

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

RAPPORT

SYNTHESE CAMPAGNE D'INSPECTIONS

THEME : Essais cliniques menés avec des produits radiopharmaceutiques –
lieux de recherches

ENTRE AVRIL 2015 ET MAI 2018

SYNTHESE CAMPAGNE D'INSPECTIONS

THEME : Essais cliniques menés avec des produits radiopharmaceutiques – lieux de recherches

Résumé :

Les essais cliniques utilisant des produits radiopharmaceutiques nécessitent des installations et des matériels particuliers visant à assurer la sécurité d'emploi et le contrôle de l'activité du produit administré aux participants à ces recherches.

Une campagne d'inspections a été réalisée par la direction de l'inspection de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), entre avril 2015 et mai 2018, dans 9 lieux de recherches conduisant des recherches impliquant la personne humaine (RIPH) portant sur des produits radiopharmaceutiques.

Sur les 159 constats de non-conformité faits au total, une minorité de constats (13) sont spécifiques des activités de médecine nucléaire ou de radiopharmacie.

Un lieu de recherches, qui concentre 14 des 16 constats critiques dont un seul concerne la radiopharmacie, a fait l'objet d'un suivi particulier.

MOTS-CLES : Inspection, médicaments radiopharmaceutiques, essais cliniques, recherche impliquant la personne humaine

I. INTRODUCTION

L'ANSM procède à l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique. Elle surveille le risque lié à ces produits et effectue des réévaluations des bénéfices et des risques et prend les mesures de police sanitaire nécessaires lorsque la santé de la population est menacée. A cette fin, elle participe à l'application des lois et règlements et prend des décisions relatives, notamment, aux recherches impliquant la personne humaine, à la fabrication, à la mise sur le marché, et à l'utilisation des produits mentionnés à l'article L. 5311-1 du code de la santé publique.

En particulier, l'ANSM conduit des inspections dans le cadre de recherches impliquant la personne humaine, et notamment celles utilisant des radioéléments, sur le site du promoteur et/ou dans les lieux de recherches afin de s'assurer que ces recherches sont conduites conformément à la réglementation en vigueur, et que les droits et la sécurité des personnes sont garantis.

L'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) autorise la fabrication, la distribution sur le territoire français, l'importation et l'exportation des sources de rayonnements ionisants utilisées à des fins de recherche impliquant la personne humaine. Ces autorisations sont des préalables à leur distribution vers les lieux de recherches et à leur détention et utilisation. Elle autorise également l'utilisation des sources de rayonnements ionisants mises en œuvre dans les services de médecine nucléaire et notamment dans le cadre de protocoles de recherche impliquant la personne humaine.

L'ASN peut être conduite en inspection à examiner les dispositions de radioprotection relatives à la mise en œuvre d'un protocole de recherche impliquant la personne humaine, si les dispositions de radioprotection le justifient.

II. REFERENCES REGLEMENTAIRES ET NORMATIVES

- Code de la santé publique (CSP) et ses textes d'application ;
- loi n°78-17 du 06 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ;
- arrêté du 24 mai 2006 fixant le contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux ;
- arrêté du 13 novembre 2006 définissant les catégories de recherches mentionnées à l'article R. 1121-12 du code de la santé publique ;
- arrêté du 12 mai 2009 fixant les conditions mentionnées à l'article R. 1121-11 devant figurer dans la demande d'autorisation des lieux de recherches biomédicales prévues à l'article L. 1121-13 du code de la santé publique ;
- arrêté du 29 septembre 2010 modifié fixant les conditions d'aménagement, d'équipement, d'entretien et de fonctionnement ainsi que les qualifications nécessaires du personnel intervenant dans les lieux de recherches biomédicales devant faire l'objet d'une autorisation selon l'article L. 1121-13 du code de la santé publique ;
- décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain ;
- décision du 29 décembre 2015 relative aux bonnes pratiques de fabrication ;
- décision du 5 novembre 2007 relative aux bonnes pratiques de préparation.

