



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

*Liberté
Égalité
Fraternité*



RECOMMANDATIONS PARTAGÉES SUR LES INTERACTIONS ENTRE LES CENTRES CLIP² ET LES PROMOTEURS OU LEURS REPRÉSENTANTS

**16 CLIP² - Centres labellisés
par l'INCa de phase précoce**

Dans un objectif d'amélioration de la qualité des essais cliniques de phase précoce en cancérologie conduits au sein des centres CLIP², le présent document lie le personnel de recherche des centres CLIP² (dénommés Attachés de Recherche Clinique (ARC) investigateur et centre investigateur dans le présent document) d'une part, et les ARC moniteurs, ainsi que les promoteurs ou leurs prestataires (dénommés ARC moniteur et promoteur/CRO dans la suite du document) d'autre part, et énonce les règles de collaboration attendues dans les relations réciproques entre les deux parties.

Ces recommandations visent à optimiser les relations entre centres investigateurs CLIP² et promoteurs des essais cliniques (ou leurs représentants de type *contract research organization* CRO), en facilitant l'accès aux informations des centres investigateurs aux promoteurs, et en harmonisant les données demandées par les promoteurs aux centres investigateurs, dans le respect des règles inhérentes aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) de l'ICH (*International Conference on Harmonisation*).

L'objectif final est de recentrer l'activité des centres investigateurs sur la prise en charge des patients inclus dans les essais cliniques de phase précoce, et d'améliorer la qualité des données collectées par les centres investigateurs, tout ceci afin de contribuer à renforcer l'attractivité de la France dans les essais de phase précoce.

Les procédures énoncées ci-dessous s'appuient sur les règles extraites de "*ICH Harmonised guideline – Integrated addendum to ICH E6 (R1): Guideline for good clinical practice E6 (R2) - Current Step 4 version dated 9 November 2016*" présentées en Annexe 1, et notamment sur son principe fondateur :

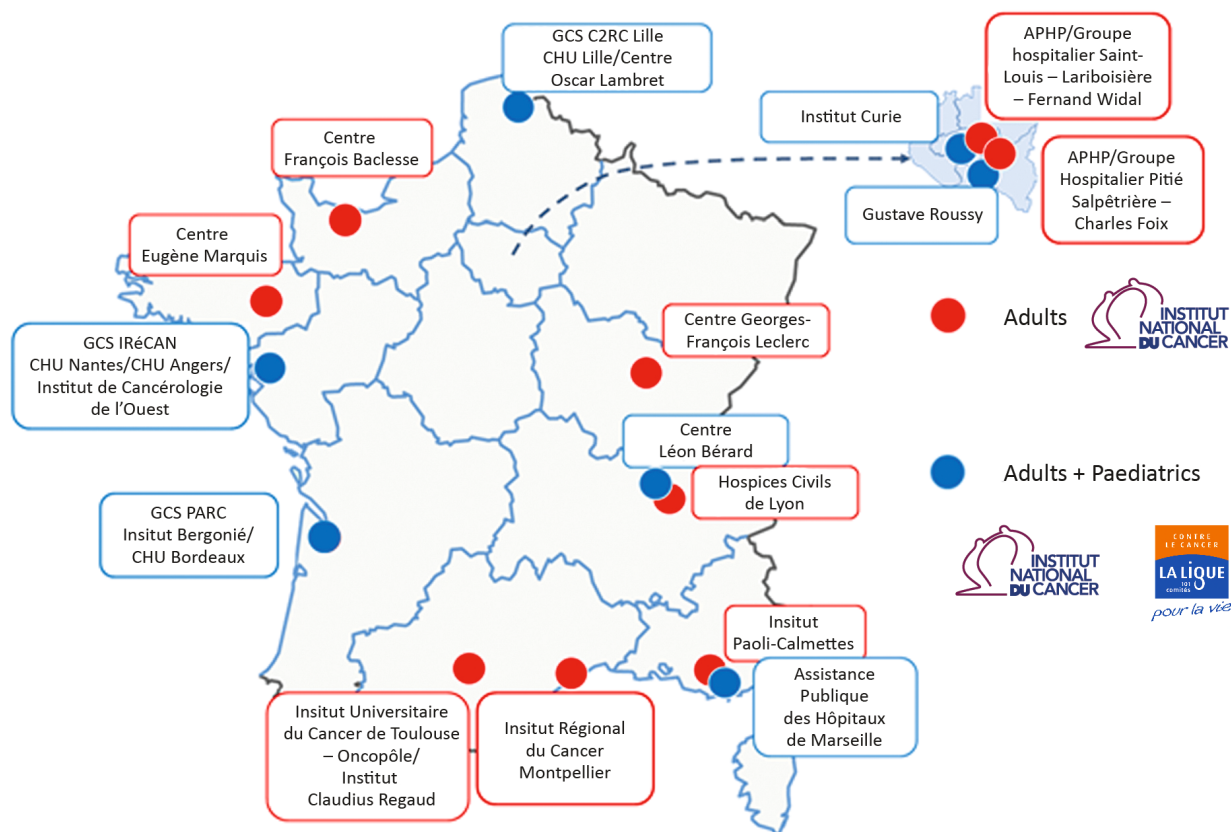
« *Les droits, l'innocuité et le bien-être des sujets ont préséance et doivent l'emporter sur les intérêts de la science et de la société* » (article 2.3).

Les zones **en jaune** doivent être **complétées et adaptées par chaque centre investigateur**.

Le présent document est adapté pour le centre CLIP² (mettre ci-après les nom & adresse du centre CLIP).

Nom et Adresse du centre CLIP +/- logo

1. CARTE DES CENTRES CLIP²



2. HORAIRES D'OUVERTURE DU SERVICE

Le service est ouvert de à

Les ARC investigateurs sont disponibles de à

(À adapter pour chaque centre)

Des astreintes médicales sont disponibles 7 jours sur 7.

