

## **Lois, règlements et documents d'orientation de la FDA**

### **DIAPOSITIVE 1**

Cette présentation vous donnera un aperçu très large des lois, des règlements et des documents d'orientation qui sont importants pour le travail de la FDA.

### **DIAPOSITIVE 2**

Nous commencerons par une discussion sur le cadre juridique dans lequel opère la FDA. Ensuite, nous donnerons une brève introduction et un historique de certaines des lois mises en œuvre par la FDA. Enfin, nous parlerons des règlements et des documents d'orientation, deux outils importants utilisés par la FDA.

### **DIAPOSITIVE 3**

Nous commençons par le cadre juridique et les structures qui sous-tendent le cadre juridique.

### **DIAPOSITIVE 4**

Les États-Unis La Constitution est la source fondamentale d'autorité pour les lois fédérales. (Dans cette présentation, nous ne discuterons pas des lois de l'État.)

Le gouvernement fédéral est divisé en trois branches : Législative, exécutive et judiciaire. Voyons ce que sont chacune de ces branches et ce qu'elles font.

### **DIAPOSITIVE 5**

Le pouvoir législatif se compose des deux chambres du Congrès (la Chambre des Représentants et le Sénat). Le pouvoir législatif édicte des lois. Notez que vous pouvez entendre les gens utiliser les termes «lois», «statuts» et «actes»; ces termes sont largement interchangeables. Certaines des lois adoptées par le Congrès confèrent aux organismes de réglementation - comme la FDA - le pouvoir de réglementer, et certaines peuvent imposer des limites sur la façon dont un organisme peut utiliser ce pouvoir. Certaines lois sont très générales et d'autres sont très détaillées.

### **DIAPOSITIVE 6**

Le pouvoir exécutif est composé du président et de la plupart des ministères et organismes fédéraux. Le Département de la Santé et des Services Sociaux, qui comprend la Food and Drug Administration, fait partie du pouvoir exécutif. Le pouvoir exécutif met en œuvre et fait appliquer les lois adoptées par le Congrès, parfois en édictant des règlements à cet effet.

### **DIAPOSITIVE 7**

Le pouvoir judiciaire est composé de la Cour Suprême et d'autres tribunaux fédéraux. Le pouvoir judiciaire veille au respect de la Constitution. Entre autres fonctions, il examine les lois pour s'assurer que le Congrès n'a pas outrepassé ses pouvoirs constitutionnels. Il examine également les règlements des organismes - y compris ceux

de la FDA - pour s'assurer que l'organisme n'a pas outrepassé ses pouvoirs législatifs et constitutionnels.

### **DIAPOSITIVE 8**

Examinons maintenant certaines des lois adoptées par le Congrès qui sont particulièrement importantes pour la FDA en général, et le Center for Biologics Evaluation and Research de la FDA, ou CBER, en particulier. Le CBER travaille avec deux status principaux, la Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, ou FD&C Act, et la Public Health Service Act, ou PHS A.

La FD&C Act s'applique à tous les produits réglementés par la FDA, y compris les produits biologiques. Elle a été amendée plus de 100 fois.

La PHS Act est très longue, mais il y a deux dispositions qui sont très importantes pour la réglementation des produits biologiques par le CBER. L'une d'entre elles est la décision de licence, en vertu de laquelle le CBER peut approuver les produits biologiques. Le Congrès a modifié cette disposition environ 11 fois. L'autre concerne les dispositions sur les maladies transmissibles, qui confèrent à la FDA le pouvoir de promulguer des règlements pour prévenir la propagation des maladies transmissibles. Ces dispositions ont été modifiées environ 4 fois.

Ensuite, nous discuterons de l'historique de ces lois et de certains des amendements les plus importants.

### **DIAPOSITIVE 9**

La Loi sur le contrôle des produits biologiques, promulguée en 1902, a marqué le début de la réglementation fédérale des produits biologiques. En fait, c'était le début de la réglementation fédérale de tous les produits médicaux. Le Congrès a pris cette mesure en réponse à une tragédie impliquant un produit biologique non réglementé.

