

Research on investigational new drug application and essential Thai/US regulations

KRITTAECHO SIRIPASSORN, MD, MS, CIP

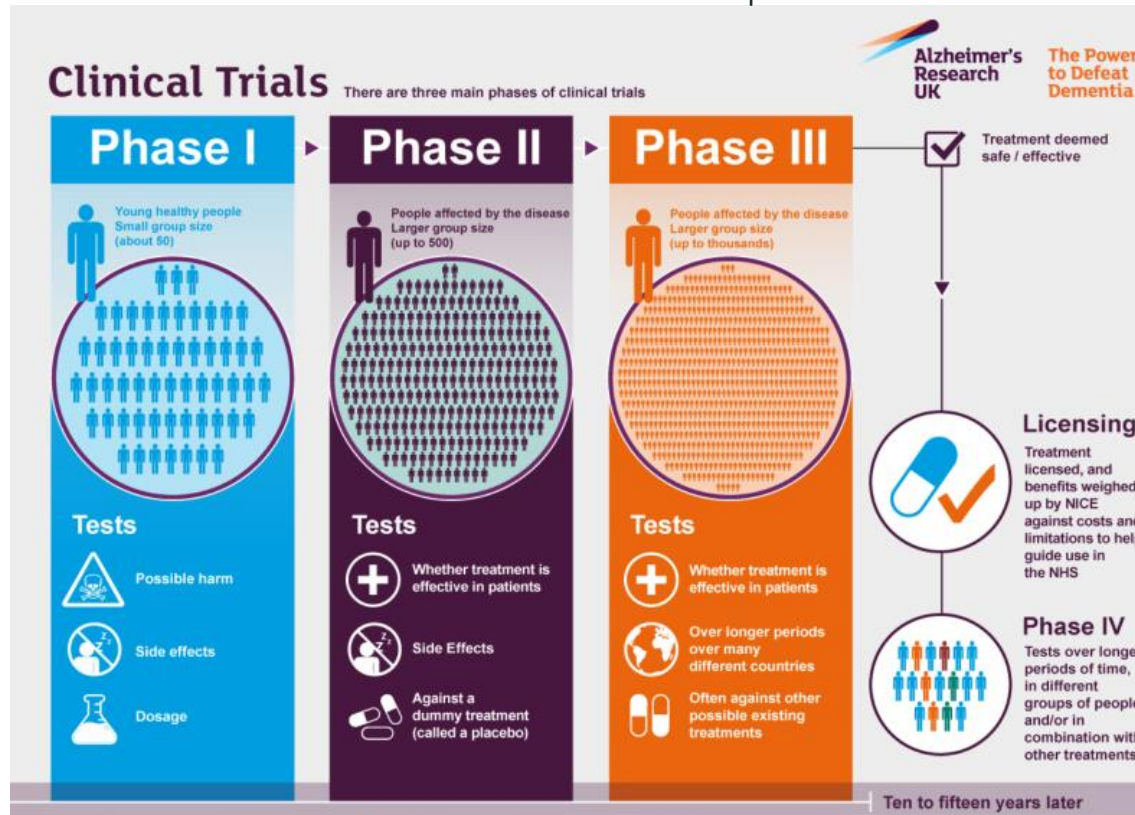
BAMRASNARADURA INFECTIOUS DISEASES INSTITUTE

Disclosure: Siripassorn K.

- I have no relevant personal/professional/financial relationship(s) with respect to this educational activity

Outline

Drug approved for testing in humans



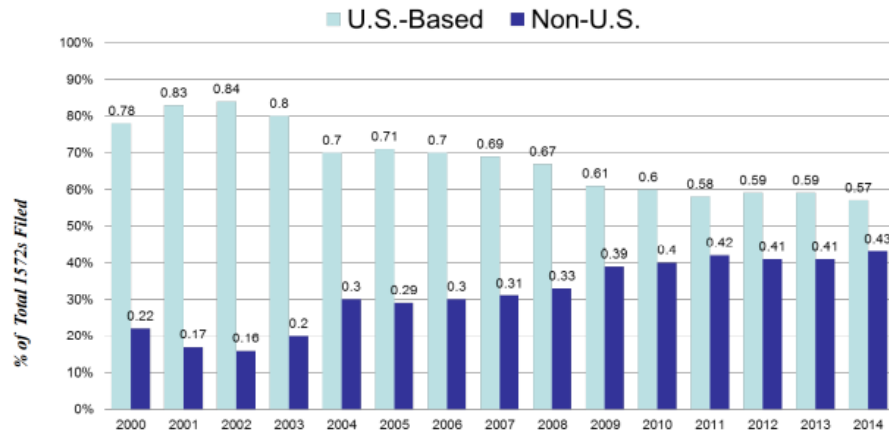
IRB/EC

Investigator

Thai FDA regulations
US FDA or other US regulation

US FDA perspective on IND in non-US site

Rate of Increase for FDA Regulated Investigators: 2000-2014

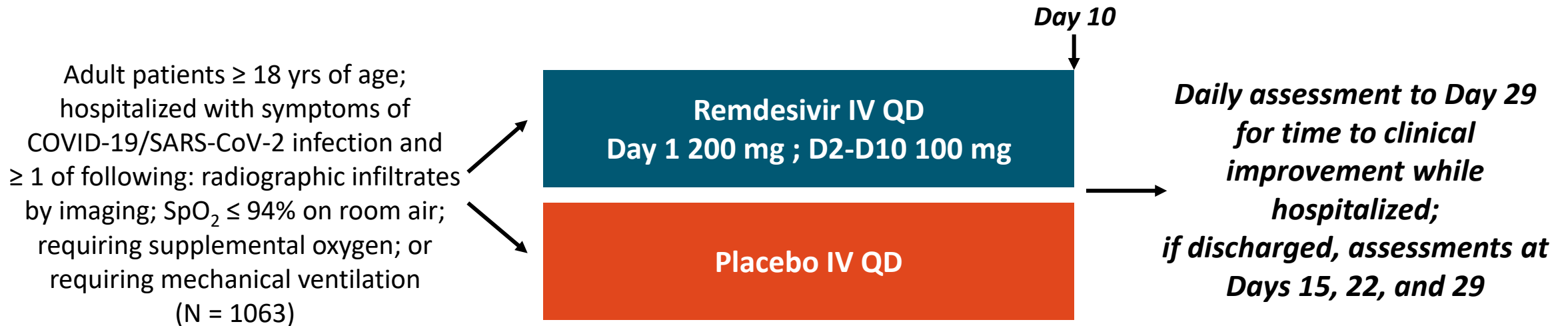


- Number of studies regulated by US FDA, but conduct outside US is growing
- ~ 80% of all subjects were enrolled outside US
- Pushing & pulling forces
 - Faster recruitment rates/ short timeline
 - Availability of large # of patients
 - Reduce cost/ economic driver
 -

Adaptive COVID-19 Treatment Trial (NIAID ACTT-1): Study Design

Sponsor: NIAID

- Multicenter, adaptive, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial



- Primary endpoint: time to recovery* by Day 29 according to ordinal scale
- Secondary endpoints: treatment-related improvements in 8-point ordinal scale at Day 15

ถ้าหากการวิจัยนี้ ทาง Sponsor ได้เลือกหน่วยวิจัย ในประเทศไทย จะมีกฎหมาย หรือ แนวปฏิบัติใด ที่
เกี่ยวข้องบ้าง และจะดำเนินการอย่างไร

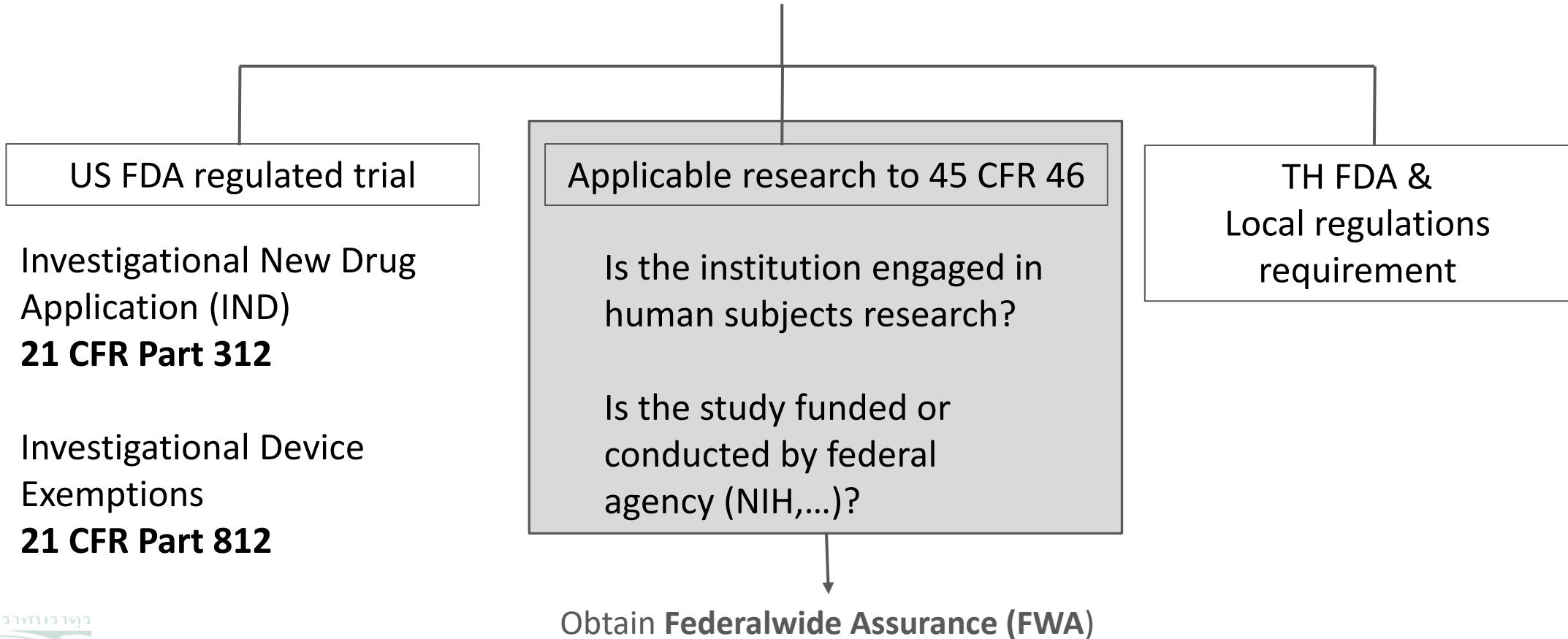
Investigational New Drug Application (IND)

21 CFR Part 312

- Applicability (all clinical investigation in sec 505 of Food, drug, cosmetic act (modified)
 - An application contains full reports of investigations of safety and effectiveness
 - An application contains information to change indication or labelling to a previously approved product
- Not applicable to:
 - A drug using off-label in medical practice
 - Investigation not intended to be reported to FDA as a well-controlled study for a new indication

NIAID ACTT-1

Remdesivir trial, Phase 3



Federalwide Assurance (FWA)

- Signing an FWA, an institute ensures to conduct its non-exempt applicable research with compliance with 45 CFR 46
 - For non-US institution, it can comply with international standard that equivalent to the protection by 45 CFR 46, such as ICH-GCP
- Human Protection Administrator
 - Primary contact person for the institution's system of human protection
- Signatory Official
 - Ensure that the research covered by FWA is conducted accordance with FWA
- Renewal and update FWA
 - Renew q 5 years if no changes
 - changes occur regarding the legal name of the Institution, the Human Protections Administrator, or the Signatory Official



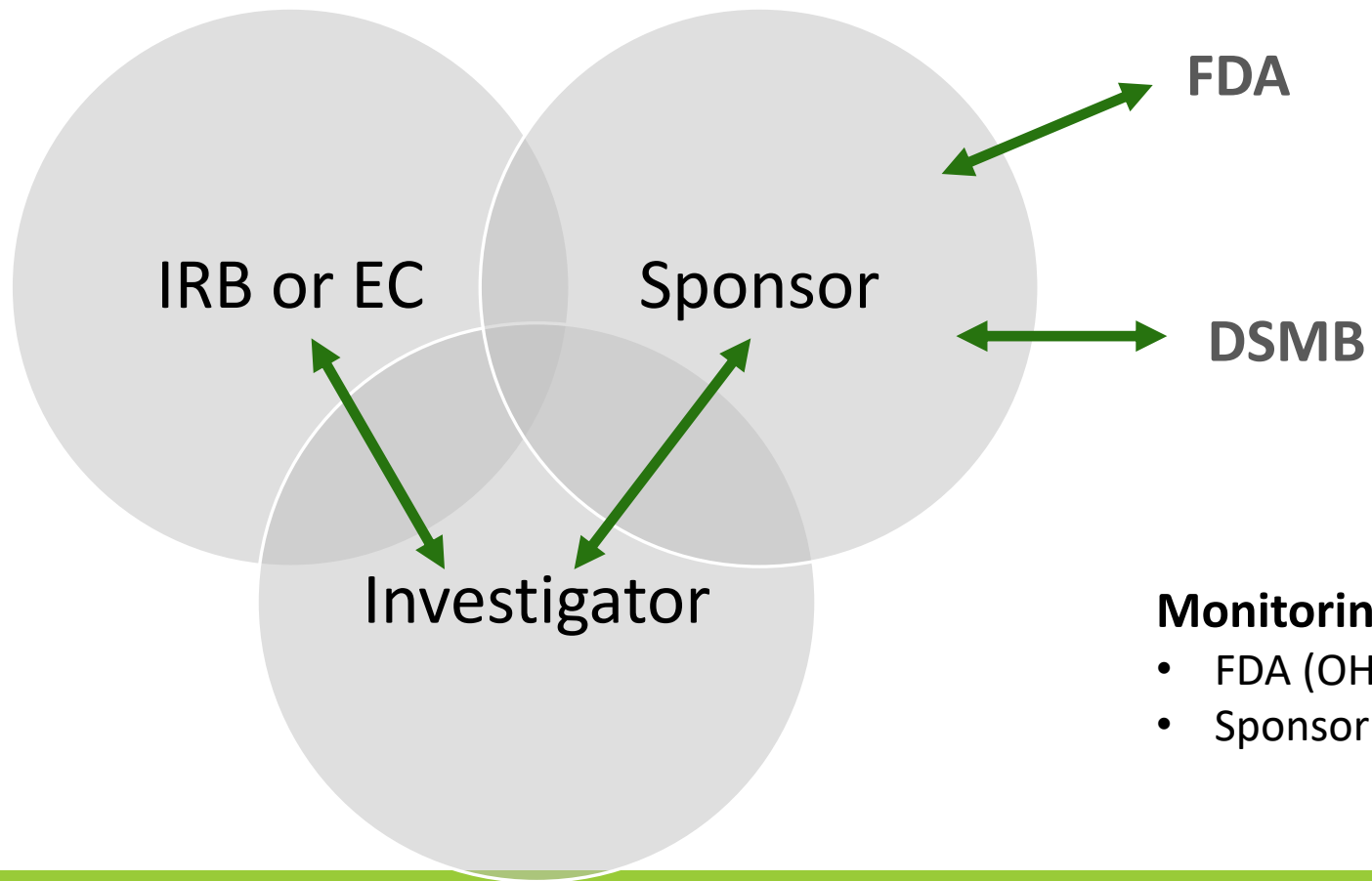
US research regulation

- FDA Regulations on the Protection of Human Subjects
 - 21 CFR § 50 – Protection of Human Subjects
 - 21 CFR § 56 – Institutional Review Boards

Under 21 CFR 312.120, FDA will accept a well-designed, well-conducted, non-IND foreign study as support for an IND or application for marketing approval **if the study was conducted in accordance with GCP and if FDA is able to validate the data from the study through an onsite inspection**, if necessary

- NIH Regulations on the Protection of Human Subjects
 - 45 CFR § 46 – Protection of Human Subjects

ICH-GCP



Monitoring / Auditing Research

- FDA (OHRP) can audit both IRB and PI
- Sponsor has to monitor PI (via CRO)

Additional requirement

Key information in ICF [45 CFR 46.116 (a)(5)(i)]

- Informed consent must **begin with a concise and focused presentation of the key information** that is most likely to assist a prospective subject or legally authorized representative in understanding the reasons why one might or might not want to participate in the research. This part of the informed consent must be organized and presented in a way that facilitates comprehension

Preamble: SACHRP provision on Oct 2018

- ...these new consent requirements should be used to fundamentally change and improve the consent process as a whole, including the form, to better serve its intended function as described in the Belmont Report
- 1. The fact that consent is being sought for research and that participation is **voluntary**
- 2. The **purposes of the research**, the **expected duration** of the prospective subject's participation, and **the procedures** to be followed in the research
- 3. The reasonably foreseeable **risks or discomforts** to the prospective subject
- 4. The **benefits to the prospective subject** or to others that may reasonably be expected from the research
- 5. **Appropriate alternative procedures** or courses of treatments, if any, that might be advantageous to the prospective subject

Additional requirement ClinicalTrials.gov in ICF [21CFR50.25(b)]

- In applicable trail, the following statement should be provided to subjects

“A description of this clinical trial will be available on <http://www.ClinicalTrials.gov>, as required by U.S. Law. This Web site will not include information that can identify you. At most, the Web site will include a summary of the results. You can search this Web site at any time.”

Additional requirement ClinicalTrials.gov in ICF [21CFR50.25(b)]

- Applicable trial
 - The trial is conducted under an FDA investigational new drug application or investigational device exemption
 - The trial has one or more sites in the United States
 - The trial involves a drug, biological, or device product that is manufactured in the United States or its territories and is exported for research
- When:
 - not later than 21 calendar days after enrolling the first human subject

Some differences: ICH versus US research regulation

Topic	ICH GCP E6	FDA regulation
Receipt of a copy of ICF	the subject should receive a copy of the signed and dated written informed consent form and any other written information provided to the subjects... [4.8.11] A copy shall be given to the person signing the form. [21 CFR 50.27(a)]
Content of ICF: Confidentiality of Medical records	That the monitor(s), the auditor(s), the IRB/IEC, and the regulatory authority(ies) will be granted direct access to the subject's original medical records for verification of clinical trial procedures.... [4.8.10 (n)]	A statement describing the extent, if any, to which confidentiality of records identifying the subject will be maintained and that notes the possibility that the Food and Drug Administration may inspect the records. [21CFR50.25(a)(5)]

Posting of Consent Forms

[45 CFR 46.116(h)]

- Applies to clinical trials (defined at .102(b)) conducted or supported by a Federal department or agency
- Informed consent forms must be posted on a Federal website after the clinical trial is closed to recruitment, and no later than 60 days after the last study visit by any subject
 - Posted by the awardee or the Federal department or agency component conducting the trial

Belmont Report

Regulations



Decision Charts



Guidance



Requests for Comments

Informed Consent Posting

**Single IRB Exception
Determinations**



Subpart C Certification Request

Text Resize **A A A**

Print

Share



Clinical Trial Informed Consent Form Posting (45 CFR 46.116(h))

The revised Common Rule requires that for any clinical trial conducted or supported by a Common Rule department or agency, one consent form be posted on a publicly available federal website within a specific time frame. The consent form must have been used in enrolling participants in order to satisfy this new provision. You can read more information about the revised Common Rule on the OHRP website (<https://www.hhs.gov/ohrp/education-and-outreach/revised-common-rule/index.html>).

At this time, two publicly available federal websites that will satisfy the consent form posting requirement, as required by the revised Common Rule, have been identified: [ClinicalTrials.gov](https://www.fda.gov/oc/clinical-trials) and a docket folder on Regulations.gov ([Docket ID: HHS-OPHS-2018-0021](https://www.regulations.gov/docket/HHS-OPHS-2018-0021)). HHS and other Common Rule departments and agencies are developing instructions and other materials providing more information to the regulated community about this posting requirement.

Additional federal websites that would satisfy the revised Common Rule's clinical trial consent form

TH FDA regulation

รายละเอียดข้อกำหนด เกี่ยวกับการนำหรือสั่งยาเข้ามาในราชอาณาจักรเพื่อการวิจัยทางคลินิก
(ปรับปรุง 5 ก.พ.2564)

- การขออนุญาตนำหรือสั่งยาเข้ามาในราชอาณาจักรสำหรับใช้ในโครงการวิจัยเดียวกัน ให้มีผู้ยื่นขออนุญาตมีเพียงหน่วยงานเดียวเท่านั้น โดย“การเป็นโครงการวิจัยเดียวกัน” หมายถึง เป็นโครงร่าง การวิจัยเดียวกัน
- ให้เตรียมเอกสารและหลักฐานตาม แบบตรวจสอบการยื่นเอกสารด้วยตนเองสำหรับคำขออนุญาต นำหรือสั่งยาเข้ามาในราชอาณาจักรเพื่อการวิจัย (น.ย.ม.1)
- ผู้ที่ได้รับอนุญาตฯ จะต้องนำส่งผลการพิจารณาจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน ที่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ออมรับให้กองยาภายใน 15 วัน นับจากวันที่ได้รับผลการพิจารณา จากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน ที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ออมรับที่ เกี่ยวข้องครบทุกแห่งแล้ว

ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

เรื่อง หลักเกณฑ์ วิธีการ และเงื่อนไขการยอมรับคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน ที่พิจารณาโครงการวิจัยทางคลินิกเกี่ยวกับยา

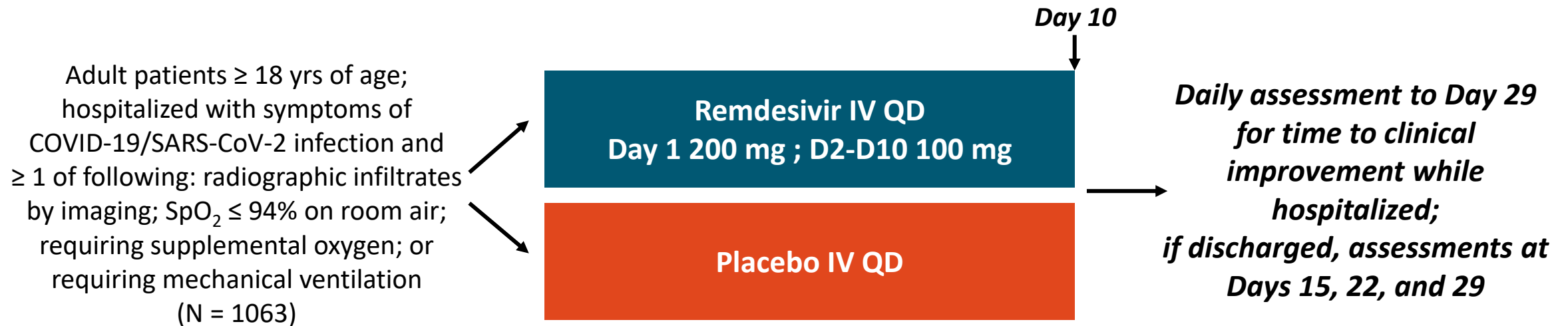
■ คุณสมบัติที่จะให้การยอมรับ

- เป็นคณะกรรมการภายใต้ **หน่วยงานของรัฐ** หรือเป็นคณะกรรมการภายใต้ **หน่วยงานของเอกชน**ที่เป็นโรงพยาบาลที่ได้รับอนุญาตถูกต้องตามพระราชบัญญัติสถานพยาบาล พ.ศ. 2541 ซึ่งมีศักยภาพในสาขาที่เกี่ยวข้องไม่น้อยกว่าโรงพยาบาลศูนย์ หรือ เป็นคณะกรรมการร่วมระหว่าง หน่วยงานของรัฐและหน่วยงานของเอกชนที่กล่าวมาข้างต้นซึ่งดำเนินการภายใต้ **องค์กรที่ไม่แสวงหากำไร** ซึ่งมีศักยภาพในการจัดให้อาสาสมัครได้รับการดูแล
- กรรมการต้องได้รับการอบรมด้านการศึกษาวิจัยและการทดลองในมนุษย์ ด้านจริยธรรม หรือด้านอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง อย่างน้อย 1 ครั้ง ในทุกรอบ 2 ปีที่เป็นกรรมการ
- องค์กรประกอบคณะกรรมการ ประกอบด้วย
 - กรรมการผู้เชี่ยวชาญด้านวิทยาศาสตร์ ด้านการแพทย์ และด้านจริยธรรม จำนวนไม่น้อยกว่า 5 คน และ **อย่างน้อย 3 คน ต้องเป็นผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรม**
 - กรรมการอย่างน้อย 1 คน เป็นผู้เชี่ยวชาญในสาขาที่ไม่ใช่วิทยาศาสตร์
 - กรรมการอย่างน้อย 1 คน ที่ไม่ได้ทำงานในสถาบันหรือสถานที่วิจัยนั้น

Adaptive COVID-19 Treatment Trial (NIAID ACTT-1): Study Design

Sponsor: NIAID

- Multicenter, adaptive, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial



ถ้าหากการวิจัยนี้ ทาง Sponsor ได้เลือกหน่วยวิจัย ในประเทศไทย ต้องดำเนินการภายใต้ US regulation ที่เกี่ยวข้องทั้งของ US FDA / OHRP และ TH FDA ทั้งนี้การดำเนินการส่วนใหญ่เป็นไปตามมาตรฐานของ ICH-GCP

ในกรณีนี้ (Sponsor : NIAID) สถาบัน หรือ โรงพยาบาลที่จะดำเนินการวิจัยจะต้องทำ FWA ด้วย