III. DEROULEMENT DE LA CAMPAGNE D'INSPECTIONS

III.1. Objectifs

La campagne d'inspections avait pour objet de procéder à la vérification de l'organisation et de la mise en œuvre des recherches impliquant la personne humaine (RIPH) portant sur des produits radiopharmaceutiques par des lieux de recherches en France. Elle visait en particulier à contrôler les moyens mis en œuvre et les mesures prises pour veiller au respect :

- des dispositions législatives et réglementaires relatives aux droits et à la sécurité des personnes qui se prêtent à une RIPH ;
- des principes des bonnes pratiques cliniques.

III.2. Sélection des lieux de recherches inspectés

Les lieux inspectés ont été choisis de manière à couvrir le territoire français et à inclure les principaux types d'établissements hébergeant les lieux de recherches et de promoteurs, et enfin différents radionucléides.

Le choix des RIPH inspectées a été réalisé parmi celles qui étaient en cours ou terminées depuis moins d'un an, et pour lesquelles au moins un lieu de recherches avait inclus un nombre suffisant de patients ou volontaires sains pour permettre une évaluation pertinente de ses pratiques au cours de l'inspection.

Deux caractéristiques ont rapidement été identifiées lors de la sélection des lieux de recherches : le faible recrutement sur de nombreux lieux de recherches (1 à 2 sujets inclus), ainsi que la prédominance de certains radionucléides (fluor 18 pour les essais à objectif diagnostique, et dans une moindre mesure yttrium 90 pour les essais à objectif curatif).

III.3. Lieux de recherches inspectés, essais inspectés

III.3.1. Lieux de recherches inspectés

Le pôle inspection des essais et des vigilances (INSEVI) de la Direction de l'inspection a conduit cette campagne entre avril 2015 et mai 2018, dans 9 lieux de recherches conduisant des RIPH portant sur des produits radiopharmaceutiques.

La situation des lieux de recherches inspectés était la suivante :

- 5 dans des services de soin ;
- 4 dans des lieux de recherches autorisés selon les dispositions de l'article L. 1121-13 du CSP par les agences régionales de santé (ARS), dont :
 - o 2 centres d'investigation clinique (CIC) ;
 - o 2 plateaux techniques hors établissement de soin.

Ils étaient situés dans différents types d'établissements :

- 3 appartenaient à des établissements de soin publics ;
- 4 appartenaient à des établissements de soin privés à but non lucratif ;
- 1 était situé dans un groupement d'intérêt économique (GIE), cet établissement regroupait par ailleurs les activités de promotion et d'investigation ;
- 1 était situé dans un groupement d'intérêt public (GIP).

La liste des lieux de recherches inspectés figure en annexe 1.

III.3.2. Essais inspectés

Dix recherches biomédicales (devenues recherches impliquant la personne humaine) ont été examinées lors de ces 9 inspections.

Le promoteur était industriel pour 2 et académique pour 8 de ces recherches, en ligne avec la répartition des nouvelles demandes d'autorisation de RIPH de catégorie 1 soumises auprès de l'ANSM en 2018 (25% - 75%). Parmi ces dernières, 2 étaient menées partiellement ou totalement chez des volontaires sains.

Leur objectif principal peut être classé comme suit :

- 6 portaient sur l'évaluation d'une technique d'imagerie diagnostique (TEP-TDM ou TEP-IRM) ;
- 3 portaient sur l'évaluation d'une activité thérapeutique dans un but curatif ;
- 1 portait sur l'évaluation de la prédiction d'une activité thérapeutique à l'aide d'une technique d'imagerie (théranostique).

Les essais sélectionnés étaient menés dans trois domaines thérapeutiques : oncologie (5), neurologie (3) et cardiologie (2).

