

TYPE DE DOCUMENT: Procédure	NUMÉRO D'IDENTIFICATION : RE-PRO-MON18
------------------------------------	--

* Écrire le nom de l'acronyme de la direction

CE DOCUMENT ANNULE LA VERSION QUI PORTAIT LE TITRE SUIVANT :

MON18FR01 : Gestion du produit de recherche à l'étude, Centre de santé et de services sociaux de Rimouski-Neigette, version du 2015-01-15

CE DOCUMENT S'ADRESSE AUX PERSONNES SUIVANTES :

Au personnel et gestionnaires de la PDGA – secteur recherche, au département de pharmacie, à l'investigateur / chercheur qualifié et à son équipe, de même qu'à tout le personnel de l'établissement qui travaille à la réalisation d'un essai clinique avec des sujets humains

CE DOCUMENT EST ACCESSIBLE :

Répertoire commun Site Internet Intranet Autre Veuillez préciser

NOMBRE DE PAGES	13 pages incluant les annexes
RESPONSABLE DE L'APPLICATION	Présidence-direction générale adjointe – secteur recherche
RESPONSABLE DE LA CODIFICATION ET DE LA CONSERVATION DU DOCUMENT	Bureau de la recherche
INSTANCE(S) CONSULTÉE(S)	Présidence-direction générale adjointe – 2019-02-28 Direction des services professionnels – 2018-11-22
RESPONSABLE DE L'ADOPTION OU DE LA REVISION FINALE	Daniel Côté, PDGA
DATE DE LA MISE EN VIGUEUR	2019-04-30
DATE DE L'ADOPTION OU DATE DE LA REVISION ET NUMERO DE RESOLUTION DU C.A.	2019-03-01
REVISION	La révision s'effectue aux trois ans ou lorsque requis.

PROCÉDURE

Gestion du produit de recherche dans le cadre d'un essai clinique (RE-PRO-MON18)

Présidence-direction générale adjointe – secteur recherche

1^{er} mars 2019

GESTION DU PRODUIT DE RECHERCHE DANS LE CADRE D'UN ESSAI CLINIQUE

1. Objectif

Ce mode opératoire normalisé (MON) établit la procédure et les responsabilités en lien avec la gestion des produits de recherche, incluant, sans s'y limiter, les drogues, produits biologiques, instruments médicaux, produits radio-pharmaceutiques. Il inclut en outre les procédures qui décrivent comment les produits de recherche sont gérés au sein de l'établissement et les normes minimales afin d'assurer la conformité aux exigences réglementaires applicables.

2. Cadre juridique

Les projets de recherche sous l'autorité de Santé Canada doivent se conformer à la « Ligne directrice, Bonnes pratiques cliniques (BPC) : addenda intégré de l'E6(R1) ICH thème E6(R2), Direction générale des produits de santé et des aliments, Santé Canada, 2017-05-25 » et à la Partie C du Titre 5 du Règlement sur les aliments et drogues – Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains (loi sur les aliments et drogues (C.05.001).

3. Champs d'application

Ce MON s'applique au personnel et gestionnaires de la PDGA – secteur recherche, à l'investigateur / chercheur qualifié et à son équipe, de même qu'à tout le personnel de l'établissement, dont les membres du département de pharmacie, qui travaille à la réalisation d'un essai clinique avec des sujets humains.

4. Responsabilités

4.1 La recherche est sous la responsabilité du président directeur-général adjoint (PDGA). À ce titre, le PDGA ou son délégué est responsable de :

- 4.1.1 Approuver ce MON, ou sa mise à jour, selon le processus interne de validation des procédures de l'établissement;
- 4.1.2 Informer les membres du comité d'éthique de la recherche que ce MON est en application dans son établissement;
- 4.1.3 Implanter et gérer ce MON dans son établissement;
- 4.1.4 Soutenir les investigateurs / chercheurs qualifiés et leurs équipes pour assurer le respect des exigences réglementaires.