En 1901, une antitoxine diphtérique a été fabriquée avec des matériaux provenant d'un cheval atteint du tétanos. Un certain nombre de personnes ont reçu le produit contaminé et sont mortes du tétanos. À cause de cela et d'un incident similaire, le Congrès est intervenu et a décidé qu'une législation fédérale était nécessaire, et a adopté la Loi sur le contrôle des produits biologiques en 1902.

Cette loi exigeait, pour la première fois, l'approbation préalable à la mise sur le marché et l'obtention d'une licence pour ces produits biologiques. Elle subordonnait toute entreprise fabriquant des antitoxines ou des vaccins à des inspections. Elle comprenait également des exigences en matière de notice et prévoyait des sanctions pour ceux qui violaient la loi.

### **DIAPOSITIVE 10**

Une loi fédérale pour la réglementation des aliments et des médicaments a été mise en place quelques années plus tard, en 1906. La Loi fédérale sur les aliments et les médicaments portait principalement sur l'application de la loi - elle interdisait le faux

étiquetage et la falsification des produits et prévoyait des sanctions pénales, y compris des peines d'emprisonnement et des amendes, en cas de violation de la loi. De plus, elle autorisait les saisies de produits. Une saisie est une action en justice contre un produit, et non contre une personne, par l'intermédiaire de laquelle un tribunal peut exiger qu'un produit soit immobilisé et ne soit pas déplacé pendant une action en justice intentée par le gouvernement. Une fois que la poursuite est terminée, une décision est prise sur ce qu'il faut faire avec les produits qui ont été jugés non conformes, par exemple, le produit pourrait devoir être détruit.

Toutefois, la Loi fédérale sur les aliments et drogues n'exigeait pas une autorisation préalable à la mise sur le marché pour les médicaments.

### **DIAPOSITIVE 11**

En 1938, le Congrès a promulgué une loi historique, la Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, ou FD&C Act. Comme ce fut le cas avec la Loi fédérale sur les aliments et drogues en 1906, le Congrès a promulgué cette loi à la suite d'une tragédie. En 1937, un fabricant a produit un médicament, le sulfanilamide élixir, qui contenait un solvant toxique non marqué. La société a envoyé des cargaisons de ce médicament dans tous les États-Unis et, en 2 mois, plus de 100 personnes dans 15 États étaient décédées. En réponse à cette tragédie, le Congrès a promulgué une nouvelle loi qui exigeait des preuves d'innocuité avant qu'un produit pharmaceutique puisse être commercialisé. La nouvelle loi comprenait de nombreuses autres dispositions, y compris celle qui autorisait les inspections d'usines. Elle a également ajouté un nouvel outil réglementaire : les injonctions, une action en justice ordonnant à une entreprise de faire certaines choses, comme la cessation de la production d'un produit. La FD&C Act a également étendu le pouvoir de réglementation aux produits autres que les médicaments, tels que les cosmétiques et les dispositifs thérapeutiques, bien que le terme dispositif n'ait pas été utilisé.

La Loi sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques de 1938 n'exigeait toutefois pas de preuve d'efficacité avant qu'un produit médical puisse être commercialisé.

### **DIAPOSITIVE 12**

Comme nous l'avons déjà mentionné, la Loi sur les services de santé publique est une loi clé pour le CBER. En 1944, le Congrès a compilé un certain nombre de dispositions législatives qui existaient dans diverses lois dans la Public Health Service Act. Les dispositions comprenaient l'obligation d'obtenir une licence pour les produits biologiques et les dispositions relatives à la lutte contre les maladies transmissibles...

En vertu de la Public Health Service Act, la FDA peut édicter des règlements pour prévenir la propagation des maladies transmissibles. Cela donne, non seulement à la FDA le pouvoir de réglementer les produits médicaux biologiques, mais aussi le pouvoir de réglementer d'autres produits comportant un risque de maladie transmissible. Par exemple, le CBER réglemente le mouvement interétatique des tortues, car elles peuvent potentiellement propager les salmonelles. La FDA a, en fait, publié des règlements pour contrer ce risque.