III.3.3. Radionucléides

Six radionucléides différents ont été utilisés dans ces essais : gallium 68 (1), lutétium 177 (1), yttrium 90 (2), fluor 18 (4), oxygène 15 (1) et iode 123 (1). Leur répartition reflète l'utilisation importante du fluor 18 dans la pratique médicale et la recherche clinique.

Pour 5 essais, le produit était fourni par un établissement pharmaceutique. Pour 3, le lieu de recherches procédait directement au radiomarquage dans ses locaux (⁹⁰Y et ¹⁸F) ou dans des locaux partagés (¹⁸F). Enfin, pour 2 essais, l'ensemble des opérations de radiosynthèse et de radiomarquage étaient réalisées sur place (⁶⁸Ga et ¹⁵O).

III.4. Modalités de la campagne

Quatre inspecteurs ont participé aux inspections. Celles-ci ont fait l'objet d'une information préalable des investigateurs et des promoteurs.

Les inspections ont été conduites selon une méthodologie homogène et prédéfinie qui comporte notamment la vérification des sujets suivants :

- les autorisations délivrées par l'ASN ;
- l'organisation générale du lieu de recherches ;
- la tenue des documents essentiels (complétude et qualité) ;
- la formation du personnel à la recherche ;
- la supervision de la recherche par le promoteur ;
- le déroulement de la recherche : information des sujets et recueil du consentement, déroulement de la recherche conformément au protocole autorisé par l'ANSM et approuvé par le comité de protection des personnes (CPP) ;

- la gestion des produits expérimentaux : approvisionnement, production, étiquetage, contrôles, libération, stockage, dispensation, prescription, attribution des traitements selon la randomisation, comptabilité ;
- la calibration et la maintenance des appareils utilisés dans le cadre de la recherche.

Pour les lieux de recherches autorisés selon les dispositions de l'article L. 1121-13 du CSP :

- les autorisations de l'ARS ;
- le système de management de la qualité (système documentaire).

IV. RESULTATS – CONSTATATIONS

IV.1. Définitions

Deux types de constats sont effectués au cours des inspections de recherches impliquant la personne humaine :

- les écarts constituent une non-conformité à un référentiel opposable ;
- les remarques constituent un défaut qui ne peut être caractérisé par un référentiel opposable.

Ils sont classés en trois niveaux « Critique », « Majeur » et « Mineur » dont les définitions correspondantes sont présentées en annexe 2.

La considération apportée aux écarts et aux remarques est identique. Ainsi, dans un souci de meilleure lisibilité, trois types de constats figurent dans la suite de la présente synthèse, par criticité : constat critique, constat majeur et constat mineur.

IV.2. Catégories de constats

Les constats des inspections de RIPH menées par le pôle INSEVI de l'ANSM font l'objet d'une codification. La codification se fait grâce à une grille développée par l'Agence européenne des médicaments (EMA) et adaptée aux spécificités nationales par la direction de l'inspection de l'ANSM. Les catégories sont identiques, seules quelques sous-catégories diffèrent.

La grille est composée de 11 catégories. Une catégorie « general » a été créée afin de classer les observations non spécifiques à l'une ou l'autre des catégories, ainsi qu'une catégorie « others » permettant de classer les observations lorsqu'il est impossible de déterminer leur appartenance à une catégorie particulière. Chaque catégorie est identifiée par un numéro allant de 01 à 11. Les différentes catégories sont ensuite détaillées en 48 sous-catégories permettant de préciser l'observation. Un numéro correspondant à une catégorie et une sous-catégorie est attribué à chaque observation.

Cette classification permet une harmonisation des écarts/remarques d'inspection afin de faciliter l'exploitation de leurs résultats.

La grille est présentée en annexe 3.

IV.3. Résultats

IV.3.1. Répartition par criticité

Durant cette campagne 159 constats ont été effectués, soit une moyenne de près de 18 par inspection, avec un minimum de 8 et un maximum de 34. Un établissement ressort particulièrement, et a fait l'objet d'un suivi détaillé en section V.

