


| | |
|---------------------|--|
| Titre | Gestion des produits de recherche à l'étude |
| Codification | MON 10 |
| Pages | 12 |

Historique des versions validées

| Date de révision (jj/mmm/aaaa) | Version | Pages | Description de la modification | Date d'entrée en vigueur (jj/mmm/aaaa) |
|---|----------------|--------------|--|---|
| | 00 | 11 | Création initiale du MON10 par le CIUSSS MCQ | 05/NOV/2019 |
| 20/OCT/2022 | 01 | 12 | Mise à jour du MON10 | 05/DEC/2022 |
| | | | | |
| | | | | |

Approbation du MON

| Nom et titre de la personne ayant approuvé le MON | Signature | Date jj/mmm/aaaa |
|---|--|-----------------------------|
| Eva Mathieu , chef de service de l'infrastructure en prévention et promotion de la santé |  | 30/NOV/2022 |
| | | |

1. Objectif

Ce mode opératoire normalisé (MON) décrit les politiques mises en place dans l'établissement entourant la gestion des produits de recherche, tels que les drogues, les produits biologiques, les produits radiopharmaceutiques, les instruments médicaux, etc. Ce MON fournit les normes minimales pour assurer la conformité aux exigences applicables quant à la réception, à l'étiquetage, à l'entreposage, à la prescription, à la comptabilité, au retour ou à la destruction autorisée des produits de recherche à l'étude et au respect des procédures de gestion d'un produit spécifique à un promoteur.

2. Portée

Lorsqu'un projet de recherche implique la gestion d'un produit de recherche, la réalisation de cette étude doit être menée par une personne (médecin ou dentiste selon la nature de l'étude) habilitée à dispenser des soins de santé en vertu des lois de la province où l'étude se déroule. Cette personne est désignée comme étant le chercheur principal/chercheur qualifié. Ce MON

s'adresse à tout le personnel en recherche clinique prenant part à des projets nécessitant la gestion d'un produit de recherche.

3. Responsabilités

3.1. Le **chercheur principal/chercheur qualifié** est responsable de :

- 3.1.1 s'assurer que les procédures à suivre pour l'administration et la gestion du produit de recherche sont clairement énoncées dans le protocole ou tout autre document fourni par le promoteur ;
- 3.1.2 d'effectuer les démarches requises auprès du département de la pharmacie pour évaluer la faisabilité de l'essai clinique en lien avec un médicament de recherche quant à l'implication de ce département ;
- 3.1.3 s'assurer d'obtenir une entente de services cliniques, incluant le détail des coûts, avec le département de la pharmacie, en lien avec un médicament de recherche, avant l'initiation du projet de recherche.

Le chercheur principal/chercheur qualifié peut déléguer certaines tâches qui lui incombent relativement à la mise en application de ce MON. Cette délégation doit toutefois être documentée et conservée avec la documentation essentielle liée à l'étude.

3.2. Le **promoteur** est responsable de :

- 3.2.1. s'assurer que la gestion des produits de recherche est conforme aux exigences des règlements, des Bonnes pratiques cliniques (BPC) du Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (CIH), du promoteur, ainsi qu'aux exigences de l'établissement.

3.3. Le **département de la pharmacie** est responsable de :

- 3.3.1. s'assurer de la gestion des médicaments utilisés dans un essai clinique ;
- 3.3.2. veiller à ce que le participant reçoive, via l'équipe de recherche, l'information sur le produit de recherche ;
- 3.3.3. détenir toutes les informations pertinentes sur les médicaments de recherche et s'assurer de la disponibilité de ces informations en tout temps.

3.4. Le **comité d'éthique de la recherche (CÉR) évaluateur** est responsable de :

- 3.4.1. porter une attention toute particulière, au cours de l'évaluation éthique et du suivi des projets avec un produit de recherche, aux conséquences possibles pour les participants.

4. Définitions

Drogue : Un médicament (c.-à-d. produits pharmaceutiques et biologiques, thérapies géniques, produits sanguins, vaccins et produits radiopharmaceutiques) qui doit être testé dans un essai clinique (Santé Canada).

Instrument médical : Englobe une vaste gamme d'instruments, d'appareils ou d'autres dispositifs servant à la prévention, au diagnostic, à l'atténuation ou au traitement d'une maladie ou d'un état physique anormal, ou à la restauration, la correction ou la modification d'une fonction ou de la structure corporelle.