### **DIAPOSITIVE 13**

En 1962, le Congrès a adopté les Amendements Kefauver-Harris Drug en réponse à la tragédie de la thalidomide. À partir de 1957, la thalidomide a été largement commercialisée dans d'autres pays et prescrite aux femmes enceintes pour traiter les nausées. En 1960, l'entreprise a demandé à la FDA une autorisation pour la thalidomide, mais une examinatrice médicale qui venait tout juste de commencer à travailler à la FDA a bloqué son autorisation en raison de ses préoccupations quant à son innocuité. À la fin de 1961, il était flagrant que la thalidomide avait causé de graves malformations congénitales chez des milliers d'enfants. L'année suivante, le Congrès a promulgué cette importante législation qui a mis en place de nombreuses nouvelles exigences importantes, y compris l'obligation pour les fabricants de démontrer l'efficacité d'un médicament avant qu'il ne puisse être commercialisé aux États-Unis.

Soit dit en passant, ce médecin légiste, le Dr. Frances Kelsey, a reçu un prix des mains du président Kennedy, en 1962, pour son discernement scientifique et sa détermination, face à la pression du fabricant, à maintenir ce produit hors du marché. La FDA a ensuite créé un prix, le «Prix "Dr. Frances O. Kelsey for Excellence and Courage in Protecting Public Health"», qui a d'abord été, en premier lieu, décerné au Dr. Kelsey elle-même en 2010.

### **DIAPOSITIVE 14**

Les prochains changements importants apportés à la Loi sur les aliments, médicaments et cosmétiques sont les modifications apportées aux instruments médicaux en 1976. Bien que les dispositifs thérapeutiques aient été inclus dans la législation antérieure, le Congrès les a spécifiquement abordés dans cet amendement. Le Congrès a révisé la définition des "dispositifs" et a mis en place une approche fondée sur le risque pour leur réglementation. Le Congrès a établi trois classes réglementaires pour les dispositifs, basées sur la quantité de contrôle nécessaire pour assurer que le dispositif soit sans risque et efficace. Ces amendements exigeaient que la FDA classe chaque dispositif médical et prévoit différents niveaux de surveillance selon le dispositif. Plus la classe est élevée, plus les exigences qui s'appliquent sont nombreuses et plus la FDA exerce un contrôle sur le produit.

Les modifications aux instruments médicaux exigeaient également l'approbation préalable à la mise en marché ou l'autorisation des instruments. En général, le dédouanement - plutôt que l'approbation - est utilisé pour les produits dont il peut être démontré qu'ils sont "substantiellement équivalents" à un autre produit dont l'innocuité et l'efficacité ont déjà été démontrées.

### **DIAPOSITIVE 15**

Dans les années 1980, le Congrès a promulgué deux lois fondamentales. Reconnaissant que les fabricants choisissent souvent de ne pas étudier les traitements possibles pour des maladies qui ne touchent qu'un petit nombre de personnes, le Congrès a adopté la Loi sur les Médicaments Orphelins, en 1983. Cette loi offrait des

incitations économiques aux entreprises pour stimuler le développement de traitements pour les maladies rares.

Plus tard dans la même décennie, le Congrès a promulgué la National Childhood Vaccine Injury Act. Cette loi a modifié la Loi sur les services de santé publique afin d'exiger que certains renseignements soient mis à la disposition des patients qui reçoivent des vaccins. Elle a également donné à la FDA le pouvoir de rappeler, non seulement les vaccins, mais aussi d'autres produits biologiques.

La National Childhood Vaccine Injury Act est une loi d'indemnisation. Les vaccins, comme les autres produits médicaux, ne sont pas sans risque. Pour tout produit médical, la FDA doit évaluer ses avantages et ses risques ; si la FDA détermine que les avantages d'un produit l'emportent sur les risques, la FDA approuve le produit. Aux États-Unis, les enfants doivent se faire administrer un certain nombre de vaccins avant de commencer à fréquenter l'école. Ces vaccins sont considérés comme extrêmement importants pour la santé publique. Cependant, il y a malheureusement des moments où une personne est victime d'un événement indésirable après avoir été vaccinée. Le Congrès a reconnu que si les fabricants de vaccins étaient traduits en justice et poursuivis en dommages-intérêts lorsque cela se produirait, ils pourraient devoir cesser de fabriquer ces vaccins. Parce qu'il est si important que les enfants soient vaccinés, il est également important que les entreprises continuent à fabriquer ces vaccins. Cette loi offre une solution alternative au litige - un régime d'indemnisation pour les personnes qui subissent des incidents indésirables après avoir reçu certains vaccins.