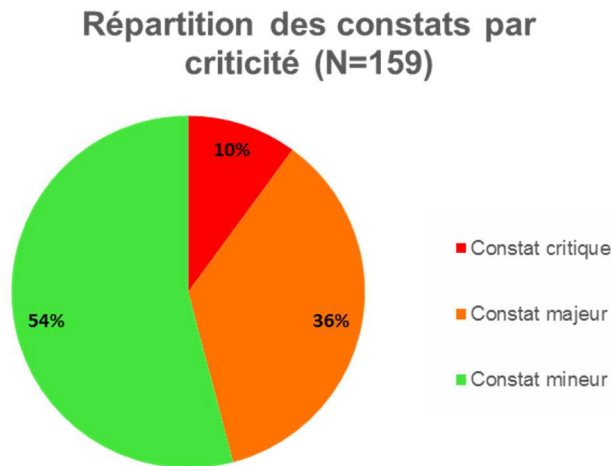
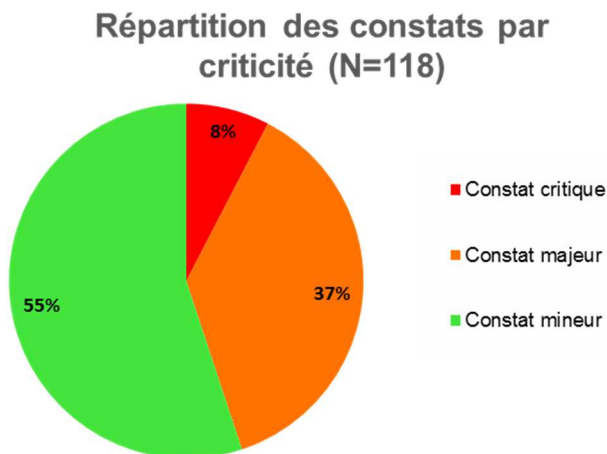


Figure 1. Répartition des constats par criticité (N = 159)



Plus de la moitié des constats (54%) sont mineurs, plus d'un tiers (36%) sont majeurs et 10% sont critiques.

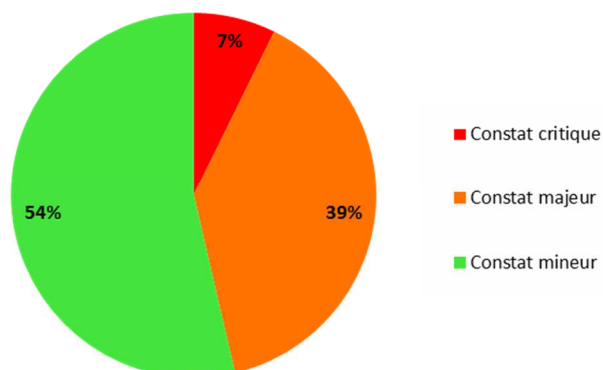
Cette campagne portant sur l'organisation et la mise en œuvre des RIPH portant sur des produits radiopharmaceutiques par des lieux de recherches, les constats dont la responsabilité relève exclusivement du promoteur des recherches inspectées, ne seront pas développés dans cette synthèse. Il reste ainsi 118 constats relevant de la responsabilité de l'investigateur, du plateau technique (en tant que prestataire de l'investigateur) ou de la radiopharmacie, ce qui représente un peu plus de 13 constats par inspection en moyenne avec un minimum de 7 et un maximum de 24.

On notera que la répartition en fonction de la criticité des constats relevant de la responsabilité de l'investigateur et / ou du plateau technique et de la radiopharmacie est superposable à la répartition globale des constats.

Figure 2. Constats relevant de la responsabilité de l'investigateur ou du plateau technique, ou de la radiopharmacie (N = 118)

IV.3.2. Constats relevant de la responsabilité de l'investigateur et/ou du plateau technique

Répartition des constats par criticité (N=110)



Les constats relevant de la responsabilité de l'investigateur ou du plateau technique (110) seront analysés ensemble, et ceux relevant de la responsabilité de la radiopharmacie (8) seront analysés séparément en raison de leur rôle spécifique dans le cadre des RIPH utilisant des produits radiopharmaceutiques.