Médicament de recherche : Forme pharmaceutique d'un ingrédient actif ou placebo mis à l'essai ou utilisé comme médicament de référence dans un essai clinique, y compris un médicament dont la mise en marché a été autorisée et qui est utilisé (formulé ou emballé) d'une manière autre que la forme approuvée ou selon des indications non approuvées ou, encore, pour recueillir des données supplémentaires concernant une utilisation approuvée (CIH/BPC 1.33). Aussi appelé drogue de recherche ou médicament à l'étude. Il est aussi inclus dans la définition de produit de recherche.

Produit radiopharmaceutique : Les produits radiopharmaceutiques sont des substances chimiques qui contiennent des atomes radioactifs dans la composition de leur structure. Ils sont souvent couplés par des liens covalents à des molécules biologiques pour créer des médicaments qui sont à la fois des produits radiopharmaceutiques et biologiques. On les emploie chez les humains, dans des conditions contrôlées afin de diagnostiquer et de traiter une maladie. Ces substances sont toujours fabriquées et administrées par des professionnels de la santé ; ce ne sont jamais des produits que le participant peut s'administrer lui-même.

Produit de recherche : Médicament ou instrument médical étudié lors d'un essai clinique.

5. Procédures

5.1. Directives générales

5.1.1 Afin d'assurer la sécurité des participants, l'intégrité des données et la conformité aux exigences réglementaires, il importe de rappeler que les responsabilités liées aux produits de recherche incombent au chercheur principal/chercheur qualifié et à l'établissement (CIH/BPC 4.6.1).

5.1.2 Bien que le chercheur principal/chercheur qualifié soit ultimement responsable du bon déroulement de l'essai clinique avec un médicament de recherche, l'établissement attribue la responsabilité de la gestion au pharmacien, sauf pour quelques exceptions. Cette délégation des responsabilités découlant de la gestion des médicaments de recherche doit être documentée.

5.1.3 Des exceptions peuvent toutefois s'appliquer à cette règle. Dans de tels cas, le département de la pharmacie doit être consulté pour valider si les installations

du chercheur principal/chercheur qualifié sont conformes et garantissent l'intégrité du médicament de recherche à l'étude.

5.1.4 La gestion du contrôle des médicaments de recherche est indissociable de la protection des personnes participant à des activités de recherche. L'utilisation d'un médicament de recherche peut comporter des risques qui, en raison de la nature expérimentale de la substance, ne sont pas entièrement connus. Ces médicaments doivent donc, au minimum, profiter des mesures applicables aux autres médicaments d'ordonnance. Il est donc recommandé que les médicaments de recherche soient soumis au même type de contrôle que les médicaments d'ordonnance, conformément aux dispositions des articles 116 et 117 de la Loi sur les services de santé et les services sociaux (Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique, 1998).

5.2. Implication du département de la pharmacie

5.2.1 Si le département de la pharmacie est impliqué dans un essai clinique, le chercheur principal/chercheur qualifié doit s'assurer de l'arrimage des services pharmaceutiques ou cliniques offerts.

5.2.2 Il est important d'impliquer le département de la pharmacie dans l'étude de faisabilité de l'essai clinique afin d'évaluer :

- a) la logistique requise, notamment pour l'entreposage des médicaments de recherche selon les spécificités du fabricant et du promoteur ;
- b) l'implication du département de la pharmacie ;
- c) les coûts.

5.2.3 Un représentant du département de la pharmacie devrait toujours être présent lors de la visite d'initiation avec le promoteur ainsi qu'à la visite de fermeture de l'étude.

5.2.4 La présence d'un représentant du département de la pharmacie peut être requise lors des visites de surveillance ou de vérification (audit) du promoteur ou lors d'inspections effectuées par des agences réglementaires.

5.2.5 Tout au long de l'essai clinique, il est important qu'une bonne communication et qu'une transmission adéquate de l'information soient maintenues entre l'équipe de recherche et le département de la pharmacie.

5.2.6 Le département de la pharmacie doit être avisé de tout amendement ou de toute modification à un essai en cours.

5.3. Réception et inventaire des produits de recherche

Médicaments de recherche

5.3.1 Le chercheur principal/chercheur qualifié ou la personne déléguée doit s'assurer que l'envoi des médicaments de recherche se fasse à l'attention du personnel du département de la pharmacie.