#### **DIAPOSITIVE 16**

En 1992, le Congrès a promulgué la Prescription Drug User Fee Act, également appelée PDUFA. À l'époque, les examens et les agréments de la FDA prenaient beaucoup de temps, et il y avait beaucoup de discussions sur le manque de ressources adéquates pour permettre à la FDA d'examiner les demandes en temps opportun. Le Congrès, la FDA et l'industrie ont mis au point une nouvelle méthodologie pour résoudre ce problème : La FDA et l'industrie négocieraient un accord, et le Congrès inclurait cet accord dans une loi. En vertu de l'entente et de la PDUFA, les fabricants ont accepté de payer des frais pour les demandes de commercialisation soumises à la FDA, et la FDA a accepté d'utiliser ces frais pour les activités liées au processus d'examen et d'atteindre certains objectifs cibles. Par exemple, la FDA utiliserait les frais de la PDUFA pour embaucher des examinateurs pour évaluer les demandes et les questions de sécurité, dans le but de réduire le temps d'examen.

Normalement, lorsque le Congrès adopte une loi, celle-ci demeure en vigueur jusqu'à ce qu'elle soit modifiée par le Congrès. Un exemple serait les dispositions générales relatives à la délivrance de permis pour un produit biologique. Parfois, cependant, le Congrès adopte une loi qui comporte une "disposition de temporisation" - c'est-à-dire qu'elle est rédigée de telle sorte qu'elle expire après un certain temps, à moins qu'elle ne soit autorisée de nouveau par le Congrès.

La PDUFA comportait une disposition de temporisation et a été rédigée de façon à ce qu'elle expire après cinq ans, si elle n'est pas autorisée de nouveau par le Congrès. Tous les cinq ans, les dispositions doivent être renégociées, ce qui peut inclure des débats sur la question de savoir si l'Agence a besoin de plus d'argent, si l'Office a respecté ses engagements, si l'industrie devrait avoir des attentes différentes ou si la FDA doit communiquer ses demandes différemment. Bien que ce processus de renégociation prenne beaucoup de temps, l'approche des frais d'utilisation s'est avérée fructueuse. Les termes renégociés ont généralement renforcé le processus d'approbation des produits et ont amélioré la santé publique. Tous les cinq ans, la FDA et l'industrie ont négocié un nouvel accord, et le Congrès a ré-autorisé la PDUFA. En 2017, par exemple, la PDUFA 6 a été autorisée de nouveau pour cinq autres années.

En raison du système des frais d'utilisation, le Congrès, l'industrie et le public portent une attention particulière à la question de savoir si la FDA atteint ses objectifs PDUFA.

La PDUFA a été la première, mais pas la dernière, loi sur les frais d'utilisation pour la FDA.

### **DIAPOSITIVE 17**

En 1997, le Congrès a promulgué la Food and Drug Administration Modernization Act, ou FDAMA. La FDAMA a abordé un certain nombre de questions. Elle a ré-autorisé la PDUFA. Elle stipulait que la FDA devrait s'efforcer d'harmoniser la réglementation des médicaments et des produits biologiques. Elle a créé une base de données sur les essais cliniques en vertu de la Public Health Service Act, qui est gérée par les National Institutes of Health et la National Library of Medicine. Elle a également appelé à un certain nombre d'autres réformes générales, telles que l'accélération de l'examen des dispositifs.

### **DIAPOSITIVE 18**

En 2002, le Congrès a promulgué la Loi sur la préparation, la réaction et la réponse en matière de santé publique, de sécurité et de bioterrorisme. Cela, à la suite des attentats terroristes du 11 septembre 2001 aux États-Unis. Cette loi a donné à la FDA l'autorité de faire plus pour prévenir et répondre aux urgences. Elle stipulait également que la FDA émette des règlements afin d'avoir un plus grand contrôle sur les produits importés et les produits du pays.