110 constats relevant de la responsabilité de l'investigateur ou du plateau technique ont été réalisés, dont 8 critiques, 43 majeurs et 59 mineurs. Cela représente une moyenne d'un peu plus de 12 constats par inspection avec un minimum de 7 et un maximum de 21.

Figure 3. Constats relevant de la responsabilité de l'investigateur ou du plateau technique

Répartition des constats par criticité et sous catégories (N=110)

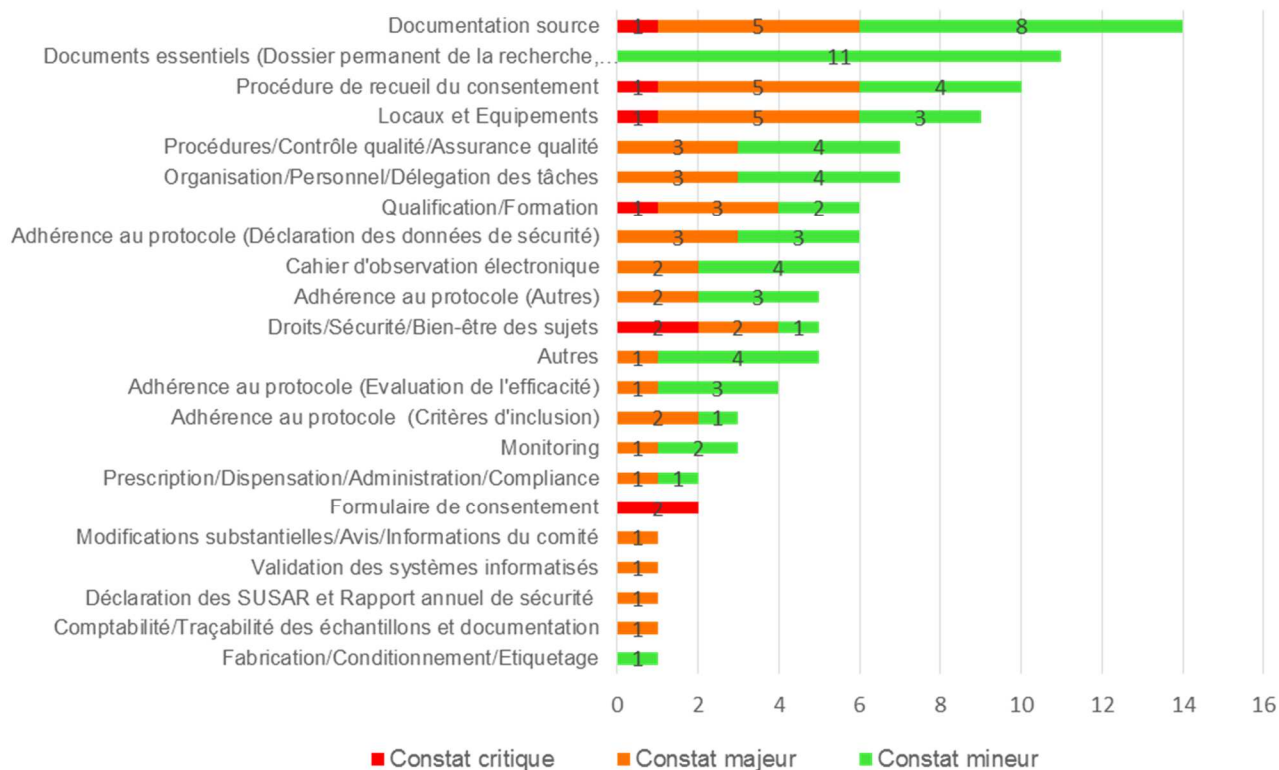


Figure 4. Constats relevant de la responsabilité de l'investigateur ou du plateau technique – par sous-catégorie

IV.3.2.1. Constats généraux

Les constats les plus fréquents concernent la tenue de la documentation source, les documents essentiels (dossier permanent de la recherche), la procédure de recueil du consentement et les locaux et équipements (y compris les équipements d'urgence).

