



ESSAIS CLINIQUES DÉCENTRALISÉS : DES PAROLES AUX ACTES

OCTOBRE 2022

Sommaire

• Préambule	1
• Les bénéfices de la décentralisation des essais cliniques	2 - 4
• Les pré-requis au lancement d'un projet de recherche clinique décentralisé	5
• Les freins actuels au développement des essais cliniques décentralisés	6 - 8
• Les cas d'usage propices à la décentralisation	9
• Les facteurs-clés de succès	10 - 11
• Nos recommandations	12
• Les contributeurs au Livre Blanc	13

Préambule

Les essais cliniques décentralisés (ECDs) sont des essais conçus pour « apporter l'essai au patient en utilisant des fournisseurs de soins de santé locaux, en optimisant les technologies de santé numériques et en permettant à la voix du patient d'accélérer l'accès aux thérapies pour les patients et de créer de l'efficacité à travers les processus de recherche clinique ».

La décentralisation peut être hybride, c'est-à-dire que seule une partie de l'essai clinique est décentralisée, le cœur de l'essai clinique demeurant dans le centre investigateur.

Dans le cadre de ces travaux, nous nous sommes intéressés plus spécifiquement au domicile comme modalité de décentralisation recourant à l'intervention de professionnels de santé pour :

- Recueillir des données de santé via des questionnaires complétés par des patients ou par les professionnels de santé
- Organiser des prélèvements (sanguins, urinaires, ADN, etc.) et les transports subséquents
- Prendre des mesures (poids, signes vitaux, électrocardiogramme, etc.)
- Réaliser des tests de dépistage (covid-19, grossesse, etc.)
- Administrer un traitement et organiser les transports subséquents
- Prodiger des soins (par ex. une séance de rééducation)
- Informer les patients
- Suivre l'observance du traitement

Dans la majorité des cas, les professionnels de santé intervenants dans ce cadre sont des infirmiers ou des kinésithérapeutes, de statut libéral.

Fruit de retours d'expérience, d'entretiens avec différentes parties prenantes et de points de vue des différents acteurs de la prise en charge, ce livre blanc a pour objectif de déterminer les conditions optimales de réalisation d'un projet d'étude clinique décentralisée hybride à domicile.

Nouvelle pratique, nous espérons qu'il répondra aux questions de promoteurs ou d'investigateurs désirant se lancer dans cette innovation organisationnelle à fort impact pour le système de santé français.



Florence HERRY,

Infirmière et co-fondatrice de libheros,
animatrice du groupe de travail sur les Essais
Cliniques Décentralisés de l'AFCROs



Magaly ROHÉ,

Directrice des opérations chez libheros,
co-animatrice du groupe de travail sur les Essais
Cliniques Décentralisés de l'AFCROs

Les bénéfices de la décentralisation des essais cliniques

Pour les patients

- **Améliorer l'expérience des patients** vis-à-vis de la recherche clinique, en évitant des visites très rapprochées à l'hôpital et le stress attendant à ces visites
- **Alléger l'organisation et la logistique** liées à la participation à un essai clinique via la diminution des déplacements et une plus grande sécurité des horaires de passage
- **Sécuriser la prise en charge**, les déplacements pouvant représenter un risque selon la pathologie
- **Eviter les coûts indirects** de déplacement des proches vers le centre investigateur, non pris en charge, ou les avances de frais de déplacements pour les patients
- **Dédier du temps à l'information**, à la réalisation du protocole et au recueil de données correspondant en s'appuyant sur le cadre rassurant du domicile et sur le ressenti de proximité généré avec les professionnels de santé
- **Diminuer les arrêts maladies** liées aux absences nécessaires des patients pour se déplacer à l'hôpital et réaliser les visites de l'étude clinique

70% des patients inclus dans un essai clinique résident à plus de 2 heures d'un centre investigateur*

Suite à un sondage réalisé auprès des patients de la communauté de libheros, sur 383 répondants :