De plus, cette loi a ré-autorisé la PDUFA, marquant ainsi pour la troisième fois que les exigences en matière de frais d'utilisation ont été autorisées pour les médicaments d'ordonnance.

### **DIAPOSITIVE 19**

En 2002, le Congrès a également promulgué la Loi sur les frais d'utilisation et la modernisation des appareils médicaux, ou MDUFA, qui a étendu pour la première fois le modèle des frais d'utilisation à la réglementation des appareils médicaux. Cette législation prévoyait également que des tiers accrédités - plutôt que la FDA - pourraient effectuer des inspections des fabricants d'instruments médicaux. Bien que peu de

tierces parties aient été accréditées, le but de la loi était d'augmenter le nombre d'entreprises d'instruments médicaux inspectées et d'alléger le fardeau de ces inspections sur la FDA.

### **DIAPOSITIVE 20**

En 2003, le Congrès a adopté la Pediatric Research Equity Act, ou PREA. À cette époque, on savait que de nombreux médicaments administrés aux enfants n'avaient pas été étudiés sur les enfants. Les médecins devaient parfois traiter les enfants comme de «petits adultes» - en faisant des suppositions sur, par exemple, la dose appropriée pour un enfant en fonction du poids de l'enfant. Le Congrès a reconnu que les régulateurs et les médecins devaient en savoir plus sur les effets des médicaments dans une population pédiatrique - par exemple, si un produit particulier fonctionnait de la même manière chez un enfant que chez un adulte. Cette loi obligeait les promoteurs à effectuer des essais pédiatriques sur certains produits. Cependant, il a également permis à la FDA de déterminer si, oui ou non, de tels tests pédiatriques pourraient être annulés ou reportés. Par exemple, la FDA pourrait déterminer que les tests pédiatriques pourraient être dispensés si le produit est utilisé pour traiter une maladie qui n'apparaît pas chez les enfants, par exemple, le cancer de la prostate. La FDA pourrait également déterminer que les essais pédiatriques pourraient être différés si, à la suite d'essais cliniques chez l'adulte, un produit important était prêt à être autorisé. L'un des objectifs de la loi était d'assurer la réalisation d'études pédiatriques, mais le Congrès a reconnu qu'il serait dans l'intérêt de la santé publique d'accorder à la FDA une certaine souplesse quant au calendrier ou à la nécessité scientifique de tels essais.

### **DIAPOSITIVE 21**

En 2007, le Congrès a adopté la Food and Drug Administration Amendments Act, appelée FDAAA. Il s'agissait également d'une autre loi très importante, qui a considérablement renforcé l'autorité de la FDA.

La FDAAA a ré-autorisé un certain nombre de dispositions, y compris la Loi sur les frais d'utilisation des médicaments sur ordonnance et la Loi sur les frais d'utilisation des appareils médicaux. Elle a également ré-autorisé la Loi sur l'équité en matière de recherche pédiatrique, y compris une disposition visant à inclure de nouveaux renseignements pédiatriques dans la notice. L'agence a également formé un comité d'examen pédiatrique interne, en partie pour examiner les reports et les dérogations accordées dans le cadre du PREA et pour aider à assurer la qualité et l'uniformité à l'échelle de l'Agence.

### **DIAPOSITIVE 22**

Cette diapositive fournit des informations supplémentaires sur la FDAAA.

La FDAAA a inclus une section sur les dispositifs pédiatriques afin d'améliorer la réglementation et le développement des dispositifs utilisés chez les enfants. Elle a également créé une fondation appelée la Fondation Reagan-Udall, afin de soutenir les domaines de recherche qui seraient essentiels à la mise sur le marché des produits.

La FDAAA a élargi les exigences existantes en ce qui concerne la base de données existante qui contient des informations sur les essais cliniques en cours. La FDA travaille en étroite collaboration avec les National Institutes of Health sur les informations à inclure dans la base de données. La FDAAA a inclus une disposition pour l'inclusion de l'information sur les résultats d'études dans la base de données. La FDA a participé avec les NIH à une réunion publique sur ce sujet.