3. MATÉRIELS ET LOCAUX À DISPOSITION

XXXXX salle(s) de monitoring est (sont) mise(s) à la disposition des ARCs moniteurs.

L'accès au dossier patient se fait sur dossier (Dossier papier, dossier informatisé, autres –

À adapter pour chaque centre)

En cas de dossier informatisé, l'ARC moniteur n'a accès qu'aux données des patients participants à l'étude qu'il vient contrôler.

Matériels disponibles : liste en annexe.

Le matériel utilisé dans les essais cliniques (tensiomètres, balances, appareils à ECG...) appartient à l'établissement et est sous sa responsabilité (garant de son bon fonctionnement), en adéquation avec la réglementation française. Un certificat de maintenance pourra être fourni en cas d'audit ou d'inspection.

Si le matériel est fourni par le promoteur, une convention de prêt devra être réalisée avec la DRCl du centre investigateur.

4. COLLABORATIONS ARC MONITEUR/ÉQUIPE DU CENTRE

Dans le cadre d'une collaboration fructueuse et réussie, l'ARC moniteur et l'équipe investigatrice du centre s'engagent à prendre le temps nécessaire pour discuter du mode de fonctionnement et de communication entre les *différentes* parties, des données recueillies par le centre (CRF/eCRF), des éventuels problèmes soulevés par l'une ou l'autre partie, et des actions correctrices à mener pour y remédier.

Le centre et le promoteur s'engagent à désigner un ou des ARC(s) « back-up » (de remplacement) pour l'étude qui interviendra(ont) pour assurer la sécurité des patients et la bonne tenue de l'étude en cas de contrainte temporelle (inclusion/*eligibility* form, gel de base, déclaration des effets indésirables graves, audit/inspection).

L'ARC moniteur et l'ARC investigateur, ou à défaut les personnes back-up, devront être joignables du lundi au vendredi aux heures ouvrées (y compris à l'heure du déjeuner) pour toute demande urgente.

Le promoteur et l'Investigateur Principal (PI) s'engagent mutuellement à fournir et à mettre à jour une liste de tous les prestataires et contacts respectifs tout au long de l'étude. Ceux-ci devront avoir été informés des différentes dénominations potentielles et acronymes de l'étude par le promoteur.

5. DE LA FAISABILITÉ À LA SÉLECTION

Accord de confidentialité

L'accord de confidentialité est signé par le représentant légal de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation DRCl (ou à défaut le PI responsable de l'essai dans son centre) (*articles 4.6.1 et 4.2.5*).

Questionnaire de faisabilité

Il est recommandé d'envoyer le questionnaire de faisabilité au PI, et à des fins d'information à sa DRCl.

Le PI, ou la personne à qui il a délégué cette tâche, s'engage à compléter le questionnaire de faisabilité dans un délai raisonnable (1 à 2 semaines). L'échéance demandée par le promoteur doit permettre

d'examiner tous les documents transmis (*article 5.6.2*) et d'évaluer la faisabilité de l'étude dans le centre investigateur (informations précises sur les prélèvements protocolaires, biopsies, etc.).

Pour les questionnaires à compléter en ligne, une version PDF peut être envoyée par email en cas de soucis de connexion sur la plateforme choisie par le promoteur.

La partie logistique de ce questionnaire pourra être pré-remplie par le promoteur/CRO grâce aux informations mises à leur disposition dans la **partie 3**. Le centre confirmera que la logistique pré-remplie est bien conforme à celle qui pourra être utilisée au regard de l'étude proposée en faisabilité.

Seuls le CV en anglais et au format de type Transcelerate ainsi que le certificat BPC du PI, attestant de l'expérience et de la formation de l'investigateur (*article 4.1.1*) et tout autre document indispensable selon la législation en vigueur (par exemple RGPD, autorisation de lieu de recherche ...) seront exigibles à ce stade par le Promoteur ou la CRO.

La sélection du centre

Une visite de sélection sur site ou à distance pourra être demandée par le centre et/ou le promoteur. Cette visite est obligatoire pour les essais industriels.

Les rendez-vous avec les différents acteurs nécessaires à la bonne conduite de l'essai seront pris par l'ARC promoteur, en informant l'ARC investigateur impliqué qui s'engage à apporter toute son aide pour permettre ces prises de rendez-vous (*copie des emails*) :

	Email(s)	Durée de la réunion
• Avec le PI directement <i>par email</i> en précisant la durée attendue de la réunion		
• Avec la pharmacie directement auprès de (<i>Emails</i>) en précisant la durée attendue de la réunion		
• Avec le service d'imagerie , auprès de (<i>Emails</i>) en précisant la durée attendue de la réunion		
• Avec les autres services concernés (anatomopathologie, ophtalmologie, etc.) directement auprès de (<i>Emails</i>) et en précisant la durée attendue de la réunion	• • • • •	• • • • •

(À adapter pour chaque centre)

La liste de tous les contacts utiles pourra être fournie par l'ARC investigateur sur demande de l'ARC promoteur.

Lors de la sélection, le promoteur/CRO s'engage à envoyer sur centre du personnel qualifié (*articles 5.3 et 5.5.1*), et s'engage à apporter des réponses aux questions médicales et générales émises par le centre lors de la visite ou dans des délais raisonnables après la visite.

Un courrier ou un email donnant la réponse quant à la sélection ou non du centre devra être envoyé le plus rapidement possible à la DRCl, ainsi qu'au PI et aux autres intervenants rencontrés (pharmacien, radiologue, etc.), dès lors que la décision aura été prise.

Une fois le centre sélectionné, tous les documents requis par les ICH (*article 8.2*) et la législation en vigueur pourront être demandés par le promoteur/CRO quelques semaines (3-4) avant la mise en place.

Tous les investigateurs, ARC/TEC et IDE de recherche clinique impliqués dans la recherche fourniront leurs CV et certificats BPC (*articles 4.1 à 4.2*).