Les droits des participants aux recherches ressortent dans trois autres sous-catégories (Droits/Sécurité/Bien-être des sujets, Procédure de recueil du consentement et Formulaire de consentement) avec 5 constats critiques, 7 majeurs et 5 mineurs. Si l'on fait abstraction des constats mineurs, 5 lieux de recherches sont concernés, dont un a fait l'objet de 4 constats critiques et 3 majeurs. Ce lieu a fait l'objet d'un traitement spécifique.

IV.3.2.2. Constats spécifiques à l'activité de médecine nucléaire

Parmi les 110 constats relevant de la responsabilité de l'investigateur ou du plateau technique, 7 constats, dont 3 majeurs et 4 mineurs, peuvent être directement liés à l'activité de médecine nucléaire, dans 3 établissements différents. Il s'agit à chaque fois de lieux de recherches autorisés selon les dispositions de l'article L. 1121-13 du CSP.

Un établissement était surreprésenté avec 2 constats majeurs et 3 constats mineurs.

Les constats majeurs concernaient la prescription et/ou l'administration d'une activité du radiotracer inférieure ou supérieure à celles prévues dans les protocoles des recherches. L'identification de ces anomalies par les lieux de recherches n'ont entraîné la mise en œuvre d'aucune action corrective ou préventive, ni d'évaluation de l'impact sur la qualité des examens d'imagerie.

Les constats mineurs concernaient :

- la tenue de la documentation : édition des ordonnances du médicament expérimental après la réalisation des examens de médecine nucléaire (1 constat), enregistrement des résultats de contrôle qualité de l'activimètre utilisé pour la recherche sur un support ne permettant pas de garantir l'absence de modifications apportées *a posteriori* (1 constat) ;
- l'absence de mise à l'heure de plusieurs appareils dont un utilisé pour le contrôle des médicaments expérimentaux, ceci était susceptible de rendre incertaine la corrélation entre les résultats et les lots de préparation ;
- le non-respect du délai prescrit entre l'administration du radiotracer et le début de l'acquisition de la scintigraphie, ainsi qu'une surveillance clinique écourtée.

IV.3.3. Constats relevant de la responsabilité de la radiopharmacie

Un total de 8 constats (1 critique, 1 majeur et 6 mineurs) relevant de la responsabilité de la radiopharmacie a été comptabilisé au cours de 5 inspections. Quatre constats, dont 1 a été évalué comme critique et 3 mineurs, ont été relevés sur un même lieu de recherches, et 1 sur chacun des 4 autres lieux de recherches.

La principale spécificité des RIPH utilisant des produits radiopharmaceutiques réside dans les activités de production et / ou de contrôle des produits expérimentaux par la radiopharmacie. La majorité des constats réalisés est en accord avec ce fait.

Le constat critique concernait l'absence de toute documentation permettant d'attester de la réalité de la majorité des opérations de maintenance et de contrôle qualité interne et externe des activimètres utilisés

au sein de l'établissement, notamment en l'absence de registre des opérations de maintenance et de contrôle.

Le constat majeur concernait des anomalies dans la réalisation des tests de libération des lots de médicament expérimental, l'utilisation de produits libérés de manière irrégulière, et l'absence de mise en œuvre de mesures correctives du procédé de fabrication dans un délai raisonnable suivant l'identification de résultats non conformes.

Les 6 constats mineurs concernaient la tenue de la documentation : certificats de libération des lots (2 constats), procédure de libération du médicament expérimental (1 constat), comptabilité du médicament expérimental (1 constat), qualité générale des documents (2 constats).