- 5.3.2 Dès la réception des médicaments de recherche, le département de la pharmacie doit :
- examiner les conditions d'expédition prescrites et s'assurer qu'elles ont été respectées ;
 - faire un inventaire des médicaments reçus afin de s'assurer que l'information sur le bordereau d'envoi représente exactement ce qui a été envoyé et reçu, incluant la quantité, les numéros de lots et les dates d'expiration, s'il y a lieu ;
 - répertorier les défauts des médicaments : emballage, étiquetage, quantité, etc., et faire un suivi auprès du promoteur le plus rapidement possible en rapportant toute contradiction ou divergence trouvée lors de l'inventaire des médicaments reçus.
- 5.3.3 Toute anomalie détectée suite à la réception ou pendant l'entreposage du médicament de recherche doit être signalée le plus tôt possible au promoteur. Toute anomalie doit être consignée dans le cartable du médicament de recherche disponible à la pharmacie où le médicament est entreposé.
- 5.3.4 La documentation liée à l'envoi, la réception, l'inventaire et l'inspection des médicaments de recherche doit être conservée avec la documentation essentielle liée à l'étude.

Instruments médicaux

- 5.3.5 Le chercheur principal/chercheur qualifié ou la personne déléguée doit s'assurer que l'envoi des médicaments de recherche se fasse à l'attention du personnel de l'équipe de recherche.
- 5.3.6 Dès la réception des instruments médicaux, le chercheur principal/chercheur qualifié ou la personne déléguée, doit :
- examiner les conditions d'expédition prescrites et s'assurer qu'elles ont été respectées ;
 - faire un inventaire des instruments reçus 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, s'il y a lieu ;
 - répertorier les défauts des instruments : emballage, étiquetage, quantité, etc., et faire un suivi auprès du promoteur le plus rapidement possible en rapportant toute contradiction ou divergence trouvée lors de l'inventaire des instruments de recherche reçus.
- 5.3.7 Toute anomalie détectée suite à la réception ou pendant l'entreposage des instruments médicaux doit être signalée le plus tôt possible au promoteur. Toute anomalie doit être consignée dans le cartable de l'instrument médical disponible où le produit est entreposé.
- 5.3.8 La documentation liée à l'envoi, la réception, l'inventaire et l'inspection des instruments médicaux doit être conservée avec la documentation essentielle liée à l'étude.

5.4. Étiquetage et codage des produits de recherche

Médicaments de recherche

- 5.4.1 Le promoteur doit veiller à ce que le médicament de recherche porte une étiquette sur laquelle figurent, dans les deux langues officielles (étiquette obligatoire), les renseignements suivants :
- a) une mention indiquant que le médicament est de nature expérimentale et ne doit être utilisé que par un chercheur qualifié ;
 - b) le nom, le numéro ou la marque d'identification du médicament ;
 - c) la date limite d'utilisation du médicament ;
 - d) les conditions d'entreposage recommandées ;
 - e) le numéro du lot du médicament ;
 - f) le nom et l'adresse du promoteur ;
 - g) le code ou l'identification du protocole.
- 5.4.2 Si le médicament de recherche est un produit pharmaceutique radioactif, l'emballage doit aussi porter le symbole de mise en garde contre les rayonnements et la mention « Attention – produit radioactif » « Caution – Radioactive Material » (SC C.03.202 (1) b) (vi)).
- 5.4.3 L'étiquette des médicaments de recherche ne doit en aucun cas être cachée complètement, retirée ou modifiée sans l'autorisation du promoteur. Tout en respectant cette consigne, le département de la pharmacie peut ajouter des étiquettes supplémentaires sur le contenant s'il le juge nécessaire (p. ex. pour indiquer le nom du participant, le nom de l'étude, les instructions pour la prise du médicament, etc.).

Instruments médicaux

- 5.4.4 Dans le cas des instruments médicaux, il est interdit d'importer ou de vendre un instrument médical aux fins d'essais cliniques expérimentaux (paragraphe 86 du Règlement sur les instruments médicaux de Santé Canada), sauf s'il est accompagné d'une étiquette qui porte les renseignements suivants :
- a) le nom du fabricant ;
 - b) le nom de l'instrument ;
 - c) les mentions « Instrument de recherche » et « Investigational Device » ou toute mention équivalente, en français et en anglais ;
 - d) les mentions « Réservé uniquement à l'usage des chercheurs qualifiés » et « To Be Used by Qualified Investigators Only », ou toute mention équivalente, en français et en anglais ;
 - e) 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, en français et en anglais.

5.4.5 L'étiquette des instruments médicaux à l'étude ne doit en aucun cas être cachée complètement, retirée ou modifiée sans l'autorisation du promoteur.

5.5. Entreposage et conservation des produits de recherche

Médicaments de recherche

5.5.1 L'entreposage des médicaments de recherche doit être fait dans un environnement sécuritaire et, sauf exception, sous la supervision du département de la pharmacie.