Concernant la durée de validité de ces documents, celle-ci n'étant pas mentionnée dans les BPC, les CVs seront mis à jour au plus tard tous les 3 ans (ou avant en cas de modifications majeures). Pour les certificats BPC, une durée de 3 ans est également considérée satisfaisante selon la dernière version ICH E6 R2, au terme duquel une nouvelle formation BPC devra être effectuée.

Le personnel réalisant des examens cliniques et paracliniques utiles à l'essai clinique mais non spécifiques et relevant de la pratique courante ne seront pas assujettis à une formation aux BPC, tel que les IDE du service pour les signes vitaux/ECG/prise de sang ; l'anatomopathologiste ; le radiologue en charge de la première lecture radiologique de routine ; le cardiologue ; l'ophtalmologue, etc...

Les prérequis du promoteur/CRO devront être connus par le PI et son équipe avant la mise en place (MEP) et l'activation du centre, dans le but de satisfaire les demandes et attentes du promoteur, et de ne pas retarder la MEP de l'essai et/ou l'activation du centre.

Les contrats, la validation de la grille de surcoûts et des contreparties financières devront être impérativement validés et signés avant la mise en place. Cela ne pourra être fait que si le promoteur/CRO fourni au centre investigateur les différents éléments nécessaires à la revue des surcoûts proposés ou à la construction de la grille si coordination nationale : protocole, guidelines d'acquisition radiologique, manuel de laboratoire, eCRF guideline, etc.

La phase d'échange avec le promoteur, autour de questions médico-scientifiques et techniques, est une étape importante et les réponses aux questionnements peuvent retarder la contractualisation.

La mise en place

Une visite de MEP sur site ou à distance est obligatoire.

Les rendez-vous avec les différents acteurs nécessaires à la bonne conduite de l'essai seront pris par l'ARC promoteur, en informant l'ARC investigateur qui s'engage à apporter toute son aide pour les prises de rendez-vous (*copie des emails*) :

	Email(s)	Durée de la réunion
• Avec le PI directement <i>par email</i> en précisant la durée attendue de la réunion		
• Avec la pharmacie directement auprès de (<i>Emails</i>) en précisant la durée attendue de la réunion		
• Avec le service d'imagerie , auprès de (<i>Emails</i>) en précisant la durée attendue de la réunion		

	Email(s)	Durée de la réunion
<ul style="list-style-type: none"> • Avec les autres services concernés (anatomopathologie, ophtalmologie, etc.) directement auprès de (<i>Emails</i>) et en précisant la durée attendue de la réunion 	<ul style="list-style-type: none"> • • • • • 	<ul style="list-style-type: none"> • • • • •

(À adapter pour chaque centre)

Lors de la MEP, le promoteur/CRO s'engage à envoyer sur centre du personnel qualifié (articles 5.3 et 5.5.1) et s'engage à apporter des réponses aux questions médicales, générales et logistiques posées par le centre soit lors de la visite soit dans des délais raisonnables après la visite.

Le PI doit s'assurer que tous les membres de son équipe ont été correctement formés à l'essai, et le documenter. Le formulaire de *training* présenté en **Annexe 2**, peut être utilisé à cet effet.

La participation des co-investigateurs à l'étude ne devrait pas être retardée par leur déclaration au CPP.

Dès lors qu'un médecin a été formé par le PI (training log et formulaire de délégation des tâches dûment complétés), il peut réaliser toutes les tâches qui lui ont été déléguées, y compris la présentation du consentement au patient et sa signature par les deux parties.

Le centre s'engage à informer immédiatement le promoteur de la participation de tout nouvel investigateur, et à fournir son CV et son certificat BPC et autres documents administratifs requis par la législation (RGPD, déclaration de liens d'intérêt, etc).

Pour activer le centre, seules les formations (aux CRF, plateformes, outils etc.) du PI et des ARCs investigateurs peuvent être réalisées avant la MEP. Les autres acteurs pourront être formés à l'étude après la MEP uniquement pour des tâches d'investigations requises pour l'essai (relecture par des radiologues, dispensations par les pharmaciens, et tous les co-investigateurs) et avant toute intervention auprès du premier patient dans l'étude.

Les trainings utilisés pour d'autres essais mais portant sur les mêmes supports pourront être utilisés tel que les trainings de eCRF, plateformes pour les SUSARS, IxRS.

6. LE MONITORING

Le centre s'engage à recevoir des visites de monitoring, si celles-ci ont été programmées en amont **au minimum xxx jour/semaine/mois à l'avance et par email** (articles 4.1.4 et 5.18 et 5.1).

Le centre s'engage à mettre tout en œuvre pour collecter les données des patients dans le CRF ou eCRF dans un délai de 5 jours ouvrés après la visite du patient et confirme que toutes les données sources seront disponibles lors de la visite de monitoring.

Par ailleurs des visites en « urgence » pourront être planifiées en cas d'audits/inspection ou analyses indispensables.

Si en cours d'étude, le centre ou le promoteur constate et démontre un manque de compétences du personnel envoyé sur site ou du centre, le promoteur ou le centre s'engage à y remédier (articles 5.3 et 5.5.1).

Prise de rendez-vous

C'est à l'ARC moniteur de prendre les différents rendez-vous :

Prise de rendez-vous
• Avec l'ARC investigateur directement auprès de lui par mail ou par téléphone (<i>supprimer la mention inutile</i>).

Prise de rendez-vous	De : Email(s)/Téléphone
• Avec la pharmacie directement auprès de (<i>secrétariat, ou du pharmacien ; par mail ou par téléphone</i>)	

Prise de rendez-vous	Email(s)	Durée de la réunion
• Avec le PI +/- via l'ARC investigateur et pour une durée de réunion de		

(À adapter pour chaque centre)

L'ARC moniteur s'engage à respecter les horaires d'ouvertures du service présentés dans la **partie 2**

Le PI ou un co-investigateur de l'étude sera disponible régulièrement pour rencontrer l'ARC moniteur sur rendez-vous **prévu au moins xxx semaines avant la date du monitoring** de même pour la présence d'un autre ARC ou chef de projet afin de réserver l'espace et le matériel nécessaire.