IV.4. Synthèse

Il a été relevé :

- six constats, dont 1 critique et 5 mineurs, en lien avec la documentation de la prescription des médicaments radiopharmaceutiques ou du contrôle des activimètres ;
- trois constats majeurs en lien avec la prescription et / ou l'administration délibérées ou non d'une activité du produit expérimental à usage diagnostique significativement inférieure ou supérieure à celle requise par le protocole de la recherche, tout en restant à des activités inférieures aux normes de radioprotection ;
- trois constats, dont 2 mineurs et 1 majeur en lien avec les conditions de contrôle et de libération du produit expérimental.

Par ailleurs, la majorité des inspectés disposent d'un système de traçabilité et de contrôle des produits expérimentaux adaptés.

V. SUITES D'INSPECTION

Les rapports d'inspection font l'objet d'une procédure contradictoire au cours de laquelle les inspectés peuvent soumettre leurs réponses et actions correctives ou préventives.

Cette campagne a donné lieu à des suites pour un établissement inspecté. En concertation avec l'ANSM, cette structure a suspendu toutes les recherches dont elle assurait la promotion et a transféré cette responsabilité à une autre structure dont la taille lui permettait d'absorber cette activité. Le nouveau promoteur a effectué des audits des recherches concernées, et celles-ci ont pu reprendre, après obtention au cas par cas d'une autorisation de l'ANSM et un avis favorable du Comité de protection des personnes.

Le lieu de recherches a par la suite fait l'objet d'une inspection de suivi en 2018, qui a mis en évidence une nette amélioration des pratiques.

V. CONCLUSION

Cette campagne d'inspection n'a pas mis en évidence d'anomalies répétées ou systématiques relatives à la gestion des produits radiopharmaceutiques par les lieux de recherche en France.

Un établissement a fait l'objet d'un nombre élevé de constats dont la majorité n'était pas en lien avec les activités de radiopharmacie ou de médecine nucléaire.

Les constats réalisés permettent de conclure qu'il n'est pas nécessaire d'appliquer une surveillance particulière aux lieux de recherches conduisant des RIPH utilisant des produits radiopharmaceutiques.

ABREVIATIONS

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASN	Autorité de sûreté nucléaire
ARS	Agence régionale de santé
CIC	Centre d'investigation clinique
CPP	Comité de protection des personnes
CSP	Code de la santé publique
EMA	Agence européenne des médicaments
GIE	Groupement d'intérêt économique
GIP	Groupement d'intérêt public
INSEVI	Inspection des essais et des vigilances
RIPH	Recherches impliquant la personne humaine

Annexe 1

Liste des lieux de recherches inspectés

Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO) René Gauducheau	Service de médecine nucléaire	Saint-Herblain (44)
Institut Gustave Roussy	Service d'oncologie endocrinienne	Villejuif (94)
Centre Eugène Marquis	Département d'oncologie médicale	Rennes (35)
CERMEP - imagerie du vivant		Bron (69)
Institut Régional du Cancer de Montpellier (ICM)	Service d'oncologie médicale Service de médecine nucléaire Unité des essais cliniques de phase précoce (UEPP)	Montpellier (34)
CHU d'Angers	Pôle Thorax-Vaisseaux, service de pneumologie	Angers (49)
CHRU de Tours – Hôpital Bretonneau	Centre d'investigation clinique	Tours (37)
GIP CYCERON		Caen (14)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois	CIC Pierre Drouin	Vandœuvre-lès-Nancy (54)