5.5.2 Le département de la pharmacie doit :

- a) entreposer les médicaments de recherche dans un endroit sécurisé (comme une pièce verrouillée) dont l'accès est contrôlé et restreint au personnel autorisé ;
- b) entreposer les médicaments de recherche dans un local ayant une température appropriée et contrôlée, tel que mentionné dans le protocole, et doit enregistrer la température de façon constante ;
- c) se tenir prêt à déplacer les médicaments dans un autre lieu d'entreposage en cas de problème et consigner tout problème lié à l'entreposage ;
- d) conserver les médicaments de recherche de la façon précisée par le promoteur conformément aux exigences réglementaires applicables (CIH/BPC 5.13.2 et 5.14.3) ;
- e) s'assurer que les registres d'entreposage soient facilement accessibles depuis l'endroit où sont entreposés les médicaments de recherche et disponibles sur demande pour les surveillants, les vérificateurs, etc. ;
- f) conserver le registre de température à la fin de l'étude, car il fait partie de la documentation essentielle liée à l'étude.

Instruments médicaux

5.5.3 Dans le cas des instruments médicaux, le chercheur principal/chercheur qualifié doit :

- a) entreposer les instruments médicaux à l'étude dans un endroit sécurisé (comme une pièce verrouillée) dont l'accès est contrôlé et restreint au personnel autorisé ;
- b) conserver les instruments médicaux de la façon précisée par le promoteur conformément aux exigences réglementaires applicables ;
- c) s'assurer que les registres d'entreposage soient facilement accessibles depuis l'endroit où sont entreposés les instruments médicaux et disponibles sur demande pour les surveillants, les vérificateurs, etc. ;

5.6. Distribution des médicaments de recherche

- 5.6.1 Il est de la responsabilité du chercheur principal/chercheur qualifié de s'assurer que le médicament de recherche soit administré conformément à ce qui est indiqué au protocole de recherche.
- 5.6.2 Chaque participant inclus dans l'étude doit être informé, s'il reçoit un médicament de recherche, de l'importance de :
 - a) suivre le mode d'utilisation des médicaments de recherche qui lui sont remis et les consignes à cet effet ;
 - b) rapporter toute déviation aux consignes ;
 - c) rapporter tout problème pouvant être lié au médicament de recherche ;
 - d) rapporter à chaque visite ou selon la fréquence établie dans le protocole, ainsi qu'à la fin de l'étude, tous les médicaments de recherche non utilisés ainsi que les emballages (bouteille, contenant, seringue, etc.), même s'ils sont vides.
- 5.6.3 La première distribution de médicaments au participant doit se faire uniquement sur présentation d'une ordonnance signée par le chercheur principal/chercheur qualifié. La délégation de l'ordonnance doit être documentée et conservée avec la documentation essentielle liée à l'étude ;
- 5.6.4 Le jour de la visite du participant, les médicaments sont remis par un membre du département de la pharmacie à la personne déléguée de l'équipe de recherche qui aura la responsabilité de remettre les médicaments au participant ;
- 5.6.5 L'attribution du médicament au participant doit être documentée dans un document source et, s'il y a lieu, dans le formulaire d'exposé de cas (FEC).
- 5.6.6 Toute modification ou déviation au dosage requis par le protocole, ainsi que la raison de cette modification ou déviation, doivent aussi être documentées dans un document source et, s'il y a lieu, dans le FEC ou sur les formulaires prévus par le protocole ;
- 5.6.7 Toute déviation significative de la posologie prévue pouvant avoir un impact sur la santé du participant ou erreur de médication doit être rapportée au promoteur ainsi qu'au comité d'éthique de la recherche (CÉR) évaluateur.

5.7. Utilisation et suivi des instruments médicaux à l'étude

- 5.7.1. Il est de la responsabilité du chercheur principal/chercheur qualifié de s'assurer que l'instrument médical soit utilisé conformément à ce qui est indiqué au protocole de recherche ou dans le guide d'utilisation ;
- 5.7.2. Le chercheur principal/chercheur qualifié doit :
 - a) documenter et définir la (ou les) personne(s) autorisée(s) à prescrire l'instrument médical à l'étude ;

- b) documenter et signer dans les documents sources et, s'il y a lieu, dans le FEC ou sur les formulaires prévus à cette fin dans le protocole, l'attribution de l'instrument médical à l'étude ;
- c) documenter, s'il y a lieu, le retour de l'instrument par le participant et signer cette documentation ;
- d) suivre les procédures du protocole et en aucun cas, attribuer à un autre participant ou à un autre site, un instrument médical non utilisé et retourné par un participant.