L'ARC moniteur confirmera par email au minimum 5 jours ouvrés avant sa venue :

- ➔ Si le RDV nécessite toujours la présence du PI ou d'un co-investigateur.
- ➔ Les éléments des dossiers (notamment patients et cures) qu'il souhaite « visualiser » afin de faciliter la préparation du monitoring.

Sans cette confirmation, le centre pourrait demander à reprogrammer le rendez-vous, et ce jusqu'à la veille de la visite théorique. En cas d'impossibilité pour l'ARC investigateur de se rendre disponible pour la visite, il en informera dès que possible l'ARC moniteur.

Déroulé

Pour l'ARC moniteur, le matériel et les locaux disponibles sont présentés dans la **partie 3**.

En cas de changement d'ARC moniteur en cours d'étude, le promoteur/CRO s'engage à assurer la formation des ARCs moniteurs à l'étude, à la pathologie (*articles 5.5.1 et 5.18.2*), et aux procédures internes du service. Et ceci réciproquement pour le centre investigateur vis-à-vis du promoteur/CRO. Ce changement ne doit pas s'accompagner d'un nouveau monitoring sur des dossiers déjà traités.

Si le monitoring d'un essai se déroule avec plus d'un ARC moniteur sur une même visite, ou sur plusieurs jours consécutifs, la facturation sera assurée en rapport au nombre d'ARCs moniteurs présents, et fonction du nombre de jours passés sur site, même s'il s'agit de jours consécutifs.

Toutes les interrogations ou les demandes de corrections seront vues avec l'ARC investigateur pendant la visite, et le PI ou co-investigateur si nécessaire.

« Remote » monitoring (monitoring à distance)

Le « remote » monitoring avec l'ARC investigateur est autorisé, et la conversation téléphonique n'excèdera pas une heure trente. Il devra faire l'objet d'une prise de rendez-vous préalable et devra se limiter aux données de cohérence et au suivi administratif.

En aucun cas, des données-sources, même anonymisées, ne seront transmises pour vérification à distance.

Lettre de suivi de monitoring

Les lettres de suivi de monitoring seront adressées par courrier ou message électronique au moins une semaine avant la visite suivante, et par email (*article 5.18.6*) au PI, à l'ARC investigateur et aux autres intervenants impliqués (pharmacien, radiologue, etc.) si une visite a eu lieu dans leur service. La liste des dossiers et des visites monitorées devra être mentionnée dans ce courrier.

Tous les points spécifiés dans ce courrier de suivi devront avoir été abordés au préalable lors du monitoring avec l'équipe clinique du centre pour éviter des actions en attente qui auraient pu être réglées sur place (exemple : données non trouvées dans le dossier source).

En cas d'ajout d'informations ou de demandes complémentaires, un courriel ou un appel téléphonique permettra de les valider avec l'équipe investigatrice du centre.

7. AUDIT/INSPECTION

Dans le cadre du suivi de l'essai et du respect des BPC, le centre investigateur veille à maintenir sa documentation à jour de façon à être prêt à tout moment en cas d'inspection ou audit.

Lors de la préparation des visites d'audit et/ou d'inspection, le centre s'engage à mettre les moyens nécessaires au bon déroulement de ces visites (disponibilité de l'ARC investigateur et du PI, réservation de salle, mise à disposition d'un photocopieur, information de tous les intervenants des plateaux techniques, de la DRCI, etc.).

Le promoteur/CRO, quant à lui, s'engage à fournir un agenda de l'audit/inspection a minima 2 semaines avant la visite et à répondre rapidement aux demandes pouvant être faites par le centre investigateur (documents manquants, ou des visites de monitoring supplémentaires, présence de personnel particulier tel qu'un traducteur pendant la visite d'audit et/ou d'inspection).

La présence de l'ARC moniteur pendant l'audit sera décidée au cas par cas avec le PI de chaque centre et avec le promoteur. Lors d'une inspection, l'inspecteur peut décider de la présence ou non de l'ARC promoteur.

8. RELECTURES RADIOLOGIQUES (RADIOGRAPHIE, ÉCHOGRAPHIE, SCANNER, IRM ET TEP-SCANNER)

Toute évaluation radiologique de l'évolution des lésions tumorales selon les critères RECIST 1.1, modified RECIST, Cheson, ou immuno-RECIST (iRECIST) nécessite une prise en charge financière en plus du coût de l'examen et de la lecture radiologique de routine non-adaptée aux essais cliniques.

Le centre investigateur devra de son côté s'engager à mettre à disposition dans un délai de 5 jours ouvrés les images et la relecture locale pour permettre la poursuite de la prise en charge des patients.

En cas de relecture centralisée, le délai de rendu doit être compatible avec une prise en charge médicalement adaptée des patients.

9. L'ANATOMOPATHOLOGIE

En cas de relecture centralisée, le délai de rendu doit être compatible avec une prise en charge médicalement adaptée des patients.

Par ailleurs, le promoteur doit s'engager à renvoyer le matériel restant si cela avait été prévu à l'avance, sauf si le patient avait donné son accord pour que le matériel soit conservé par le promoteur.

10. LES BIOLOGIES CENTRALISÉES

En cas de relecture centralisée, le délai de rendu doit être compatible avec une prise en charge médicalement adaptée des patients.

Les investigateurs prendront en compte l'ensemble des résultats centralisés et/ou locaux pour adapter la prise en charge des patients dans des délais cliniquement raisonnables. Ils seront en charge de juger la pertinence clinique des résultats dans le contexte du patient.

