRIVÉS



Néanmoins, les membres du groupe de travail ont été en mesure de proposer des fourchettes de coûts pour chacune des prestations qui se situent dans un ordre de

grandeur cohérent, avec un écart entre la valeur minimale et la valeur maximale qui est en règle générale inférieur à un facteur de 2.

FOURCHETTES DES COÛTS PAR TYPE D'ÉCHANTILLONS : (COÛT DE STOCKAGE MINIMUM ET TRANSITOIRE INCLUS)

	COÛTS ÉTABLIS	
	Min	Max
Tissu, bloc congelé	70 €	120 €
Tissu, coupes congelées (dans tampon)	50 €	120 €
Tissu, bloc (supplémentaire) paraffine	90 €	110 €
Tissu, coupes bloc paraffine (lames blanches)	100 €	150 €
ADN tumoral	100 €	200 €
ARN tumoral	130 €	200 €
Plasma	25 €	60 €
Sérum	20 €	40 €
Culot Leucocytes	45 €	90 €
Cellules en DMSO	60 €	110 €
Culture primaire	400 €	550 €

FOURCHETTES DE COÛTS DU STOCKAGE/ HÉBERGEMENT À LONG TERME

	COÛTS ANNUELS	
	Min	Max
Cryotube en azote liquide	0,70 €	2,50 €
Paillette en azote liquide	0,15 €	0,55 €
Cryotube à -140° C	0,30 €	0,75 €
Cryotube à -80° C	0,20 €	1,00 €

CONCLUSION

Recommandations pour l'optimisation des coûts et l'organisation de l'activité de collecte, de conservation et de préparation des échantillons biologiques à des fins de recherche

1. Le groupe de travail « Ressources biologiques » de l'INCa recommande la valeur des fourchettes de coûts de fonctionnement présentées dans ce document pour leur application éventuelle dans la budgétisation de projets de recherche.

Ces coûts pourront être répercutés directement à l'utilisateur final de la collection par facturation, ou être couverts par une partie du budget demandé à l'occasion de la réponse à un appel d'offres, matérialisant un partenariat scientifique.

En aucun cas l'INCa n'impose la facturation de ces coûts de fonctionnement, notamment dans le cadre de missions d'intérêt général, mais l'INCa reconnaît qu'une compensation financière des prestations de services, calculée sur la base des fourchettes de coûts de fonctionnement et négociée dans un accord partenarial, contribue au soutien et à la pérennisation des infrastructures qui prennent en charge la collecte, la préservation, le contrôle et la préparation des ressources biologiques et facilite le montage de projets de recherche.

2. En dehors de la préservation des échantillons à des fins sanitaires et diagnostiques, la collecte et la conservation des échantillons à des fins de recherche doivent être guidées par une stratégie scientifique de l'institution qui finance la biobanque.

Les coûts engendrés par la mise à disposition de ressources biologiques doit faire prendre conscience à l'ensemble des acteurs de recherche qu'il est nécessaire d'organiser cette activité pluridisciplinaire afin d'optimiser au mieux les investissements collectifs.

La collecte et le stockage de ressources biologiques qui ne sont pas motivés par des objectifs scientifiques précis engendrent des coûts (hébergement, temps de ressources humaines ...) qui pèsent sur la structure d'établissement, mais aussi réduisent la capacité de la biobanque à

participer aux projets de recherche.

Les directions d'établissement et les responsables de collections doivent avoir conscience des coûts engendrés par le stockage à long terme, et une concertation annuelle devrait être organisée avec le responsable de la tumorothèque, afin de justifier les moyens nécessaires à la préservation des échantillons et au maintien des collections.

3. Les moyens et l'organisation de l'activité des tumorothèques à des fins de recherche doivent être autant que possible anticipés d'une part avec les directions locales et d'autre part avec et par les porteurs de projets.

La contribution d'une tumorothèque à des travaux de recherche sera d'autant plus efficace que les moyens nécessaires à la collecte et la préparation d'échantillon seront anticipés par une organisation à la fois :

- locale, avec la direction et les différents acteurs scientifiques et médicaux d'établissement, ainsi que les DRC, par la définition des priorités et l'anticipation des moyens locaux à mettre en œuvre, une organisation et des procédures qui définissent le rôle de chacun dans l'ensemble du processus de collecte,
- et multicentrique, avec les coordonnateurs de projets, mais aussi avec l'ensemble des partenaires de recherche dans le cadre de réseaux thématiques, par la mise en œuvre de procédures communes qui garantiront la faisabilité et la qualité du projet.