La FDAAA comprenait également une disposition sur les conflits d'intérêts. Cette disposition concerne les réunions de comités consultatifs, au cours desquelles la FDA consulte des experts externes sur de nombreuses questions, y compris les questions liées à l'approbation des produits. Certaines personnes ont soulevé des préoccupations au sujet du nombre de membres des comités consultatifs qui ont des conflits d'intérêts, et cette disposition contient des restrictions quant à la sélection des membres des comités consultatifs.

Le titre 9 de la FDAAA contenait de nouvelles dispositions de sécurité. Certaines de ces dispositions donnaient à la FDA le pouvoir d'exiger des études post-commercialisation dans certains cas. Par exemple, si, en examinant les événements indésirables associés à un produit, il y a un signal suggérant que le produit peut être à l'origine de l'événement indésirable, la FDA peut exiger une étude post-commercialisation ou un essai post-commercialisation.

### **DIAPOSITIVE 23**

En 2010, le Congrès a adopté la Loi sur la concurrence et l'innovation en matière de prix des produits biologiques, ou loi sur la BPCI, qui a modifié la loi PHS. Cette loi était très importante parce qu'elle a créé, pour la première fois, une procédure pour les produits biologiques qui ressemble un peu à celle des médicaments génériques. Plus précisément, il a créé une voie d'homologation abrégée pour les produits biologiques dont il est démontré qu'ils sont " biosimilaires " ou " interchangeable " avec un produit biologique déjà homologué par la FDA. Le produit précédemment autorisé est appelé le "produit de référence".

### **DIAPOSITIVE 24**

Un produit biosimilaire doit être «très similaire» à un produit de référence. Il ne peut présenter aucune différence cliniquement importante sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité. Les seules différences permises entre le produit biosimilaire et le produit de référence sont des différences mineures dans les composants cliniquement inactifs.

### **DIAPOSITIVE 25**

Un produit biologique interchangeable doit non seulement répondre aux exigences de biosimilarité par rapport à un produit de référence, mais il doit aussi répondre à des normes supplémentaires. Un pharmacien peut remplacer le produit de référence par un produit biologique interchangeable sans consulter le prescripteur.

La FDA exige que les produits biologiques biosimilaires et interchangeables homologués répondent aux normes rigoureuses de sécurité et d'efficacité de l'Agence



qui sont exigées pour tout produit biologique... Cela signifie que les patients et les professionnels de la santé pourront se fier à l'innocuité et à l'efficacité du produit biosimilaire ou interchangeable, tout comme ils le feraient pour le produit de référence.

### **DIAPOSITIVE 26**

En 2012, le Congrès a promulgué la loi sur la sécurité et l'innovation de la Food and Drug Administration, ou FDASIA. Cette loi a élargi les pouvoirs de la FDA et renforcé notre capacité à sauvegarder et faire progresser la santé publique de plusieurs façons : Grâce à la réautorisation des frais d'utilisation; en augmentant la participation des parties prenantes ; en promouvant l'innovation ; et en améliorant la sécurité de la chaîne d'approvisionnement en médicaments.

En ce qui concerne les frais d'utilisation : La FDASIA a ré-autorisé les autorités existantes en matière de frais d'utilisation (PDUFA (5) et MDUFA (3)), ainsi que, pour la première fois, les frais d'utilisation autorisés pour les produits biologiques biosimilaires.

### **DIAPOSITIVE 27**

La FDASIA a également encouragé l'innovation en introduisant un nouvel outil puissant, la désignation de "thérapie de révélation". Cette nouvelle désignation aide la FDA à aider les développeurs de médicaments afin d'accélérer l'examen des nouveaux médicaments lorsqu'il existe des preuves cliniques préliminaires que le médicament peut offrir une amélioration substantielle par rapport aux thérapies disponibles pour les patients atteints de maladies graves ou mettant la vie en danger. La FDASIA a également accordé des pouvoirs supplémentaires en ce qui concerne la Pediatric Research Equity Act, ou PREA, et a rendu la PREA définitive.