Le centre investigateur devra de son côté s'engager à mettre à disposition les résultats des examens locaux ayant servi à ajuster la prise en charge.

11. DÉROULÉ DE L'ÉTUDE : LOGISTIQUE

Kits de prélèvements

Le matériel de l'étude sera envoyé sur centre en même temps que la planification de la réunion de MEP pour éviter une surcharge du site par du matériel non-utilisable.

Le nombre de kits envoyés devrait idéalement être en adéquation avec le nombre prévisionnel d'inclusions convenu avec le centre et leur date d'expiration.

Matériel électronique fourni par le promoteur/CRO (type ePRO)

Une alternative sera envisagée (envoi de nouveau matériel dans les plus brefs délais, formulaire papier, bureau d'assistance joignable, etc.) pour pallier la défaillance éventuelle du matériel électronique fourni pour la saisie des données. Si des données de patients ne peuvent être saisies à la suite d'une défaillance du matériel, le centre investigateur ne peut être tenu pour responsable de cette déviation au protocole.

Il en sera de même pour tout autre matériel défaillant (Holter, ECGs à transmission centralisée, etc.)

Le promoteur s'engage à tenir compte des défaillances de l'eCRF/IWRS non liées au centre dans les délais de réponse et de saisie des centres investigateurs (lenteurs au niveau du serveur, déconnexions intempestives aboutissant à la perte de données déjà saisies, etc.)

Queries

S'il s'avérait qu'un nombre trop important de queries inadaptées (au-delà du raisonnable telles que les queries automatiques, ou liées à des problèmes de formation) était émises par les ARCs moniteurs ou les data managers, l'information serait remontée au promoteur pour trouver une solution (article 5.4.1). De plus, le délai d'émission des queries devra être cohérent avec la fréquence de suivi des patients et les délais de saisie des données demandés.

En cas d'Analyse Intermédiaire ou de DataBase lock, le centre et le promoteur s'engagent à mettre tout en œuvre pour que les délais soient respectés afin de ne pas retarder les analyses de données pour l'ensemble de l'étude. Cela implique une anticipation raisonnable des demandes et de la gestion de queries par rapport aux dates prévues de gel de base, notamment pendant les périodes des congés annuels.

Le promoteur s'engage à prévenir le centre par mail dès connaissance du calendrier des analyses et de le tenir informé régulièrement de leur état d'avancement, si possible 1 mois à l'avance. L'Investigateur Principal s'engage à répondre aux requêtes du Promoteur dans les délais demandés (articles 4.2.2 et 4.2.3).

Les demandes de modifications dans le CRF ou les requêtes de l'ARC moniteur devront être regroupées dans la lettre de suivi, en évitant au maximum les demandes par email et par téléphone entre 2 visites de monitoring.

Remboursement Frais Patients et partenaires extérieurs

La participation du patient à un essai clinique ne doit pas engendrer d'avance de frais supplémentaires, et ce pour des raisons éthiques et législatives évidentes.

La procédure de remboursement des frais inhérents à la participation à un essai clinique (biologie, transport, hébergement, ou autres) doit idéalement être discutée avec le centre investigateur avant la visite de mise en place. Cette procédure relève de la responsabilité du promoteur. Elle devra donc être gérée par le promoteur ou son prestataire, et ne doit pas être déléguée aux centres investigateurs. Les formulaires de remboursement doivent être présentés par le promoteur/CRO au centre investigateur au plus tard à la mise en place de l'étude. Les coordonnées téléphoniques et/ou mail du prestataire en charge des remboursements doivent être indiquées pour permettre de suivre les demandes de remboursement.

Le remboursement de frais aux patients et partenaires extérieurs ayant avancé des dépenses liées à l'étude sera réalisé d'une manière simple, et dans les plus brefs délais à compter de la réception du dossier complet par l'organisme chargé du remboursement.

La procédure de remboursement ne sera idéalement pas modifiée par le promoteur en cours d'étude, ou sinon conduira à des frais supplémentaires qui seront facturés au promoteur/CRO.

Si le promoteur choisit une solution de remboursement dématérialisée, il doit également donner la possibilité d'une procédure de remboursement via des formulaires papier afin de ne pénaliser, ni les patients et/ou partenaires extérieurs qui ne seraient pas familiers avec les outils informatiques, ni le centre investigateur avec un surcroît de travail administratif.

Normes et accréditations des laboratoires

Les normes et accréditations de laboratoires extérieurs seront directement récupérées par les ARCs moniteurs qui les communiqueront aux data managers pour les renseigner dans l'eCRF, le document ou le système prévu à cet effet.

Les accréditations des laboratoires des centres CLIP² sont disponibles sur le site COFRAC.

Facturation

Il est souhaitable que le promoteur émette une proposition de facturation au moins une fois par an au centre investigateur, et à régler les factures dans le délai précisé dans le contrat, à défaut dans les 60 jours. En cas de désaccord sur les factures, le promoteur s'engage à en informer le centre investigateur rapidement et au plus tard dans les 30 jours après réception de la facture.

Sans paiement des factures dans le délai précisé dans le contrat, et si aucun terrain d'entente n'est obtenu entre les deux parties, alors le centre investigateur pourra annuler tous les monitorings prévus et ne plus compléter le CRF. Cependant, la gestion des événements indésirables graves (ou assimilés) sera maintenue.

Le promoteur peut faire plusieurs propositions de facture par an. Le centre s'engage alors à émettre une facture à chaque proposition de facture émise.

Documents papiers relatifs à l'essai

Si une politique de « zéro papier » a été mise en place au sein de l'établissement, aucun document relatif à l'essai clinique ne sera imprimé sur site, sauf demande spécifique justifiée d'un auditeur et/ou inspecteur.

Le promoteur s'engage à fournir tous les documents nécessaires à classer dans le classeur investigateur. La maintenance du classeur investigateur reste de la responsabilité du centre investigateur.