- seulement **8%** des répondants se sont déjà vu proposer de participer à un essai clinique
- parmi les patients ayant refusé de participer à un essai clinique, **1 sur 5** l'a fait au motif d'un protocole jugé trop contraignant
- **65%** des individus ayant participé à un essai clinique déclarent qu'ils auraient préféré qu'une partie du protocole de recherche se déroule à domicile, notamment pour les prises de sang

Les bénéfices de la décentralisation des essais cliniques

Pour les investigateurs et les promoteurs

- Améliorer le taux de recrutement/inclusion dans les études
- Optimiser le taux de rétention/adhérence aux protocoles
- Optimiser la qualité de la donnée renseignée, via une aide au patient par le professionnel de santé (ou un renseignement par le professionnel de santé lui-même)
- Garantir la conformité du calendrier des visites prévues par le protocole, grâce à une organisation facilitée de celles-ci au domicile du patient
- Sécuriser l'observance en cas de co-médications
- Désengorger l'hôpital par la réalisation de certaines visites de l'étude au domicile des patients et ainsi libérer du temps aux équipes médicales, leur permettant de focaliser les ressources soignantes hospitalières sur d'autres tâches prioritaires, dans un contexte de ressources soignantes tendu
- Faciliter l'accès aux patients aux essais cliniques en permettant à des profils plus éloignés de la recherche clinique d'y participer

80 à 90% des essais sont retardés en raison de difficultés à recruter des patients*

Les bénéfices de la décentralisation des essais cliniques

Pour les professionnels de ville

- **Se sentir valorisé** à participer à l'innovation, en les intégrant à l'équipe de recherche
- **Faire évoluer les compétences** des soignants de ville en les formant aux bonnes pratiques cliniques
- **Renforcer l'articulation ville-hôpital** grâce à une augmentation de projets en équipe (par exemple, les infirmiers libéraux ont tous exercé au préalable en milieu hospitalier)

Un sondage mené par libheros auprès des 18 000 infirmiers libéraux de la communauté libheros PRO confirme l'intérêt élevé de ces professionnels pour la recherche clinique :

- Sur une échelle de 1 à 5, leur intérêt à participer à des projets de recherche clinique à domicile est évalué à **4,1/5** en moyenne (834 répondants)
- Parmi les retours, on note notamment les verbatims suivants :
"Participer à mon échelle à la l'amélioration de la prise en charge", "Développer mon savoir-faire", "Travailler à nouveau avec des équipes hospitalières"
- 107 indiquent avoir déjà participé à un projet de recherche clinique

Interrogé, le Conseil de l'Ordre des Masseurs Kinésithérapeutes confirme le vif intérêt de la profession à participer à des projets de recherche, d'autant plus que 87% de la profession exerce en dehors du milieu hospitalier (en libéral), rendant ainsi plus accessible les actes de kinésithérapies pour les patients. Aujourd'hui, 300 masseurs kinésithérapeutes ont complété une formation vers la recherche clinique en constante augmentation.

Les pré-requis au lancement d'un projet de recherche clinique décentralisé

1. Le respect du **rôle et des compétences des intervenants** lors du choix de la décentralisation des activités, impliquant une nécessaire évaluation en amont de la complexité des tâches à réaliser et à formaliser dans le protocole de délégation
2. La garantie d'une **équité d'accès pour les patients en situation d'illectronisme**
3. L'obtention de l'**accord du Comité de Protection des Personnes (CPP)** à l'organisation d'une partie du protocole à domicile
4. La parfaite **protection des données personnelles des patients** et la traçabilité du circuit de la donnée, notamment le respect de la méthodologie de référence de la CNIL MR-001
5. L'utilisation d'**outils de dématérialisation** (tels que ePRO, eCOA, eCRF, etc.) adaptés au recueil de données à distance
6. La formation aux **Bonnes Pratiques Cliniques (BPC)** des professionnels de santé intervenants
7. Le **circuit d'articulation avec l'équipe médicale hospitalière à prévoir en cas d'événement indésirable**, pour une réalisation optimisée du déroulement de l'étude clinique comprenant la survenue d'événement indésirable
8. L'accomplissement des **déclarations aux Ordres compétents** en amont de l'intervention des professionnels de santé

Les freins actuels au développement des essais cliniques décentralisés

Les retours d'expérience suite aux projets de recherche clinique décentralisée ainsi que les entretiens menés ont pu mettre en avant différents freins à la mise en œuvre d'essais cliniques décentralisés.