4.2 L'investigateur / chercheur qualifié ou son délégué est responsable de :

- 4.2.1 S'assurer que, durant l'essai clinique qu'il supervise, son équipe de recherche se conforme à ce mode opératoire normalisé;
- 4.2.2 S'assurer que la documentation fournie par le promoteur décrit les procédures en lien avec la gestion du produit à l'étude;

- 4.2.3 Effectuer les démarches requises auprès du département de la pharmacie pour évaluer la faisabilité du projet de recherche quant à l'implication de ce département;
- 4.2.4 S'assurer d'obtenir une entente de services, incluant le détail des coûts, avec le département de pharmacie avant l'autorisation du projet;
- 4.2.5 S'assurer que le participant soit adéquatement informé sur le produit à l'étude.

4.3 Le promoteur de recherche est responsable de :

- 4.3.1 S'assurer que l'essai se déroule conformément aux BPC dans chaque site d'étude participant;
- 4.3.2 Documenter les procédures de gestion du produit à l'étude et de fournir la documentation à l'investigateur / chercheur qualifié;
- 4.3.3 S'assurer que le personnel de la pharmacie soit formé sur la gestion du médicament à l'étude selon les rôles et responsabilités qui leur sont délégués.

4.4 Le département de pharmacie est responsable de :

- 4.4.1 S'assurer que la gestion du médicament de recherche respecte les exigences réglementaires applicables;
- 4.4.2 S'assurer de détenir toutes les informations pertinentes sur les médicaments à l'étude.

5. Procédure

5.1 Généralités

- 5.1.1 Afin d'assurer la sécurité des sujets, l'intégrité des données et la conformité aux exigences réglementaires, il importe de rappeler que la responsabilité des produits de recherche sur les lieux de l'essai incombe à l'investigateur / établissement.
- 5.1.2 Tel que documenté dans le *Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique*, il est recommandé de soumettre les médicaments d'expérimentation au même type de contrôle que celui prévu pour les médicaments d'ordonnance.
- 5.1.3 L'investigateur / chercheur qualifié 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 est suggéré, selon la structure de l'établissement, que la pharmacie assure ces fonctions afin d'uniformiser la gestion et la documentation reliées aux produits de recherche. Il importe de documenter cette délégation, tel que décrit dans le MON03 et de conserver cette documentation avec la documentation essentielle à l'essai, tel que décrit dans les MON02 et MON23.
- 5.1.4 L'investigateur / chercheur qualifié doit documenter et définir la personne qui est autorisée à prescrire le médicament ou l'instrument médical utilisés aux fins d'un essai clinique, conformément à la loi applicable.
- 5.1.5 L'investigateur / chercheur qualifié doit s'assurer que toute la documentation

sur la gestion des produits de recherche est complète et exacte et est gardée, conformément à la réglementation canadienne, durant 25 ans.

5.2 Préparation d'un nouvel essai clinique

- 5.2.1 Le département de pharmacie doit désigner un pharmacien répondant pour chaque essai clinique. Suite à la réception du protocole de recherche, ce dernier doit :
- a) Préparer un résumé de l'étude et une liste des tâches à effectuer lors du traitement d'une ordonnance de recherche. Le résumé doit inclure toutes les informations pertinentes à la gestion du médicament à l'étude selon les spécifications du protocole de recherche;
 - b) Assurer la révision du résumé par un autre pharmacien. La rédaction et la révision du résumé doivent être signées et datées par les deux pharmaciens;
 - c) Assurer la mise à jour du résumé de l'étude lors de chaque modification du protocole de recherche ayant un impact sur la gestion du médicament à l'étude. L'historique des modifications doit être dûment documenté;
 - d) Veiller à ce que tout le personnel de la pharmacie soit formé sur le résumé de l'étude avant d'effectuer toute tâche en lien avec l'essai clinique. Cette formation doit être documentée, tel que décrit dans le MON04;
 - e) Rendre accessible le résumé de l'étude pour consultation par le personnel de la pharmacie durant toute la durée de l'essai.

5.3 Réception et inventaire des produits de recherche par le département de pharmacie

- 5.3.1 Lors de la réception des produits de recherche, le pharmacien responsable de l'essai ou son délégué doit examiner les conditions d'expédition prescrites et s'assurer qu'elles ont été respectées. La documentation reliée à l'envoi et à la réception des produits de recherche doit être conservée avec la documentation essentielle à l'essai.
- 5.3.2 Le pharmacien responsable de l'essai ou son délégué doit faire, dans un court délai, un inventaire des produits 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. Les résultats de l'inventaire doivent être documentés et conservés avec la documentation essentielle à l'essai.
- 5.3.3 Le pharmacien responsable de l'essai ou son délégué doit répertorier les défauts des produits : emballage, étiquetage, quantité, etc., et faire un suivi auprès du promoteur le plus rapidement possible en rapportant toute contradiction ou divergence trouvées lors de l'inventaire des produits de recherche reçus. Cette inspection doit être documentée et conservée avec la documentation essentielle à l'essai.

5.4 Étiquetage et codage des produits de recherche

- 5.4.1 Le promoteur 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 investigateur / chercheur qualifié;
 - 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;
 - Le code ou l'identification du protocole;
 - Si la drogue est un produit pharmaceutique radioactif au sens de l'article C.03.201, les renseignements exigés par le sous-alinéa C.03.202(1) b) (vi).
- 5.4.2 Il est interdit d'importer ou de vendre un instrument médical aux fins d'essais cliniques expérimentaux, sauf s'il est accompagné d'une étiquette qui porte les renseignements suivant :
- Le nom du fabricant;
 - Le nom de l'instrument;
 - Les mentions « Instrument de recherche » et « Investigational Device » ou toute mention équivalente, en français et en anglais;
 - Les mentions « Réservé uniquement à l'usage de chercheurs qualifiés » et « To Be Used by Qualified Investigators Only », ou toute mention équivalente, en français et en anglais;
 - Dans le cas d'un instrument de diagnostic *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.
- 5.4.3 L'étiquette des produits de recherche ne doit en aucun cas être cachée complètement, retirée ou modifiée sans l'autorisation du promoteur. Si, à cause des exigences de l'établissement, une étiquette supplémentaire (nom du sujet, nom de l'établissement, etc.) est ajoutée, elle ne doit pas recouvrir complètement l'étiquette originale du produit de recherche.
- 5.4.4 Afin de respecter la confidentialité des renseignements sur un sujet, lorsque les contenants de médicaments distribués à des sujets sont retournés au promoteur, les informations qui permettent d'identifier le sujet (données nominatives) ne doivent pas apparaître sur l'étiquette.
- 5.4.5 Lorsque la pharmacie reçoit de la part du même promoteur une même molécule pour différents essais cliniques, le pharmacien ou la personne déléguée peut utiliser un système d'identification visuel pour distinguer les différentes études sans modifier l'étiquette originale du promoteur. Le système d'identification doit être documenté par le département de pharmacie et conservé avec la documentation essentielle de l'essai.

5.5 Entreposage des produits de recherche

- 5.5.1 L'entreposage des produits de recherche doit être fait dans un environnement sécuritaire sous la supervision du département de la pharmacie, tel que défini dans le MON02.
- 5.5.2 À ce titre, le département de la pharmacie doit :
- Établir et maintenir un accès contrôlé aux personnes autorisées;
 - Développer des procédures pour contrôler l'accès physique au lieu d'entreposage;
 - Entreposer les produits de recherche dans un local fermé à clé;
 - Entreposer les produits de recherche dans un local ayant une température / humidité appropriée et contrôlée, et doit l'enregistrer, s'il y a lieu;
 - Conserver les médicaments à l'étude de la façon précisée par le promoteur et conformément aux exigences réglementaires applicables.
- 5.5.3 Dans le cas où des médicaments doivent être retournés par les patients, ces médicaments doivent être conservés par la pharmacie dans une section bien identifiée et différente de la section contenant les médicaments à être distribués.
- 5.5.4 La méthode d'entreposage doit permettre d'identifier adéquatement les protocoles de recherche dans lesquels seront utilisés les médicaments entreposés.
- 5.5.5 Les médicaments à l'essai conservés en dehors de la pharmacie doivent être entreposés dans un lieu à accès contrôlé et restreint au personnel autorisé. Les conditions d'entreposage doivent respecter les spécifications du promoteur. La température ambiante doit être consignée quotidiennement dans un registre.
- 5.5.6 Les températures ambiantes des locaux de la pharmacie où des médicaments à l'étude sont entreposés, doivent être vérifiées et documentées quotidiennement par la personne responsable d'en faire la lecture. Les relevés de température doivent être conservés par la pharmacie et disponibles pour consultation par l'investigateur / chercheur qualifié ou son délégué, par le promoteur ou lors d'inspections par des agences réglementaires. À la fin de l'étude, l'équipe de recherche devra conserver les relevés de température avec la documentation essentielle de l'essai, tel que décrit dans le MON24.
- 5.5.7 Les enregistrements continus sur papier de la température des réfrigérateurs, des congélateurs ainsi que de la chambre froide doivent être conservés avec la documentation essentielle de l'essai pendant 25 ans, tel que décrit dans le MON24.
- 5.5.8 Les réfrigérateurs et les congélateurs sont liés à un système d'alarme qui sera déclenché si la température dévie de l'intervalle prédéfini. Dans l'éventualité un bris de température survient, le personnel de la pharmacie doit, lorsque l'alarme se déclenche :
- Vérifier la température affichée sur le thermomètre de l'équipement et si une déviation de la température est notée, remplir le document : *Rapport d'intervention : déviation de la température de médicaments de recherche*;
 - Déplacer les médicaments de recherche dans un autre équipement tout en respectant les conditions d'entreposage recommandées par le

- promoteur, et mettre les médicaments en quarantaine;
- c) Aviser le service de l'entretien des installations matérielles pour procéder à la réparation;
 - d) Aviser le pharmacien responsable de l'étude clinique et lui remettre le document *Rapport d'intervention : déviation de la température de médicaments de recherche*;
 - e) Le pharmacien responsable de l'essai clinique remplit les documents de déviation de température demandés par le promoteur;
 - f) Si le promoteur confirme que les médicaments peuvent être distribués aux patients, le pharmacien responsable de l'étude clinique lève la quarantaine et remet les médicaments en inventaire. Si le promoteur détermine que la médication ne peut pas être distribuée aux patients, le pharmacien de recherche retire la médication en question de son inventaire et avise l'investigateur / chercheur qualifié ou son délégué.

5.6 Préparation et distribution des produits de recherche

- 5.6.1 L'investigateur / chercheur qualifié, le pharmacien ou la personne désignée par l'investigateur / chercheur qualifié doit informer chaque sujet inclus dans l'essai du mode d'utilisation des produits de recherche et vérifier, à des intervalles appropriés, si les instructions d'utilisation sont suivies correctement par tous les sujets participant à l'essai.
- 5.6.2 L'investigateur / chercheur qualifié, le pharmacien ou la personne désignée par l'investigateur / chercheur qualifié doit utiliser les produits de recherche conformément au protocole approuvé.
- 5.6.3 Dans le cas d'un essai clinique avec médicament, l'investigateur / chercheur qualifié, le pharmacien ou la personne désignée par l'investigateur / chercheur qualifié, doit :
 - a) Documenter et signer dans le document de base et, s'il y a lieu, dans le formulaire d'exposé de cas (FEC) ou sur les formulaires prévus par le protocole, l'attribution du médicament au sujet;
 - b) Documenter toute modification ou déviation au dosage requis par le protocole ainsi que la raison de cette modification ou déviation dans le document de base et, s'il y a lieu, dans le FEC ou sur les formulaires prévus par le protocole;
 - c) Soumettre la préparation des médicaments à l'étude à une contrevérification par un pharmacien;
 - d) S'assurer que les médicaments qui requièrent une préparation stérile sous la hotte soient préparés adéquatement selon les procédures internes du département de la pharmacie;

Note : l'assistant technique en pharmacie doit prendre une photo de la préparation. Un pharmacien doit vérifier le médicament final à partir de cette photo. Cette dernière devra indiquer l'heure de la préparation qui doit être consignée dans le registre de médication fourni par le promoteur, s'il y a lieu. La photo est conservée de façon électronique et est disponible pour consultation au besoin par l'investigateur / chercheur qualifié ou son délégué, le promoteur et les auditeurs en cas d'inspection par les agences réglementaires;

- e) Informer chaque sujet de rapporter toute déviation aux consignes d'utilisation du médicament de recherche;
 - f) Informer chaque participant de rapporter tout problème en lien avec la médication de recherche;
 - g) Informer le sujet de sa responsabilité de retourner, tel que spécifié dans le protocole, tout médicament non utilisé ainsi que tout emballage (bouteille, contenant, seringue, etc.) de médicament même si l'emballage est vide;
 - h) Consigner dans le registre de médication fourni par le promoteur l'information en lien avec chaque distribution, notamment, le numéro du sujet, la date à laquelle les médicaments ont été remis, la quantité remise et les initiales de la personne qui a distribué le médicament, le numéro de lot et la date de péremption;
 - i) Documenter les tâches déléguées, tel que défini dans le MON03. Cette documentation de délégation doit être conservée avec la documentation essentielle à l'essai, tel que décrit dans le MON02;
 - j) Soumettre, au CER, toute déviation significative du dosage / prise du médicament pouvant avoir un impact sur la santé du sujet. Conserver la documentation de la soumission avec la documentation essentielle à l'essai, tel que décrit dans le MON02.
- 5.6.4 Dans le cas d'un essai clinique avec instrument de recherche, l'investigateur / chercheur qualifié, le pharmacien ou la personne désignée par l'investigateur / chercheur qualifié, doit :
- a) Documenter et signer dans le document de base et, s'il y a lieu, dans le FEC ou sur les formulaires prévus par le protocole, l'attribution de l'instrument de recherche;
 - b) Documenter les tâches déléguées, tel que défini dans le MON03. Cette documentation de délégation doit être conservée avec la documentation essentielle à l'essai, tel que décrit dans le MON02.

5.7 Comptabilité des produits de recherche

- 5.7.1 Dans le cas d'un essai clinique avec médicament, l'investigateur / chercheur qualifié, le pharmacien ou la personne désignée par l'investigateur / chercheur qualifié doit :
- a) Documenter les quantités utilisées et non utilisées par le sujet;
 - b) Comparer pour chaque sujet, le médicament retourné / utilisé versus le médicament attribué, s'il y a lieu;
 - c) Documenter toute inconsistance au cours de la comptabilité;
 - d) Faire un suivi auprès du sujet ou de la pharmacie en cas d'inconsistance dans la comptabilité et documenter cette inconsistance;
 - e) En aucun cas, attribuer à un autre sujet de l'essai, à un sujet hors étude, ou à un autre site, un médicament attribué à un sujet et non utilisé;
 - f) Conserver cette documentation avec la documentation essentielle à l'essai, tel que défini dans le MON02.
- 5.7.2 Dans le cas d'un essai clinique avec instrument de recherche, l'investigateur / chercheur qualifié, le pharmacien ou la personne désignée par l'investigateur / chercheur qualifié doit :

- a) Documenter, s'il y a lieu, le retour de l'instrument par le sujet et signer cette documentation;
- b) En aucun cas, attribuer à un autre sujet ou à un autre site, un instrument de recherche attribué à un sujet et non utilisé;
- c) Conserver cette documentation avec la documentation essentielle à l'essai, tel que défini dans le MON02.

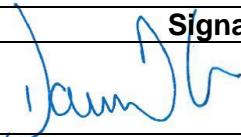

5.8 Retour ou destruction des produits de recherche

- 5.8.1 L'investigateur / chercheur qualifié, le pharmacien ou la personne désignée par l'investigateur / chercheur qualifié doit, le cas échéant, retourner au promoteur les produits de recherche reçus dans le cadre d'un essai clinique ou suivre les instructions du promoteur à ce sujet. Il doit en outre s'assurer que les médicaments ayant été distribués aux participants et qui doivent être retournés au promoteur, soient préalablement dénominalisés.
- 5.8.2 En vue de la destruction d'un produit de recherche, l'investigateur / chercheur qualifié, le pharmacien ou la personne désignée par l'investigateur / chercheur qualifié doit :
 - a) S'assurer que l'établissement ou la pharmacie possède les procédures appropriées pour la destruction des produits de recherche;
 - b) S'assurer que la destruction a été faite conformément aux procédures et que le registre relatif au processus de destruction a été complété, signé et placé avec la documentation essentielle à l'essai;
 - c) S'assurer que le même processus de destruction est utilisé et documenté dans le cas de produits défectueux ou périmés.
- 5.8.3 Avant la destruction des médicaments à l'essai, le pharmacien doit :
 - a) S'assurer que la destruction est réalisée suite à l'autorisation du promoteur. Dans le cas contraire, en documenter les raisons;
 - b) Lors de la préparation des antinéoplasiques, les médicaments inutilisés ou résiduels contenus dans les flacons attribués au patient sont détruits à la fin de chaque préparation, sans autorisation préalable du promoteur de recherche;
 - c) S'assurer que le promoteur fournisse une note à la pharmacie indiquant les médicaments à détruire, cette note doit être conservée dans la documentation essentielle à l'essai;
 - d) Effectuer une contre-vérification par un pharmacien des médicaments à détruire, afin de prévenir toute destruction accidentelle;
 - e) S'assurer que le personnel de la pharmacie applique la procédure interne de gestion des déchets biomédicaux, cytotoxiques et pharmaceutiques, en vigueur dans l'établissement. La procédure doit être disponible pour consultation au besoin par l'investigateur / chercheur qualifié ou son délégué, le promoteur et les autorités réglementaires.

6. Historique des versions approuvées

Date	Version	Pages	Description modification
2015-01-15	01	9	Création initiale du MON18 par le CSSS de Rimouski-Neigette
2019-03-01	02	13	Mise à jour du MON18

7. Approbation du MON

Nom et titre	Signature	Date
Daniel Côté Président-directeur général adjoint		2019-03-01
Alexandra Dubé Loubert Adjointe au PDGA – secteur recherche		2019-03-01

8. Références

Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS), guide d'éthique de la recherche et d'intégrité scientifique, 2003.

Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS), Standards du FRQS sur l'éthique de la recherche en santé humaine et l'intégrité scientifique, 2008.

Ministère de la Justice (Canada), règlement sur les instruments médicaux, DORS 98/282, à jour au 24 octobre 2018.

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), Plan d'action ministériel en éthique de la recherche et en intégrité scientifique du Ministère de la Santé et des Services sociaux, 1998.

Québec, Loi sur les services de santé et les services sociaux (LégisQuébec c. S-4.2), à jour au 30 juin 2018.

Santé Canada, Ligne directrice de la CIH : Les bonnes pratiques cliniques : Addenda intégré de IÉ6(R1) ICH thème E6(R2), 2017.

Santé Canada, Règlement sur les aliments et les drogues, partie C, titre 5, « Drogues destinées aux essais cliniques sur des sujets humains », à jour au 24 octobre 2018.

Santé Canada, Ligne directrice à l'intention des promoteurs d'essais cliniques : Demandes d'essais cliniques, 2003/2009.

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

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

8.1 Part 50, "Protection of Human Subjects" (21CFR50)

8.2 Part 312, "Investigational New Drug Application" (21CFR312)

8.3 Part 314, "Applications for FDA approval to market a new drug" (21CFR314)

RE-PRO-MON02 Organisation d'un site pour la recherche clinique

RE-PRO-MON03 Équipe de recherche clinique : définitions des rôles, responsabilités et délégations

RE-PRO-MON04	Équipe de recherche clinique : compétence, connaissance et formation
RE-PRO-MON23	Sécurité, confidentialité et gestion des données et documents de base dans le cadre d'un essai clinique
RE-PRO-MON24	Gestion des équipements de recherche dans le cadre d'un essai clinique

**Centre intégré
de santé
et de services sociaux
du Bas-Saint-Laurent**

Québec 