L'ARC moniteur pourra aider le centre à vérifier la complétude du classeur investigateur. Les documents manquants devront être envoyés par courrier par le promoteur ou son représentant (l'impression à partir de mails restera exceptionnelle).

De même, à chaque amendement, tous les documents relatifs à l'essai clinique devront être envoyés par email et par courrier au centre investigateur qui sera vigilant quant à l'utilisation des versions en vigueur.

Dossier médical patient

Selon la politique du centre, le dossier médical du patient est en version papier ou électronique (*supprimer la mention inutile - À adapter pour chaque centre*).

Tous les documents sources sont intégrés dans le dossier médical du patient et sont consultables par l'ARC moniteur, notamment les bilans biologiques, les ECG, les bandelettes urinaires, les tableaux de relecture des radiologues, les différents courriers extérieurs, etc.

Le centre s'engage à ce que tous ces documents soient lisibles, conformes à l'original (en cas de copie) et validés par les investigateurs (*articles 1.63 et 4.9.0*). La documentation des AE dans le dossier source sera complète dans un délai raisonnable (maximum 10 jours) pour que les informations aient pu être saisies et validées par les différents intervenants du centre (imputabilité, grade et sévérité).

Le centre s'engage à fournir les informations et la documentation attestant de la conformité du dossier électronique patient au regard de la réglementation.

Le référent DPO/DPD (Délégué à la protection des données) de l'établissement est :

XXX

(A adapter pour chaque centre)

Événement Indésirable Grave (EIG ou SAE)

Le centre s'engage à déclarer tous les EIG dans les 24h après la prise de connaissance à partir du moment où le patient a signé le consentement de l'étude.

12. CLÔTURE ET ARCHIVAGE

Visite de clôture

Une visite de clôture devra être effectuée directement sur site ou à distance si une visite de pré-clôture a été effectuée au préalable et a permis le retour ou la destruction de tous les traitements et du matériel prêté au centre.

Toutes les factures en attente auront dû être réglées auparavant, la facture finale aura été préparée en amont de la visite. Le promoteur/CRO doit fournir le nombre nécessaire de boîtes d'archivages pour l'intégralité des documents à archiver.

Tous les documents à archiver devront être envoyés avant la visite de clôture de l'étude. L'ARC moniteur devra aider le centre pour s'assurer que tous les documents sont sur site et devra classer les documents dans les boîtes d'archives, pour archivage par le centre investigateur qui est responsable de garder ces documents pendant la durée requise par la réglementation.

La lettre de clôture devra formuler la date théorique de destruction des documents à l'étude.

Archivage

Le PI s'engage à conserver tous les documents relatifs à l'essai clinique pendant la durée réglementaire (*article 4.9.4*). L'archivage peut être réalisé sur site, ou externalisé par une société spécialisée dans le domaine. Le PI s'engage à fournir à l'ARC promoteur l'ensemble des informations relatives au site d'archivage interne ou externe.

Le promoteur s'engage à informer par écrit le centre investigateur lorsque les documents n'auront plus à être conservés (*articles 5.5.12 et 5.6.3*). Sans réponse, le centre pourra procéder à la destruction des documents.

La destruction des archives doit être documentée. L'autorisation de destruction du promoteur et l'attestation de destruction seront conservées par le centre investigateur.

Pour tout renseignement, merci de contacter :

XXX

Ce document a été élaboré par les coordonnateurs responsables des CLIP², les membres du comité « attractivité de la France pour la recherche clinique » du leem et avec la participation de l'INCa.

Fait à _____, le ____/____/____ (DD/MMM/YYYY)

Voir annexes ci-après

13 – Annexe 1 : Liste des articles des ICH-GCP E6 R2 utilisés dans ce document

Article 1.63: Certified Copy

A copy (irrespective of the type of media used) of the original record that has been verified (i.e., by a dated signature or by generation through a validated process) to have the same information, including data that describe the context, content, and structure, as the original.

Article 2: The principles of ICH GCP

2.3 The rights, safety, and well-being of the trial subjects are the most important considerations and should prevail over interests of science and society.

Articles 3: Institutional Review Board/Independent Ethics Committee (IRB/IEC)

3.1 Responsibilities

3.1.2 The IRB/IEC should obtain the following documents: trial protocol(s)/amendment(s), written informed consent form(s) and consent form updates that the investigator proposes for use in the trial, subject recruitment procedures (e.g., advertisements), written information to be provided to subjects, Investigator's Brochure (IB), available safety information, information about payments and compensation available to subjects, the investigator's current curriculum vitae and/or other documentation evidencing qualifications, and any other documents that the IRB/IEC may need to fulfil its responsibilities. The IRB/IEC should review a proposed clinical trial within a reasonable time and document its views in writing, clearly identifying the trial, the documents reviewed and the dates for the following: - approval/favorable opinion; - modifications required prior to its approval/favorable opinion; - disapproval / negative opinion; and - termination/suspension of any prior approval/favorable opinion.

3.1.3 The IRB/IEC should consider the qualifications of the investigator for the proposed trial, as documented by a current curriculum vitae and/or by any other relevant documentation the IRB/IEC requests.

Articles 4.1: Investigator's Qualifications and Agreements

4.1.1 The investigator(s) should be qualified by education, training, and experience to assume responsibility for the proper conduct of the trial, should meet all the qualifications specified by the applicable regulatory requirement(s), and should provide evidence of such qualifications through up-to-date curriculum vitae and/or other relevant documentation requested by the sponsor, the IRB/IEC, and/or the regulatory authority(ies).

4.1.2 The investigator should be thoroughly familiar with the appropriate use of the investigational product(s), as described in the protocol, in the current Investigator's Brochure, in the product information and in other information sources provided by the sponsor.