Culturels

- Face à certains freins liés aux habitudes, présentant un changement organisationnel important, une démarche de **conduite du changement** est à mener auprès de l'ensemble des acteurs.
- Par ailleurs, les établissements de santé ont besoin d'être rassurés sur le **maintien des enveloppes budgétaires** qui leur sont allouées en dépit de ces nouvelles pratiques.
- La décentralisation entraînant nécessairement une **réallocation de ces investissements** sur le volet domicile, en l'absence d'étude médico-économique conduite pour démontrer le temps gagné par les équipes hospitalières, cette réallocation est perçue comme une réduction de moyens.
- Enfin, même si cela n'a pas été constaté dans la pratique, certains acteurs s'interrogent sur la **volonté de certains patients de maintenir la conduite de protocole en milieu hospitalier** par habitude ou par souhait de sanctuariser la prise en charge à l'hôpital ; nous n'avons pas pu mesurer ce point.

Les freins actuels au développement des essais cliniques décentralisés

Qualité et réglementaires

- **La formation aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) n'étant pas incluse dans le cursus de formation des soignants**, peu sont aujourd'hui ceux qui sont formés et qualifiés à l'intervention sur des protocoles de recherche clinique décentralisée, notamment à domicile.
- **Souvent envisagée trop tardivement**, les demandes d'autorisation peuvent être des étapes bloquantes dans le processus de décentralisation ; en particulier, les études RIPH nécessitent de déclarer le domicile comme lieu de recherche auprès des Agences Régionales de Santé concernées.
- Engageant la responsabilité pleine et entière de l'investigateur principal dans la délégation de tâches, la décentralisation peut être source de **frilosité voire de refus des investigateurs à porter la responsabilité des activités réalisées à domicile**, et ce plus les actes demandés sont risqués (ex : injection du produit à l'étude vs prise de constantes), plus la réticence du professionnel investigateur est forte.
- En l'absence d'un cadre d'intervention clairement identifié, il a été constaté **une sensibilité des différents CPPs variable sur le sujet** et parfois protocole-dépendant. A titre d'exemple, une CPP a imposé la présence d'un médecin lors de visites organisées par un kinésithérapeute.
- A l'heure actuelle, **l'e-consentement n'est pas autorisé en France** aujourd'hui en raison de la protection du traitement informatisé de données. L'autoriser nécessiterait la modification des méthodologies de référence de la CNIL. Un travail est en cours à ce sujet, piloté par la CNRIPH. Le consentement devant être recueilli par le centre lors de la visite initiale, ce qui ne pose pas de frein en tant que tel lors de projets de décentralisation hybrides. En revanche, l'absence d'autorisation du e-consent peut-être un frein dans le cas d'un besoin de re-consentement en cours d'étude.

Les freins actuels au développement des essais cliniques décentralisés

Opérationnels

- Pour les investigateurs, les différentes expériences ont fait remonter **des difficultés à identifier des soignants formés et qualifiés** et à organiser la gouvernance et l'articulation avec l'équipe soignante en place.
- D'un point de vue organisationnel, **planifier le circuit logistique est parfois complexe**, (notamment s'il y a du matériel ou de l'analytique à prévoir, tout comme l'organisation des visites et des passages des soignants. Ces étapes chronophages peuvent être sources de découragement du côté des professionnels de santé hospitaliers.
- Lorsque des transporteurs sont intégrés aux dispositifs, **des contraintes de jours et/ou d'horaires de passage** complexifient encore ces schémas organisationnels.
- En ce qui concerne **la gestion du circuit du médicament**, parmi les pharmaciens interrogés, certains craignent par exemple un "glissement de tâches" du promoteur vers la pharmacie du site pour permettre d'assurer les activités de préparation, envoi et suivi des traitements, lorsqu'elles ne sont pas assurées par un transporteur.
- Dans certains cas, **des partenaires ont été identifiés mais ont été impliqués trop tardivement** dans les études. En cas de mauvaise information ou de coordination des acteurs, les professionnels de santé de ville peuvent se retrouver isolés.
- En termes d'outils, **le recueil et la transmission de données et/ou l'utilisation de cahier papiers inadaptés**, avec risques d'oubli ou de pertes, sont d'autant plus problématiques dans le cadre d'essais cliniques hors les murs ; la digitalisation revêt encore plus d'importance dans un environnement où les documents sont multiples et peu digitalisés ; souvent, les centres investigateurs de leur côté ne sont pas préparés à la numérisation des données recueillies, ni outillés de messagerie sécurisée.
- A l'inverse, **la multiplicité des outils numériques** peut nuire à l'efficacité et nécessiter des formations spécifiques (ex. projets impliquant de recourir à une plateforme pour le recueil du consentement patient et à une autre plateforme pour le recueil des données de l'étude).