Annexe 2

Tableau de classification des observations

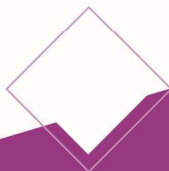
CLASSEMENT DES OBSERVATIONS	
Mineure	
Définition :	Conditions, pratiques ou processus qui ne sont pas susceptibles de porter atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien-être des sujets ni à la qualité et à l'intégrité des données.
Conséquences possibles :	Les observations classées comme mineures indiquent le besoin d'amélioration des conditions, pratiques et processus.
Remarques :	La présence de beaucoup d'observations mineures peut indiquer une mauvaise qualité et la somme de plusieurs observations mineures peut être équivalente à une observation majeure avec ses conséquences.
Majeure	
Définition :	Conditions, pratiques ou processus qui peuvent porter atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien-être des sujets ou à la qualité et à l'intégrité des données.
Conséquences possibles :	Les données peuvent être refusées et des sanctions administratives ou des poursuites pénales peuvent être engagées.
Remarques :	Les observations classées comme majeures peuvent regrouper une convergence de déviations mineures ou de nombreuses observations mineures.
Critique	
Définition :	Conditions, pratiques ou processus qui portent atteinte aux droits, à la sécurité ou au bien-être des sujets ou à la qualité et à l'intégrité des données. Les observations critiques sont considérées comme totalement inacceptables.
Conséquences possibles :	Les données sont refusées et des sanctions administratives ou des poursuites pénales sont engagées.
Remarques :	Les observations classées comme critiques peuvent regrouper une convergence de déviations classées comme majeures, une mauvaise qualité des données ou une absence de documents sources. Les manipulations intentionnelles de données en font partie.

Annexe 3

Tableau de classification des observations

Number	Categorie
01	Investigational medicinal product
01.01	Supplying/storage/retrieving/destruction
01.02	Prescription/Dispensing/Administration/Compliance
01.03	IMP Accountability
01.04	Manufacturing/Packaging/Labelling/Coding
02	Informed consent
02.01	Lack of informed consent on the site
02.02	Informed Consent Process
02.03	Informed Consent Form
03	IEC/IRB
03.01	Lack of IEC/IRB favourable opinion for the study
03.02	Opinion/Amendments/Notifications to the IEC/IRB
03.03	Composition, functions and operation
04	Subject protection
04.01	Personal Data Protection/Confidentiality (CNIL)
04.02	Safeguard of the Safety and well-being of Subject
04.03	Insurance
04.04	Indemnity/Compensation to Subjects/Payment to trial Subjects
05	Regulatory issues
05.01	Lack of Regulatory Authorities (RA) Approval for the study
05.02	Approval/Amendments/Notifications to the RA
05.03	Manufacturing/Importing/Dispensing Authorization
05.04	Other Authorities (CNOM...)
06	Trial Management (sponsor)
06.01	Protocol/CRF/Diary/Questionnaires design
06.02	Data Management
06.03	Monitoring
06.04	Audit
06.05	Statistical Analysis
06.06	Clinical Study Report
06.07	SUSAR reporting/Annual safety report/Register/Line listing
07	Computer system
07.01	Computer Validation
07.02	Audit Trail
07.03	Physical Security System and Backup
08	Investigational site
08.01	Protocol Compliance (Selection Criteria)
08.02	Protocol Compliance (Assessment of Efficacy)
08.03	Protocol Compliance (Safety Reporting) - EIG/RAS
08.04	Protocol Compliance (Others)
08.05	Reporting in CRF/Diary
09	Laboratory/technical facilities
09.01	Certification/Accreditation
09.02	Assay Validation/Trials results
09.03	Normal Values/Ranges/Updates
09.04	Shipment/Storage/Labelling/Kit samples
09.05	Accountability/Traceability of Samples and documentation
09.06	Analysis/Reporting (Laboratory)
09.07	Method validation
10	General
10.01	Organisation/Personnel/Delegation of tasks

10.02	Facilities and Equipment
10.03	Qualification/Training
10.04	SOPs/Quality control/Quality assurance
10.05	Randomization/Blinding
10.06	Essential Documents (Trial master files, Bl...)
10.07	Contracts/Financial Agreements
10.08	Source Documentation
11	Others



143/147, boulevard Anatole France
F-93285 Saint-Denis Cedex
Tél. : +33 (0) 1 55 87 30 00

  @ansm

ansm.sante.fr