### **DIAPOSITIVE 28**

Avec près de 40 % des médicaments finis importés et près de 80 % des ingrédients actifs provenant de sources étrangères, la protection de la chaîne mondiale d'approvisionnement en médicaments et la garantie que les patients aient accès aux médicaments dont ils ont besoin est une priorité pour la FDA. Les nouvelles autorisations en vertu de la FDASIA comprennent : Permettre à la FDA de passer à un système fondé sur le risque pour déterminer la fréquence des inspections ; interdire aux fabricants de retarder, de refuser, de limiter ou de refuser l'inspection de leurs installations ; la capacité de coopérer plus étroitement avec les organismes de réglementation étrangers ; et l'imposition de sanctions pénales pour ceux qui falsifient intentionnellement un produit ou des médicaments contrefaits.

### **DIAPOSITIVE 29**

En 2016, le Congrès a promulgué la 21st Century Cures Act, conçue pour aider à accélérer le développement de produits médicaux et à apporter de nouvelles avancées aux patients, plus rapidement et plus efficacement.

La loi s'appuie sur les efforts continus de la FDA pour intégrer les perspectives des patients dans le développement de produits et dans les processus décisionnels de la FDA.

Elle a également renforcé la capacité de la FDA à moderniser la conception des essais cliniques et l'évaluation des résultats cliniques, ce qui accélérera le développement et l'examen de nouveaux produits médicaux, y compris les contre-mesures médicales. La loi a établi de nouveaux programmes de développement accéléré de produits, y compris la désignation de thérapie avancée en médecine régénératrice, qui offre une nouvelle option accélérée pour certains produits biologiques, et le programme Breakthrough Devices, conçu pour accélérer l'examen de certains instruments médicaux innovateurs.

De plus, la 21st Century Cures Act a ordonné à la FDA de créer un ou plusieurs instituts interconnectés pour aider à coordonner les activités dans les principaux domaines de maladies parmi les centres de médicaments, de produits biologiques et de dispositifs de la FDA et pour améliorer la réglementation des produits combinés. En conséquence, la FDA a créé son Centre d'excellence en oncologie.

### **DIAPOSITIVE 30**

En 2017, le Congrès a adopté la FDA Reauthorization Act, ou FDARA. Elle a réautorisé la PDUFA pour la cinquième fois, la MDUFA pour la troisième fois et la Biosimilar User Fee Act, ou BsUFA, pour la première fois. Parmi ses autres dispositions, le FDARA a donné à la FDA la flexibilité d'inspecter les installations d'instruments médicaux en fonction du risque. Elle a autorisé la FDA à exiger une investigation pédiatrique sur un médicament anticancéreux pour adultes si ce médicament est dirigé vers une cible moléculaire pertinente pour un cancer pédiatrique. La FDARA a établi une voie flexible et plus efficace pour la mise sur le marché de certains accessoires de nouveaux dispositifs médicaux. De plus, elle a rationalisé le processus d'examen des produits combinés afin d'améliorer la coordination et la transparence entre la FDA et l'industrie.

### **DIAPOSITIVE 31**

Maintenant que nous avons jeté un coup d'œil rapide sur l'histoire des autorités juridiques de la FDA, examinons de plus près les deux principales lois importantes pour la FDA et le CBER : La Loi sur le service de santé publique et la Loi fédérale sur les aliments, médicaments et cosmétiques. Pour le CBER, la loi PHS est essentielle, car elle définit les produits biologiques et donne à la FDA le pouvoir de délivrer des licences pour ces produits. L'article 351 de cette loi définit ce qu'est un produit biologique : "Un virus, sérum thérapeutique, toxine, antitoxine, vaccin, sang, composant sanguin ou dérivé, produit allergénique, protéine (à l'exception de tout polypeptide chimiquement synthétisé), ou produit analogue ... applicable à la prévention, au traitement ou au traitement d'une maladie ou affection des êtres humains. " Ainsi, pour être un produit biologique, un produit doit être applicable à la prévention, au traitement ou à la guérison de maladies ou d'affections chez l'homme (et non chez l'animal) et doit être l'un des produits énumérés dans la première partie de la définition. Il est à noter que la définition mentionne également le terme " produit(s) analogue(s) ", terme qui a fait l'objet de discussions entre les demandeurs et la FDA.