Les cas d'usage propices à la décentralisation

La décentralisation d'un essai clinique présente un intérêt accru lorsque :

- **La fréquence de visites** à prévoir est élevée (par exemple : des prélèvements sanguins à réaliser tous les jours sur une certaine période pour évaluer la pharmacocinétique d'un médicament)
- Les actes et protocoles à réaliser sont **peu complexes** (par exemple : des prises de constantes, des prélèvements simples, des médicaments sous-cutanés sous forme injectable)
- **La distance à parcourir par les patients est élevée** (par exemple : des prélèvements sanguins, mesures de signes vitaux et un test de grossesse à réaliser pour des patients atteints de calcification des tissus mous et du cartilage, provenant de France et d'Espagne)
- Les patients sont en **difficulté de mobilité ou en situation de fragilité** (par exemple : des patients atteints de la maladie de Parkinson, de sclérose en plaques ou encore d'Alzheimer)
- Les **temps et les modalités de surveillance courts** (à ce titre, certaines administrations de traitement sont à proscrire)

Les facteurs-clés de succès

Avant la décision de décentralisation

- Anticiper la décentralisation dès la conception du protocole
- Réaliser une analyse de risque en amont sur la décentralisation du protocole, en limitant à des interventions à plus faible risque ou complexité
- Embarquer les investigateurs pour qu'ils soient convaincus de la pertinence de la décentralisation

Lors du choix des partenaires

- Solliciter de l'expertise dans l'organisation et la gestion des soignants si nécessaire
- Recourir à un réseau de soignants qualifié et formé, couvrant l'ensemble du territoire au niveau national si le projet est multicentrique ou dans des zones reculées
- Anticiper le recours à des prestataires de manière précoce, et les convier à la mise en place du protocole et les impliquer dans la co-construction des documents essentiels (délégation de tâches, manuel de formation)
- S'assurer que les outils proposés sont conformes aux référentiels socles de Ma Santé 2022
- Lorsqu'il s'agit d'administration de médicaments, s'appuyer sur les pharmacies à usage interne de l'établissement ou sur les pharmacies d'officine pour anticiper toute problématique de gestion de stocks

Les facteurs-clés de succès

Lors de la préparation du projet de recherche

- Digitaliser le processus et le recueil de données via des outils sécurisés HdS, garantissant la confidentialité des informations (ex. : cahier de transmission numérique utilisé dans le cadre d'un essai clinique de l'AP-HP).
- Utiliser des outils intégrés dans les usages des professionnels de santé, autonomes, en limiter le nombre et les interfacier le cas échéant.
- S'assurer que le protocole est accessible à tout type de patients (accès au numérique, compréhension de l'implication de la décentralisation, etc.) ; dans certains cas, donner le choix au patient de réaliser son protocole à l'hôpital.
- En matière de transport du circuit du médicament, apporter une vigilance particulière aux conditions de stockage et de transport et à leur traçabilité, suivi (par exemple sous température dirigée).
- S'assurer que le professionnel de santé a dédié son planning à la recherche clinique, pour éviter un mélange voire une priorisation des soins courants.
- Valoriser le temps passé par le professionnel libéral de manière complète, intégrant la formation et les volets administratifs.