5.7.3. La documentation reliée à la comptabilisation de l'instrument médical doit être conservée avec la documentation essentielle liée à l'étude.

Le chercheur principal/chercheur qualifié peut déléguer certaines des tâches qui lui incombent. Cette délégation doit toutefois être documentée et conservée avec la documentation essentielle liée à l'étude.

5.8. Comptabilité des produits de recherche

- 5.8.1 Dans le but de vérifier si les instructions d'utilisation sont suivies correctement par tous les participants et d'évaluer l'adhérence du participant au traitement, la comptabilité du produit de recherche est effectuée à chaque visite par la personne de l'équipe de recherche mandatée.
- 5.8.2 Tous les retours de produit de recherche ou contenants par les participants doivent être consignés dans un document source et, s'il y a lieu, dans le FEC.
- 5.8.3 Le retour des produits de recherche doit se faire selon le calendrier décrit dans le protocole.
- 5.8.4 La documentation reliée à la comptabilisation du produit de recherche doit être conservée avec la documentation essentielle à l'essai clinique.

5.9. Retour/destruction des produits de recherche

Le chercheur principal/chercheur qualifié doit s'assurer que :

- 5.9.1 toute la documentation sur la gestion du produit de recherche soit complète et exacte, et conservée durant 25 ans après la fermeture de l'étude, conformément à la réglementation fédérale ;
- 5.9.2 les produits de recherche reçus dans le cadre d'un essai clinique et non utilisés soient retournés au promoteur ou que les instructions du promoteur ou d'un autre document de l'essai soient suivies à ce sujet ;
- 5.9.3 afin de respecter la confidentialité des renseignements des participants, lorsque des emballages sont retournés au promoteur, les informations qui permettent d'identifier le participant (données nominatives) soient retirées ou oblitérées ;
- 5.9.4 si la destruction est effectuée par l'établissement, les procédures appropriées pour la destruction des produits de recherche soient respectées et que la

documentation relative au processus de destruction soit complétée, signée et placée avec la documentation essentielle liée à l'étude ;

- 5.9.5 le même processus de retour ou de destruction soit utilisé et documenté dans le cas de produits de recherche défectueux ou périmés.

6. Références

Centre de recherche du CHUQ (2018). *Modes opératoires normalisés*. Québec : Centre de recherche du CHUQ.

Centre de recherche du CHUS (2018). *Modes opératoires normalisés*. Sherbrooke : Centre de recherche du CHUS.

CIUSSS MCQ (2022). *Cadre réglementaire des activités de recherche*. Direction de l'enseignement universitaire, de la recherche et de l'innovation. Trois-Rivières : CIUSSS MCQ.

Conseil de recherches en sciences humaines du Canada, Conseil de recherche en sciences naturelles et en génie du Canada, Institut de recherche en santé du Canada (2018). *Énoncé de la politique des trois-conseils : éthique de la recherche avec des êtres humains (EPTC2)*. Ottawa : gouvernement du Canada.

Food and Drug Administration (FDA). (2022). *Code of Federal Regulation (CFR)*. Volume 1, Titre 21. États-Unis.

Ministère de la Justice du Canada (2022). *Règlement sur les instruments médicaux, DORS98/282*. Ottawa : gouvernement du Canada.

Ministère de la Santé et des Services sociaux (1998). *Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique*. Québec : Ministère de la Santé et des Services sociaux.

Québec, *Loi sur les Services de santé et les Services sociaux*, L.R.Q., c. S -4.2.

Santé Canada (2011). *Ligne directrice concernant le contrôle de la température des médicaments pendant l'entreposage et le transport (GUI-0069)*. Ottawa : gouvernement du Canada.

Santé Canada (2011). *Ligne directrice sur la déclaration obligatoire des incidents liés aux matériels médicaux*. Ottawa : gouvernement du Canada.

Santé Canada (2011). *Document d'enquête sur les problèmes signalés au sujet des instruments médicaux (GUI-0065)*. Ottawa : gouvernement du Canada.

Santé Canada (2016). *Document d'orientation sur les rappels d'instruments médicaux (GUI-0054)*. Ottawa : gouvernement du Canada.

Santé Canada (2016). *Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques*. Ottawa : gouvernement du Canada.

Santé Canada (2019). *Règlement sur les aliments et drogues, partie C, titre 5, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains »*. Ottawa : gouvernement du Canada.