4.1.3 The investigator should be aware of, and should comply with, GCP and the applicable regulatory requirements.

4.1.4 The investigator/institution should permit monitoring and auditing by the sponsor, and inspection by the appropriate regulatory authority(ies).

4.1.5 The investigator should maintain a list of appropriately qualified persons to whom the investigator has delegated significant trial-related duties.

Articles 4.2: Adequate Resources

4.2.1 The investigator should be able to demonstrate (e.g., based on retrospective data) a potential for recruiting the required number of suitable subjects within the agreed recruitment period.

4.2.2 The investigator should have sufficient time to properly conduct and complete the trial within the agreed trial period.

4.2.3 The investigator should have available an adequate number of qualified staff and adequate facilities for the foreseen duration of the trial to conduct the trial properly and safety.

4.2.4 The investigator should ensure that all persons assisting with the trial are adequately informed about the protocol, the investigational product(s), and their trial-related duties and functions.

4.2.5 The investigator is responsible for supervising any individual or party to whom the investigator delegates trial-related duties and functions conducted at the trial site.

4.2.6 If the investigator/institution retains the services of any individual or party to perform trial-related duties and functions, the investigator/institution should ensure this individual or party is qualified to perform those trial-related duties and functions and should implement procedures to ensure the integrity of the trial-related duties and functions performed and any data generated.

Articles 4.5: Compliance with Protocol

4.5.1 The investigator/institution should conduct the trial in compliance with the protocol agreed to by the sponsor and, if required, by the regulatory authority(ies) and which was given approval/favorable opinion by the IRB/IEC. The investigator/institution and the sponsor should sign the protocol, or an alternative contract, to confirm agreement.

Article 4.6: Investigational Product(s)

4.6.1 Responsibility for investigational product(s) accountability at the trial site(s) rests with the investigator/ institution;

Articles 4.9: Records and Reports

4.9.0 The investigator/institution should maintain adequate and accurate source documents and trial records that include all pertinent observations on each of the site's trial subjects. Source data should be attributable, legible, contemporaneous, original, accurate, and complete. Changes to source data should be traceable, should not obscure the original entry, and should be explained if necessary (e.g., via an audit trail).

4.9.4 The investigator/institution should maintain the trial documents as specified in Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial (see 8.) and as required by the applicable regulatory requirement(s). The investigator/institution should take measures to prevent accidental or premature destruction of these documents.

Articles 5.1: Quality Assurance and Quality Control

5.1.1 The sponsor is responsible for implementing and maintaining quality assurance and quality control systems with written SOPs to ensure that trials are conducted and data are generated, documented

(recorded), and reported in compliance with the protocol, GCP, and the applicable regulatory requirement(s).

5.1.2 The sponsor is responsible for securing agreement from all involved parties to ensure direct access (see 1.21) to all trial related sites, source data/documents, and reports for the purpose of monitoring and auditing by the sponsor, and inspection by domestic and foreign regulatory authorities.

5.1.3 Quality control should be applied to each stage of data handling to ensure that all data are reliable and have been processed correctly.

Article 5.3: Medical Expertise

The sponsor should designate appropriately qualified medical personnel who will be readily available to advise on trial related medical questions or problems. If necessary, outside consultant(s) may be appointed for this purpose.

Article 5.4: Trial Design

5.4.1 The sponsor should utilize qualified individuals (e.g., biostatisticians, clinical pharmacologists, and physicians) as appropriate, throughout all stages of the trial process, from designing the protocol and CRFs and planning the analyses to analysing and preparing interim and final clinical trial reports.

Articles 5.5: Trial Management, Data Handling, and Record Keeping

5.5.1 The sponsor should utilize appropriately qualified individuals to supervise the overall conduct of the trial, to handle the data, to verify the data, to conduct the statistical analyses, and to prepare the trial reports

5.5.12 The sponsor should inform the investigator(s)/institution(s) in writing of the need for record retention and should notify the investigator(s)/institution(s) in writing when the trial related records are no longer needed.

Articles 5.6: Investigator Selection

5.6.2 Before entering an agreement with an investigator/institution to conduct a trial, the sponsor should provide the investigator(s)/institution(s) with the protocol and an up-to date Investigator's Brochure, and should provide sufficient time for the investigator/institution to review the protocol and the information provided

5.6.3 The sponsor should obtain the investigator's/institution's agreement:

- a) to conduct the trial in compliance with GCP, with the applicable regulatory requirement(s) (see 4.1.3), and with the protocol agreed to by the sponsor and given approval/favorable opinion by the IRB/IEC (see 4.5.1);
- b) to comply with procedures for data recording/reporting;
- c) to permit monitoring, auditing and inspection (see 4.1.4) and
- d) to retain the trial related essential documents until the sponsor informs the investigator/ institution these documents are no longer needed (see 4.9.4 and 5.5.12).

Articles 5.18: Monitoring

5.18.1 Purpose: The purposes of trial monitoring are to verify that:

- a) The rights and well-being of human subjects are protected.

- b) The reported trial data are accurate, complete, and verifiable from source documents.
- c) The conduct of the trial is in compliance with the currently approved protocol/amendment(s), with GCP, and with the applicable regulatory requirement(s).

5.18.2 Selection and Qualifications of Monitors:

- a) Monitors should be appointed by the sponsor.
- b) Monitors should be appropriately trained and should have the scientific and/or clinical knowledge needed to monitor the trial adequately. A monitor's qualifications should be documented.
- c) Monitors should be thoroughly familiar with the investigational product(s), the protocol, written informed consent form and any other written information to be provided to subjects, the sponsor's SOPs, GCP, and the applicable regulatory requirement(s).