Le montage de projet de recherche par un coordonnateur de projet sera plus efficace et sa faisabilité mieux assurée si l'ensemble des éléments définis par les critères d'inclusions des ressources biologiques sont anticipés et optimisés dans le cadre de recherches thématiques, et éventuellement bien définis et organisés dans la coordination prospective d'un projet ou d'un essai thérapeutique.

4. Le groupe de travail n'a pas souhaité valoriser la notion de « préciosité » des ressources biologiques, compte tenu du caractère subjectif de cette notion, et des dérives qu'elle est susceptible d'engendrer dans la facturation de l'accès à ces ressources biologiques par la tumorothèque ou le CRB ; le travail du groupe s'appuie sur une comptabilité

analytique ; la marge de variation dans les coûts proposés dans ce document à l'issue de cette analyse offre aux gestionnaires de tumorothèques et aux responsables d'établissement la possibilité d'introduire un élément de pondération lors de la facturation de leurs prestations à leurs partenaires scientifiques. Une quantité importante de tumeur ou la rareté d'une tumeur n'engendrent pas de coûts supplémentaires pour sa préparation et sa mise à disposition. Ces éléments doivent être considérés d'un strict point de vue scientifique : **il est rappelé qu'il est de la responsabilité du conseil scientifique de la tumorothèque d'attribuer les échantillons aux équipes et programmes de recherche qui pourront exploiter au mieux ces ressources biologiques.**

- Une quantité importante de tumeur peut permettre un projet comportant une série d'analyses biomoléculaires complémentaires (étude « pan bio clinique »), ou une analyse nécessitant une grande quantité de matériel (étude « pan génomique »).
- La rareté ou la spécificité d'une tumeur doit en priorité conduire à mettre en place une organisation spécifique et souvent pluri-institutionnelle permettant

de constituer une collection de taille suffisante pour construire des projets de recherche et tester des hypothèses scientifiques avec une puissance statistique robuste.

Selon les projets et, notamment pour les études à grande échelle, il est important de :

- pouvoir disposer de matériel permettant l'extraction d'ADN constitutionnel, à partir de prélèvements de sang ou de tissu sain ;
 - disposer de toutes les données cliniques et biologiques du patient et de pouvoir les transmettre dans un format exploitable, dans le respect des règles éthiques et juridiques.
5. Les expertises scientifiques et médicales sont à considérer pour chaque projet, au cas par cas, avec les personnes concernées pour définir avec elles le niveau d'expertise et le temps de ressources humaines que cela implique, et avec la direction d'établissement et la DRC locale pour la prise en compte dans les contrats partenariaux des coûts de fonctionnements supplémentaires engendrés.

ANNEXE : Composition du groupe de travail de l'INCa missionné pour l'amélioration des conditions de mises à disposition de ressources biologiques à des fins scientifiques

GROUPE DE TRAVAIL « RESSOURCES BIOLOGIQUES » DE L'INCa			
Titre	Prénom	Nom	Représentant
M.	Pascal	BOUCHER	INCa
Pr	Christian	CHABANNON	Cancéropôle PACA
Mme	Lise-Marie	DAUFRESNE	Cancéropôle PACA
Pr	Françoise	GALATEAU - SALLE	Cancéropôle NORD OUEST
Pr	Paul	HOFMAN	Partenaire PNES poumon
Pr	Anne	JANIN	Cancéropôle IDF
Pr	Dominique	LEROUX	Société française d'hématologie
Dr	Agnès	NEUVILLE	Cancéropôle GRAND EST
Pr	Pascal	ROGER	Cancéropôle GRAND SUD OUEST
Pr	Jean-Yves	SCOAZEC	Cancéropôle LARA
Dr	Éric	TABONE	Cancéropôle LARA
Dr	Bruno	TURLIN	Cancéropôle GRAND OUEST
Dr	Séverine	VALMARY - DEGANO	Personne qualifiée, représentante du cancéropôle GRAND SUD OUEST de janvier 2008 à octobre 2009



Édité par l'Institut National du Cancer
Tous droits réservés – Siren 185 512 777
Conception : INCa
ISSN : 1760-7248

DÉPÔT LÉGAL mars 2010

Pour plus d'informations
www.e-cancer.fr

RÉF. ETUBIOREC10

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : 01 41 10 50 00
Fax. : 01 41 10 50 20
diffusion@institutcancer.fr