

**MON 18
CR-CIUSSS-NÎM**

Gestion du produit de recherche

1. Objectifs

Les objectifs de ce MON sont :

- De définir des procédures qui décrivent comment les produits de recherche sont gérés au sein de l'établissement. La gestion des produits inclut la réception, l'étiquetage, l'entreposage, la prescription, la distribution, l'administration, la comptabilité et le retour ou la destruction;
- De fournir des normes minimales afin d'assurer la conformité aux exigences réglementaires applicables;
- D'assurer le suivi des procédures de gestion des produits de recherche spécifiques à un promoteur/promoteur-investigateur.

2. Définition

- Un produit de recherche est défini comme étant l'un ou l'autre de ces produits : un produit pharmaceutique, biologique, radiopharmaceutique, un instrument ou un produit de santé naturel s'il est utilisé en expérimentation;
- Une utilisation en expérimentation implique une utilisation hors de la monographie d'un produit ou un instrument. Donc même s'il s'agit d'un produit qui a obtenu une notice de conformité par Santé Canada, s'il est utilisé dans une posologie autre ou une indication autre, il est considéré en expérimentation;
- Un produit comparateur peut également faire l'objet de cette définition. Il est requis de référer à la LNO (Lettre de Non-Objection) de Santé Canada pour connaître les produits en expérimentations.

3. Responsabilité

Responsabilité du promoteur et promoteur-investigateur :

- Doit s'assurer que les produits de recherche (incluant les comparateurs actifs) et le placebo (s'il y a lieu) sont appropriés au stade de développement du produit et fabriqués conformément aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) applicables, codifiées et étiquetés de manière à ce que l'étude soit effectuée à l'insu, le cas échéant. De plus, l'étiquetage doit être conforme aux exigences réglementaires de Santé Canada;
- Doit déterminer les températures, les conditions (protection contre la lumière) et les durées d'entreposage acceptables pour les produits de recherche, ainsi que les fluides et les méthodes de reconstitution à utiliser avec ces produits et les dispositifs devant servir à les injecter, s'il y a lieu. Le promoteur doit transmettre ces renseignements à toutes les parties concernées (surveillants, investigateurs, pharmaciens, responsables de l'entreposage, etc.);
- Doit s'assurer que les produits de recherche sont emballés de manière à en prévenir la contamination et une détérioration inacceptable durant le transport et l'entreposage;

- Doit intégrer dans les études à l'insu, le système de codage des produits de recherche qui comprend un mécanisme permettant l'identification rapide des produits en cas d'urgence médicale, mais empêchant toute dérogation non décelée à la méthode de « l'insu ».

Responsabilité du chercheur principal :

- Est responsable de chacune des étapes de la gestion du produit. Toutefois, depuis le 1^{er} juillet 2015, la politique d'implication de la pharmacie dans les projets de recherche avec médicaments s'applique dans le CIUSSS-NÎM, rendant obligatoire la gestion complète des produits de recherche par le département de pharmacie, secteur recherche.
- Le **chercheur principal** peut déléguer les fonctions qui lui incombent relativement aux produits de recherche à un pharmacien ou à une autre personne qualifiée de l'institution. Il importe de documenter cette délégation et de conserver cette documentation avec la documentation essentielle à l'étude.

4. Réception et inventaire des produits de recherche

La personne désignée par la pharmacie doit :

- Dès la réception, ouvrir l'emballage pour s'assurer que la température a été acceptable pendant le trajet. Il importe de suivre les instructions du dispositif de suivi de température inséré dans l'emballage à cet effet;
- Lors de la réception de produits de recherche, il importe d'examiner les conditions d'expédition prescrites et s'assurer qu'elles ont été respectées;
 - Si elles ont été respectées, conserver toute la documentation en lien;
 - Si elles n'ont pas été respectées, suivre les consignes du promoteur ou promoteur-investigateur à cet effet. Il importe d'informer le promoteur dans les plus brefs délais;
- Faire, un inventaire des produits reçus le jour même de la réception afin de s'assurer que l'information sur le bordereau d'envoi représente exactement ce qui a été envoyé et reçu, incluant la quantité et les numéros de lots;
- Répertorier les défauts des produits : emballage, étiquetage, quantité, etc., et faire un suivi auprès du promoteur ou promoteur-investigateur le plus rapidement possible en rapportant toute contradiction ou divergence trouvée lors de l'inventaire des produits de recherche reçus;
- Conserver la documentation reliée à l'envoi, la réception, l'inventaire et les défauts du produit avec la documentation essentielle à l'étude.

5. Étiquetage et codage des produits de recherche

- Tel que documenté en C.05.011 du *Règlement sur les aliments et drogues* de Santé Canada, le promoteur/promoteur-investigateur doit veiller à ce que la drogue porte une étiquette sur laquelle figurent, dans les **deux langues officielles**, les renseignements suivants :
 - Une mention indiquant que la drogue est de nature expérimentale et ne doit être utilisée que par un chercheur à l'étude;
 - Le nom, le numéro ou la marque d'identification de la drogue;
 - La date limite d'utilisation de la drogue;
 - Les conditions d'entreposage recommandées de la drogue;
 - Le numéro de lot de la drogue;
 - Les nom et adresse du promoteur/promoteur-investigateur;

- Le code ou l'identification du protocole;
- Si la drogue est un produit pharmaceutique radioactif au sens de l'article C.03.201, il importe d'inclure les renseignements exigés par le sous-alinéa C.03.202 (1) b) (vi) du règlement;
- L'étiquette des produits de recherche ne doit en aucun cas être cachée même partiellement, retirée ou modifiée. Afin de respecter la confidentialité des renseignements sur un participant, les informations qui permettent d'identifier le participant (données nominatives) ne doivent pas se retrouver sur les contenants de médicaments et ne doivent pas apparaître sur l'étiquette de la compagnie non plus;
- Si à cause des exigences de l'établissement, une étiquette supplémentaire est ajoutée, elle ne doit pas recouvrir l'étiquette originale du produit de recherche en aucun cas. Ces informations devront être enlevées ou masquées avant le retour du produit à la compagnie s'il y a lieu.

6. Entreposage des produits de recherche

L'entreposage des produits de recherche doit être fait dans un environnement sécuritaire et le produit conservé de la façon précisée par le promoteur et conformément aux exigences réglementaires applicables (BPC, 4.6.1 et 4.6.4).

Le pharmacien ou la personne désignée par la pharmacie doit :

- Établir et maintenir un accès contrôlé aux personnes autorisées;
- Entreposer les produits de recherche selon les spécifications du produit sous clé;
- Entreposer les produits de recherche dans un local ayant une température/humidité appropriée et contrôlée, tel que mentionné dans le protocole;
- Enregistrer les conditions d'entreposages de la façon indiquée dans le protocole ou dans un autre document d'étude en tout temps, pour toute la durée où le produit en investigation est dans nos murs.

7. Distribution des produits de recherche

Le chercheur principal, le pharmacien ou la personne désignée doit :

- Informer chaque participant inclus dans l'étude des modalités d'utilisation du ou des produits de recherche conformément au protocole;
- Vérifier, à des intervalles appropriés, si les instructions d'utilisation sont suivies correctement (BPC, 4.6.5 et 4.6.6);
- Identifier les personnes qui sont autorisées à prescrire le médicament de recherche. Cette personne doit être un médecin répertorié sur le formulaire de délégation des tâches;
- Documenter et signer dans le dossier source et dans le dossier de recherche (CRF) l'attribution du médicament au participant en s'assurant de pouvoir associer toute dose avec un numéro de lot que ce soit pour le produit en investigation ou non. Il est primordial de pouvoir connaître la provenance des doses de tout produit administré en cas de rappel;
- Documenter toute modification ou déviation au dosage requis par le protocole ainsi que la raison de cette modification ou déviation dans le document source ou sur les formulaires prévus par le protocole;
- Informer le participant de sa responsabilité de retourner tout produit non utilisé ainsi que tout emballage (bouteille, contenant, seringue, etc.) du produit même si l'emballage est vide;
- En aucun cas, attribuer à un autre participant de l'étude, à un autre patient ou à un autre site, un médicament déjà attribué à un participant, et ce, même s'il n'a pas été utilisé.

8. Comptabilisation des produits de recherche

Étude clinique avec produit en investigation (pharmaceutique, biologique, produit de santé naturel ou autre)

Le pharmacien ou la personne désignée par la pharmacie doit :

- Documenter les quantités de produits utilisées par le participant et signer cette documentation;
- Comparer le médicament retourné/utilisé versus le médicament attribué afin d'en calculer la compliance;
- Documenter tout écart au cours de la comptabilisation;
- Pour la sécurité du participant, demander à l'équipe de recherche de faire un suivi auprès du participant en cas de non-conformité dans la comptabilisation. Il importe de bien documenter précisément toute non conformité;
- Si une non-conformité comporte un risque accru pour le participant, il importe d'en aviser le chercheur principal et le promoteur dans les plus brefs délais et de suivre les instructions reçues;
- Les surveillants, les vérificateurs et les inspecteurs doivent pouvoir avoir accès à toute la documentation ainsi qu'à la vérification des conditions d'entreposage de produit d'investigation;
- À la fin de l'étude, remettre à l'équipe de recherche cette documentation pour qu'elle soit conservée avec la documentation essentielle à l'étude.

9. Étude clinique avec instrument de recherche :

- Si l'instrument doit être remis au participant, il importe de documenter la date de distribution ainsi le lot ou autre composante d'identification de l'instrument;
- Si l'instrument est remis au participant, il importe de documenter le retour de l'instrument par le participant et signer cette documentation;
- Conserver cette documentation avec la documentation essentielle à l'étude.

Si l'instrument n'est pas remis au participant, mais utilisé sur place, il importe de documenter le temps et la manière d'utilisation de l'instrument pour chacun des participants.

10. Retour/destruction des produits de recherche

En collaboration avec le département de pharmacie, le chercheur principal, ou la personne désignée doit :

- S'assurer que la destruction a été faite conformément aux procédures fournies par le promoteur ou promoteur-investigateur;
- Si le produit restant non assigné à des participants doit être retourné à un fournisseur de service de destruction externe, le surveillant doit préparer l'envoi et la documentation relative à l'envoi pour destruction. Un membre de l'équipe de recherche doit vérifier que tout est conforme à ce qui est prévu;
- Si la destruction doit être effectuée dans l'établissement, s'assurer, que l'établissement ou la pharmacie possède les procédures appropriées pour la destruction des produits de recherche;
- Si la destruction est faite sur place, il importe d'obtenir un certificat de destruction détaillant la méthode utilisée, le numéro des lots détruits et les détails spécifiques au numéro de participants non utilisé, mais tout de même détruit sur ce certificat;
- La documentation relative au processus de destruction incluant le certificat de destruction a été complétée, signée et conservée avec la documentation essentielle à l'étude;

- S'assurer que toute la documentation sur la gestion des produits de recherche est complète et exacte et est conservée, conformément à la réglementation canadienne, durant 25 ans. Cette documentation doit être conservée avec la documentation essentielle;
- Retourner au promoteur les produits de recherche reçus dans le cadre d'une étude clinique et suivre les instructions du protocole ou d'un autre document de l'étude à ce sujet;
- S'assurer que le même processus de destruction est utilisé et documenté dans le cas de produits défectueux ou périmés.

11. Importation

Tel que documenté au paragraphe 86 du *Règlement sur les instruments médicaux* de Santé Canada, il est interdit d'importer ou de vendre un instrument médical aux fins d'études cliniques expérimentales, sauf s'il est accompagné d'une étiquette qui porte, dans les deux langues officielles les renseignements suivants :

- Le nom du fabricant;
- Le nom de l'instrument;
- Les mentions « instrument de recherche » et « Investigational Device » ou toute mention équivalente;
- Les mentions « réservé uniquement à l'usage de chercheurs compétents » et « To Be Used by Qualified Investigators Only », ou toute mention équivalente;
- Dans le cas d'un instrument diagnostique in vitro, les mentions « les spécifications de rendement de l'instrument n'ont pas été établies » et « The performance specifications of this device have not been established » ou toute mention équivalente.

12. Réglementations

Tel que documenté dans le *Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique – MSSS du Québec – mesure 16*, il est recommandé de soumettre les médicaments d'expérimentation au même type de contrôle que celui prévu pour les médicaments d'ordonnance, conformément aux dispositions des articles 116 et 117 de la Loi sur les services de santé et les services sociaux.

13. Conservation de l'insu :

- S'assurer que le système de codage des produits de recherche prévoit une procédure permettant la détermination rapide du ou des produits, en cas d'urgence médicale, tout en permettant d'identifier toute levée de l'insu non voulue;
- Respecter les exigences du protocole en matière de divulgation de l'insu du ou des produits de recherche;
- Consigner rapidement toute divulgation prématurée, comme une divulgation accidentelle ou causée par un SAE, et l'expliquer au promoteur ou au promoteur-chercheur. Informer le CER/CEI selon leurs procédures;
- Conserver les documents sur la divulgation avec les documents essentiels;
- Si l'essai prévoit une équipe à l'insu et une autre qui ne l'est pas, il est important d'instaurer une procédure pour conserver l'insu et empêcher qu'une divulgation accidentelle se produise.

14. Références

Santé Canada, *Règlement sur les aliments et drogues*, partie C, titre 5, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains » (annexe 1024), 20 juin 2001.

Gouvernement du Canada, Règlement sur les instruments médicaux, DORS/98-282, 7 mai 1998; dernière modification effectuée le 13 février 2017, règlement à jour en date du 20 mars 2017.

Gouvernement du Canada, Règlement sur les produits de santé naturels, partie 4 : Essais cliniques sur des sujets humains, DORS/2003-196, 5 juin 2003; dernière modification effectuée le 1er juin 2008; règlement à jour en date du 20 mars 2017.

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), ICH Harmonised Guideline, Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice, E6(R2), 9 novembre 2016.

Instituts de recherche en santé du Canada Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada, Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Énoncé de politique des Trois Conseils : Éthique de la recherche avec des êtres humains, décembre 2014.

Ministère de la Justice. Loi sur la protection des renseignements personnels et les documents électroniques (LPRDPE), dernière modification effectuée le 23 juin 2015, loi à jour en date du 31 décembre 2016.

États-Unis. Food and Drug Administration. Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 1 :

- Part 11, « Electronic Records; Electronic Signatures » (21CFR11);
- Part 50, « Protection of Human Subjects » (21CFR50);
- Part 54, « Financial Disclosure by Clinical Investigators » (21CFR54);
- Part 56, « Institutional Review Boards » (21CFR56);
- Part 312, « Investigational New Drug Application » (21CFR312);
- Part 314, « Applications for FDA Approval to Market a New Drug » (21CFR314).

États-Unis. Department of Health and Human Services. Code of Federal Regulations, Title 45, Part 46, « Protection of Human Subjects » (45CFR46).

États-Unis. Department of Health and Human Services, Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations, may 2007.