5.18.3 Extent and Nature of Monitoring: The sponsor should ensure that the trials are adequately monitored. The sponsor should determine the appropriate extent and nature of monitoring. The determination of the extent and nature of monitoring should be based on considerations such as the objective, purpose, design, complexity, blinding, size, and endpoints of the trial. In general there is a need for on-site monitoring, before, during, and after the trial; however in exceptional circumstances the sponsor may determine that central monitoring in conjunction with procedures such as investigators' training and meetings, and extensive written guidance can assure appropriate conduct of the trial in accordance with GCP. Statistically controlled sampling may be an acceptable method for selecting the data to be verified.

5.18.4 Monitor's Responsibilities: The monitor(s) in accordance with the sponsor's requirements should ensure that the trial is conducted and documented properly by carrying out the following activities when relevant and necessary to the trial and the trial site:

- a) Acting as the main line of communication between the sponsor and the investigator.
- b) Verifying that the investigator has adequate qualifications and resources (see 4.1, 4.2, 5.6) and remain adequate throughout the trial period, that facilities, including laboratories, equipment, and staff, are adequate to safely and properly conduct the trial and remain adequate throughout the trial period.
- c) Verifying, for the investigational product(s):
 - i. That storage times and conditions are acceptable, and that supplies are sufficient throughout the trial.
 - ii. That the investigational product(s) are supplied only to subjects who are eligible to receive it and at the protocol specified dose(s).
 - iii. That subjects are provided with necessary instruction on properly using, handling, storing, and returning the investigational product(s).
 - iv. That the receipt, use, and return of the investigational product(s) at the trial sites are controlled and documented adequately.
 - v. That the disposition of unused investigational product(s) at the trial sites complies with applicable regulatory requirement(s) and is in accordance with the sponsor.
- d) Verifying that the investigator follows the approved protocol and all approved amendment(s), if any.
- e) Verifying that written informed consent was obtained before each subject's participation in the trial.

- f) Ensuring that the investigator receives the current Investigator's Brochure, all documents, and all trial supplies needed to conduct the trial properly and to comply with the applicable regulatory requirement(s).
- g) Ensuring that the investigator and the investigator's trial staff are adequately informed about the trial.
- h) Verifying that the investigator and the investigator's trial staff are performing the specified trial functions, in accordance with the protocol and any other written agreement between the sponsor and the investigator/institution and have not delegated these functions to unauthorized individuals.
- i) Verifying that the investigator is enrolling only eligible subjects.
- j) Reporting the subject recruitment rate.
- k) Verifying that source documents and other trial records are accurate, complete, kept up-to-date and maintained.
- l) Verifying that the investigator provides all the required reports, notifications, applications, and submissions, and that these documents are accurate, complete, timely, legible, dated, and identify the trial.
- m) Checking the accuracy and completeness of the CRF entries, source documents and other trial-related records against each other. The monitor specifically should verify that:
 - i. The data required by the protocol are reported accurately on the CRFs and are consistent with the source documents.
 - ii. Any dose and/or therapy modifications are well documented for each of the trial subjects.
 - iii. Adverse events, concomitant medications and intercurrent illnesses are reported in accordance with the protocol on the CRFs.
 - iv. Visits that the subjects fail to make, tests that are not conducted, and examinations that are not performed are clearly reported as such on the CRFs.
 - v. All withdrawals and dropouts of enrolled subjects from the trial are reported and explained on the CRFs.
- n) Informing the investigator of any CRF entry error, omission, or illegibility. The monitor should ensure that appropriate corrections, additions, or deletions are made, dated, explained (if necessary), and initialled by the investigator or by a member of the investigator's trial staff who is authorized to initial CRF changes for the investigator. This authorization should be documented.
- o) Determining whether all adverse events (AEs) are appropriately reported within the time periods required by GCP, the protocol, the IRB/IEC, the sponsor, and the applicable regulatory requirement(s).
- p) Determining whether the investigator is maintaining the essential documents (see 8. Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial).
- q) Communicating deviations from the protocol, SOPs, GCP, and the applicable regulatory requirements to the investigator and taking appropriate action designed to prevent recurrence of the detected deviations.

5.18.5 Monitoring Procedures: The monitor(s) should follow the sponsor's established written SOPs as well as those procedures that are specified by the sponsor for monitoring a specific trial.

5.18.6 Monitoring Report:

- a) The monitor should submit a written report to the sponsor after each trial-site visit or trial-related communication.
- b) Reports should include the date, site, name of the monitor, and name of the investigator or other individual(s) contacted.
- c) Reports should include a summary of what the monitor reviewed and the monitor's statements concerning the significant findings/facts, deviations and deficiencies, conclusions, actions taken or to be taken and/or actions recommended to secure compliance.
- d) The review and follow-up of the monitoring report with the sponsor should be documented by the sponsor's designated representative.

Article 8.2 Before the Clinical Phase of the Trial Commences

During this planning stage the following documents should be generated and should be on file before the trial formally starts.

14 – Annexe 2 : Formulaire de training

Version française

ATTESTATION DE FORMATION	
A QUI DE DROIT	
Nom du Service :	
Nom de l'Hôpital :	
Nom de l'étude :	
Nom de l'investigateur Principal :	
Version du protocole :	
<p>Je soussigné,, atteste avoir formé au protocole ainsi qu'aux différentes procédures de l'étude, les personnes suivantes, dans le cadre de l'étude citée ci-dessus, lors d'une réunion d'information le</p>	
<ul style="list-style-type: none">• Dr• Dr• Dr• Dr• Dr• Dr• Mme	
Fait à :	
Le :	
Signature :	

Version anglaise

TRAINING CERTIFICATE	
TO WHOM IT MAY CONCERN	
Service Name:	
Name of Hospital:	
Study name:	
Name of Principal Investigator:	
Protocol version:	
<p>I, the undersigned, certify that I have trained in the protocol, the BI, as well as the various study procedures, the following persons in the context of the study cited above, during an information meeting on:</p>	
<ul style="list-style-type: none">• Pr• Dr• Dr• Dr	
Made in:	
Date:	
Signature:	



**RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*



Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut national du cancer
52 avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr