



U.S. Department of **Health & Human Services**



U.S. Food and Drug Administration

Protecting and Promoting *Your Health*

Le cadre réglementaire de la FDA : ce que les CER devraient en savoir

par Marianne Vanderwel, M.Eng., M.Sc.

JECER, October 24-25, 2019

Conflits d'intérêts

Marianne Vanderwel est consultante indépendante en gestion de la qualité:

- Réalisation des vérifications d'essais cliniques sur des promoteurs, des chercheurs, des organismes de recherche sous contrat et des CERs en Amérique du Nord et en Europe.
- Membre d'Advarra IRB, un CER indépendant qui appuie les chercheurs en pratique privée au Québec.
- Les points de vue et opinions exprimés dans cette présentation sont les miennes et ne reflètent pas nécessairement les points de vue et opinions d'Advarra IRB.

Objectifs de la présentation

- À la fin de cette présentation, vous devriez être capable de:
 - Décrire les principales exigences réglementaires de la FDA en matière de recherche avec des êtres humains.
 - Savoir quelles considérations supplémentaires doivent être prises en compte par les CER lors de l'examen de recherches soumises à la réglementation de la FDA.
 - Découvrir certaines des constatations courantes que j'ai identifiées lors des vérifications des sites d'investigateurs canadiens et qui sont liées aux réglementations de la FDA.

Pourquoi est-ce important?

- Le CER doit comprendre quelles règles et réglementations s'appliquent à un projet de recherche donné pour que:
 - Les bonnes questions soient posées lors de la revue initiale de la recherche.
 - Les bons éléments de consentement soient inclus dans le formulaire de consentement éclairé.
 - Les procès-verbaux et les lettres d'approbation documentent de manière appropriée toutes les déterminations requises par la FDA.
- Le principal objectif du CER est de veiller à ce que les droits, la sécurité et le bien-être des sujets soient protégés.

Ordre du jour

- Résumé de la réglementation de la FDA
- Impact sur les CER
 - Formulaires de soumission
 - Discussions CER
 - Procès-verbaux des réunions CER
 - Lettres d'approbation CER
- Appliquer le bon cadre réglementaire au Québec

FDA

- La FDA a des règlements distincts régissant la recherche sur des sujets humains
 - 21 CFR 56 – CER
 - 21 CFR 50 - consentement éclairé, comprennent des protections supplémentaires pour la recherche impliquant des enfants
 - 21 CFR 312/812 - responsabilités du promoteur et du chercheur

Les investigations cliniques

- Veuillez noter que les réglementations de la FDA concernent les investigations cliniques (et non les essais cliniques), c'est-à-dire toute expérience impliquant un article à tester et un ou plusieurs sujets humains.
- Article de test: tout médicament, produit biologique, instrument médical, complément alimentaire, additif alimentaire, colorant, produit électronique ou tout autre article auquel s'applique la réglementation de la FDA.

Autorisation - Médicaments

- Autorisation d'un *Investigational New Drug* (IND) pour des investigations cliniques avec les médicaments et les produits biologiques
- Un IND n'est pas requis pour:
 - Des investigations cliniques avec des produits commercialisés qui ne sont pas destinés à supporter un changement d'étiquetage
 - La plupart des études de biodisponibilité ou de bioéquivalence
 - Études impliquant des isotopes froids
- Même si un IND n'est pas requis, il faut quand même suivre 21 CFR parties 50 et 56

Autorisation – Instruments médicaux

- *Investigational device exemption* (IDE) pour les études avec les instruments médicaux
 - Requiert la conformité avec 21 CFR, parties 50 et 56
 - Les définitions des classes d'instrument médical ne sont pas les mêmes que celles de Santé Canada
 - Un IDE est nécessaire pour les études avec un instrument médical à risque significatif non approuvé pour l'indication à l'étude.
 - Un IDE abrégé est possible pour les études avec un instrument médical à risque non significatif

Références

- CDRH Learn – Online Regulatory Training Tool Over 50 Medical Device and Radiological Health modules at <http://www.fda.gov/Training/CDRHLearn/>
- Frequently Asked Questions About Medical Devices at <https://www.fda.gov/media/75381/download>
- Significant Risk and Nonsignificant Risk Medical Device Studies at <https://www.fda.gov/media/75459/download>

Autres produits réglementés par la FDA

- Une autorisation préalable de la FDA n'est pas requise pour les recherches impliquant:
 - Produits cosmétiques, à l'exception des additifs colorants utilisés dans les produits cosmétiques
 - Écrans solaires
 - Suppléments alimentaires

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

STATEMENT OF INVESTIGATOR
(TITLE 21, CODE OF FEDERAL REGULATIONS (CFR) PART 312)
(See instructions on reverse side.)

Form Approved: OMB No. 0910-0014
Expiration Date: March 31, 2022
See OMB Statement on Reverse.

NOTE: No investigator may participate in an investigation until he/she provides the sponsor with a completed, signed Statement of Investigator, Form FDA 1572 (21 CFR 312.53(c)).

1. NAME AND ADDRESS OF INVESTIGATOR

Name of Clinical Investigator

Address 1

Address 2

City

State/Province/Region

Country

ZIP or Postal Code

2. EDUCATION, TRAINING, AND EXPERIENCE THAT QUALIFY THE INVESTIGATOR AS AN EXPERT IN THE CLINICAL INVESTIGATION OF THE DRUG FOR THE USE UNDER INVESTIGATION. ONE OF THE FOLLOWING IS PROVIDED *(Select one of the following.)*

Curriculum Vitae

Other Statement of Qualifications

3. NAME AND ADDRESS OF ANY MEDICAL SCHOOL, HOSPITAL, OR OTHER RESEARCH FACILITY WHERE THE CLINICAL INVESTIGATION(S) WILL BE CONDUCTED

CONTINUATION PAGE
for Item 3

Name of Medical School, Hospital, or Other Research Facility

Engagement de chercheur

- Pour les recherches menées sous un IND ou un IDE, un chercheur peut signer un formulaire FDA 1572, *Statement of Investigator*, ou équivalent.
 - “I agree to inform any patients, or any persons used as controls, that the drugs are being used for investigational purposes and I will ensure that the requirements relating to obtaining informed consent in 21 CFR Part 50 and institutional review board (IRB) review and approval in 21 CFR Part 56 are met.”
 - “I will ensure that an IRB that complies with the requirements of 21 CFR Part 56 will be responsible for the initial and continuing review and approval of the clinical investigation....”

Les chercheurs québécois
qui signent le formulaire
FDA 1572 engagent leurs
CER dans le respect de la
réglementation de FDA

Pourquoi est-ce important?

Ville	Nombre de chercheurs/études ayant signé le formulaire FDA 1572 (10 ans)
Montréal	Environ 570
Québec	Environ 430
Sherbrooke	Environ 220
Trois Rivières	Environ 90

Votre formulaire de demande demande-t-il si le chercheur a signé un formulaire FDA 1572 ou l'équivalent?

Réf.: Basé sur le *FDA Bioresearch Monitoring Information System*. Note: les chiffres ci-dessus sont une sous-estimation

Exigences de la FDA pour les CER

- Composition de CER
- Approche à adopter par le CER pour l'évaluation de l'éthique de la recherche
- Modes opératoires normalisés
- Documentation des déterminations

Composition de CER

- La composition des CER est définie dans 21 CFR 56.107
- La conformité à EPTC2 et à la division 5 de Santé Canada garantira le respect des exigences de la FDA

Observation fréquente lors des vérifications

- Le CER n'a pas tenu à jour une liste de ses membres identifiés par:
 - Nom
 - Diplômes acquis
 - Capacité représentative (p. Ex. Scientifique, non-scientifique, non affilié, connaissant l'éthique / le droit / les produits de santé naturels)
 - Indications d'expérience (par exemple, certifications du conseil d'administration, licences) suffisantes pour décrire les contributions principales attendues de chaque membre au CER
 - Emploi ou autre relation entre chaque membre et l'institution.

Réf: 21 CFR 56.115 (a) (5)

Catégories de la FDA pour évaluation déléguée

- Catégories de recherche pouvant être évaluées déléguées:
 - Aucun IND ou IDE requis
 - Fréquence et quantité des échantillons de sang
 - Spécimens biologiques par des moyens non invasifs
 - Données collectées via des procédures non invasives
 - Matériaux collectés à des fins autres que de recherche
 - Données provenant d'enregistrements vocaux, vidéo, numériques ou d'images
 - Recherche sur les caractéristiques / comportements individuels / de groupe

Référence

- <https://www.fda.gov/science-research/clinical-trials-and-human-subject-protection/categories-research-may-be-reviewed-institutional-review-board-irb-through-expedited-review>

Observation fréquente lors des vérifications

- Le CER a utilisé l'évaluation déléguée pour examiner la recherche, bien que la recherche soit menée dans le cadre d'un projet IND / IDE.

Cela s'applique à la fois à l'évaluation initiale et à l'évaluation continue.

Critères d'approbation

- Le CER doit déterminer que tous les critères d'approbation de la recherche par le CER sont remplis (21 CFR 56.111)
- Le processus suivi par le CER doit être abordé dans les procédures écrites
- L'examen de ces critères par le CER s'applique à la fois à l'évaluation initiale et à l'évaluation continue de la recherche.
- Réf: 21 CFR 56.111

Critères d'approbation – sommaire

- Les risques sont-ils minimisés réduits au minimum?
- Les risques sont-ils raisonnables par rapport aux avantages escomptés?
- La sélection du sujet est-elle équitable?
- Un consentement éclairé sera-t-il demandé?
- Le consentement éclairé est-il documenté de manière appropriée?
- Existe-t-il des dispositions adéquates pour surveiller la sécurité des sujets?
- Existe-t-il des dispositions adéquates pour protéger la vie privée et préserver la confidentialité?
- Existe-t-il des dispositions adéquates pour protéger les sujets vulnérables susceptibles d'être soumis à la contrainte ou à une influence indue?

Modes opératoires normalisés du CER (1)

- Des procédures écrites sont requises pour:
 - Conduite de l'évaluation initiale et continue
 - Déterminer quand une évaluation continue est nécessaire plus d'une fois par an
 - Signaler rapidement au CER les modifications apportées à la recherche
 - Exiger l'approbation préalable du CER de modifications dans les recherches, sauf lorsque la modification proposée est nécessaire pour éliminer un danger immédiat pour les sujets

Modes opératoires normalisés de la CER (2)

- Des procédures écrites sont requises pour:
 - Veiller à signaler rapidement aux CER, aux responsables des établissements et à la FDA
 - Tout problème non-anticipé impliquant un risque accru pour les sujets ou d'autres personnes
 - Non-conformité grave ou continue
 - Suspension ou résiliation de l'approbation de la CER

Quels sont les problèmes imprévus?

- Les problèmes non-anticipés sont définis comme toute incidence, expérience ou résultat qui est:
 - Inattendu (en termes de nature, de gravité ou de fréquence) compte tenu des informations fournies dans les documents relatifs à la recherche et des caractéristiques de la population concernée à l'étude
 - Lié ou potentiellement lié à la participation à la recherche; et
 - Suggère que la recherche expose les sujets ou d'autres personnes à un risque de préjudice supérieur à celui connu ou reconnu auparavant

Observation fréquente lors des vérifications

- Des problèmes non anticipés ont été rencontrés pendant la conduite de l'étude, augmentant le risque pour les sujets, mais n'ayant pas été signalés au CER, aux responsables de l'établissement ou à la FDA

Réf: 21 CFR 56.108(b) and 312.66

Décisions à documenter (1)

- Les procès-verbaux des réunions du CER doivent inclure:
 - Présence des membres du CER
 - Actions entreprises par le CER
 - Les votes pour, contre et abstentions
 - Base pour exiger des modifications
 - Résumé de la discussion sur les questions controversées et leur résolution

Réf: 21 CFR 56.115 (a) (2), FDA Guidance *Minutes of Institutional Review Board (IRB) Meetings, September 2017*

Décisions à documenter (2)

- Les procès-verbaux doivent également documenter toute détermination supplémentaire:
 - Toute déviation à la documentation du consentement (par exemple, pour les scripts d'écran téléphonique) (Réf: 21 CFR 56.109(c))
 - Étude sur les instruments médicaux à risque significatif ou non significatif (Réf: 21 CFR 812)
 - Exceptions du consentement éclairé pour la recherche d'urgence (Réf: 21 CFR 50.24)

Décisions à documenter (3)

- Recherche impliquant des enfants, y compris:
 - Analyse des composants
- Réf: 21 CFR 50, sous-partie D
- Réf: https://www.bioethics.nih.gov/courses/pdf/session6_nelson
 - Activités de suivi chez la femme enceinte / partenaire
 - Les conditions pour l'autorisation parentale et l'assentiment sont remplies
 - Nombre de parents requis pour signer l'FCE

Qu'est-ce-qu'on peut faire?

- La FDA peut déroger aux exigences de la 21 CFR partie 56 pour des activités de recherche spécifiques, à la demande du promoteur
- Une étude multinationale peut inclure des sites américains sous IND et des sites étrangers non sous IND.
- Réf:
 - 2006 Information Sheet: Waiver of IRB Requirements for Drug and Biological Product Studies
 - 2010 Information Sheet: Frequently Asked Questions – Statement of Investigator (see question 13)

Appliquer le bon cadre au Québec

Appliquer le cadre approprié

- La recherche est-elle un essai clinique impliquant un produit réglementé par Santé Canada?
 - Si oui, appliquer les réglementations de SC et BPC
- La recherche est-elle financée par une subvention fédérale canadienne ou menée dans une institution ayant passé un accord avec les agences des trois conseils?
 - Si oui, appliquer l'EPTC2

Appliquer le cadre approprié

- La recherche est-elle financée par une subvention fédérale américaine?
 - Si oui, appliquer les réglementations DHHS (*The Common Rule*)
- La recherche concerne-t-elle un produit réglementé par la FDA et l'enquêteur at-il signé un formulaire FDA 1572?
 - Si oui, appliquer les réglementations de la FDA

Cadres de recherche au Québec

	Cadres canadiens	Cadres américains
Recherche financée par le gouvernement fédéral	EPTC2 si financé par le gouvernement canadiens	<i>Common Rule</i> (DHHS), si financé par le gouvernement américain
Produits réglementés	Santé Canada et BPC (Essais cliniques seulement)	FDA, si la recherche est sous IND / IDE et que l'investigateur a signé le formulaire FDA 1572 ou équivalent
Respecter la vie privée	La Loi sur la protection des renseignements personnels dans le secteur privé	(HIPAA ne s'applique pas au Canada)

Sommaire

Maintenant, vous devriez être capable de:

- Décrire les exigences clés de la FDA pour l'examen par la CER de la recherche avec des êtres humains
- Savoir quelles sont les exigences supplémentaires en matière de documentation:
 - Listes de membres du CER
 - Modes opératoires normalisés du CER
 - Procès-verbal de réunion du CER
 - Lettres d'approbation