Pendant le projet

- Développer une coordination forte des équipes investigatrices (hôpital, ARC, TEC) avec les professionnels de santé libéraux intervenant à domicile; notamment, identifier une personne contact, joignable à tout moment.
- Créer rapidement une proximité entre les ARC et les professionnels du domicile.
- Organiser des formations régulières, en continu auprès des équipes.

Nos recommandations

- 1. Encourager financièrement la décentralisation:** via l'allocation de subventions dédiées ou de dispositifs incitatifs pour les promoteurs s'y engageant, sans déposséder les hôpitaux publics des moyens accordés à la recherche.
- 2. Réévaluer le périmètre de responsabilité des acteurs hospitaliers :** conserver la supervision de l'étude à l'investigateur, mais délimiter la responsabilité de l'activité menée au domicile aux professionnels de santé libéraux intervenants et non aux professionnels hospitaliers.
- 3. Réaliser une étude médico-économique** permettant de démontrer l'impact de la décentralisation des essais cliniques.
- 4. Faire évoluer la MR-001** ne permettant pas aujourd'hui à un acteur de coordonner le volet décentralisé de façon la plus fluide, "le traitement de données directement identifiantes et de données de santé par le même sous-traitant [restant] exclu de la méthodologie de référence."
- 5. Reconnaître officiellement le domicile en tant que lieu de recherche :** si aujourd'hui, comme le précisait le compte-rendu des ateliers de Giens de 2021, rien n'empêche légalement d'organiser une partie de la recherche clinique à domicile, l'intégrer formellement dans la loi serait facilitant.
- 6. Faciliter le recours encadré au e-consent** pour faciliter le renouvellement du consentement (re-consentement).
- 7. Faciliter l'évaluation des CPP** des projets comportant un volet décentralisé en harmonisant les critères de revue des projets

Contributeurs au Livre Blanc

Ce Livre Blanc a été rédigé par les membres du Groupe de Travail Essais Cliniques Décentralisés de l'AFCROs :

<https://www.afcros.com/groupe-de-travail/essais-cliniques-decentralises/>

- Audrey ALEXIS , PSI
- Cécile ALLAIN , ICON
- Géraldine BATOT , KYOMED INNOV
- Fabrice BEAUCHENE , MISSION TEC (Groupe POPSI-CUBE)
- Dimitri BESSET , MISSION TEC (Groupe POPSI-CUBE)
- Charlotte CAMELI , SLBPHARMA
- Catherine FERRE , ICON
- Florence HERRY , LIBHEROS (Animatrice)
- Stéphanie LEBRETON , SLBPHARMA
- Anne MATHILLON , MEDPACE
- Audrey PASTURAUD , IQVIA
- Barbara PERNICONI , CERBA XPERT
- Lise RADOSZYCKI , CARENITY (groupe EVIDENTIQ)
- Magaly ROHÉ , LIBHEROS
- Arnaud VAUMOUSSE , EURAXIPHARMA

Le groupe de travail tient à remercier tout particulièrement les personnes suivantes, interrogées sur cette thématique :

- Dr Anthony BEHIN, neurologue dans l'Unité clinique de pathologie neuromusculaire · Institut de Myologie - Hôpital Pitié-Salpêtrière
- Mme Sabine DE LA PORTE, présidente du CPP 11 Île-de-France
- Mme Lauren DEMERVILLE, responsable Partenariats et Affaires Juridiques, Direction de la Recherche, Groupe AP-HP
- Mr Xavier GIROUX, ARC Medpace
- Mr Bastien MEZERETTE, coordinateur GIRCI Île-de-France
- Mme Céline ROUMIGUIE, préparatrice en pharmacie, Oncopôle de Toulouse
- M. Nicolas PINSAULT, Vice-président du Conseil National de l'Ordre des Masseurs-Kinésithérapeutes
- Dr Edith VERGNES, pharmacien responsables essais cliniques ICANS et CPS, Pharmacie du Centre Paul Strauss (CPS) de Strasbourg