### **DIAPOSITIVE 32**

L'article 351 confère également à la FDA le pouvoir de délivrer des licences pour des produits biologiques distribués dans le commerce inter-États. Lorsque la Loi sur les PHS et la FDA font référence à l'«homologation» d'un produit biologique, nous entendons l'approbation préalable à la mise sur le marché ou l'autorisation de mise sur le marché du produit biologique. Dans d'autres pays, on peut utiliser le terme "licence" pour désigner quelque chose de différent.

Pour obtenir une licence, un produit biologique doit être conforme aux normes de sécurité, de pureté et de puissance. L'installation doit répondre aux normes appropriées et les fabricants doivent accepter que leur installation soit inspectée.

### **DIAPOSITIVE 33**

La licence est un outil réglementaire puissant. Si un produit biologique est en violation de la loi et/ou des règlements de la FDA, la FDA a le pouvoir de suspendre ou de révoquer la licence. La FDA peut prendre cette mesure administrativement, sans même avoir à poursuivre le titulaire de la licence devant les tribunaux. La FDA a également le pouvoir de rappeler des produits qui ne sont plus sûrs, purs ou puissants.

### **DIAPOSITIVE 34**

Outre les dispositions relatives à l'octroi de licences, la loi PHS confère à la FDA des pouvoirs supplémentaires. En vertu de l'article 361 de cette loi, la FDA peut également prendre des mesures pour prévenir la propagation des maladies transmissibles. Cette disposition législative n'interdit pas l'expédition de quelque chose dans le commerce inter-étatique qui pourrait causer des maladies transmissibles. Au lieu de cela, il dit que le Secrétaire à la Santé et aux Services Sociaux, par l'intermédiaire de la FDA, peut émettre des règlements pour prévenir la propagation des maladies transmissibles. En d'autres termes, en vertu de l'article 361, la FDA doit émettre un règlement afin d'interdire une activité.

La FDA a utilisé cette autorité dans un certain nombre de domaines. Par exemple, certains règlements sur les maladies transmissibles ont été rédigés en partie sous cette autorité. De plus, les règlements sur les tissus ont également été émis en vertu de cette autorisation. Pour certains produits de tissus, comme la peau et les os, la FDA n'exige pas d'approbation préalable à la mise en marché. La FDA exige plutôt qu'il y ait des dispositions en place pour prévenir la propagation de maladies transmissibles par le biais de ces produits. Ces dispositions comprennent le dépistage des donneurs, le dépistage et la pose de questions sur les comportements à haut risque.

### **DIAPOSITIVE 35**

Les produits biologiques ont une caractéristique intéressante : En général, un produit biologique répond également à la définition d'un médicament de la FDA et, en de rares occasions, il peut répondre à la définition d'un instrument. Par conséquent, les produits biologiques sont généralement assujettis à la plupart des exigences relatives aux médicaments en vertu de la Loi FD & C. La FDA dispose ainsi d'une source d'autorité supplémentaire lorsqu'il s'agit de réglementer les produits biologiques.

Par exemple, un vaccin répond également à la définition d'un «médicament». Ainsi, les dispositions de la Loi FD & C s'appliquent également, telles que l'obligation pour les fabricants de suivre de bonnes pratiques de fabrication, ou que les produits doivent être étiquetés conformément aux exigences de la Loi FD & C. Les médicaments biologiques sont soumis aux interdictions et sanctions de la loi FD & C en plus de celles de la loi PHS.

### **DIAPOSITIVE 36**

Alors que la loi PHS, la loi FD & C, et leurs amendements sont les statuts qui confèrent spécifiquement le pouvoir réglementaire à la FDA et lui imposent des exigences, la FDA, comme d'autres agences de réglementation, est soumise à de nombreuses autres lois. Cette diapositive énumère quelques-unes de ces autres lois qui affectent la FDA.

La Loi sur les Procédures Administratives, ou APA, contrôle la façon dont la FDA peut émettre des règlements et prendre d'autres mesures. La FDA doit suivre les exigences de cette loi afin de produire des règlements juridiquement contraignants.

La Loi sur le Comité Consultatif Fédéral, ou FACA, est une loi sur la transparence. La FDA consulte souvent des experts externes, par exemple lorsqu'il s'agit de décider si un produit doit être approuvé. En consultant des experts externes, la FDA doit respecter les exigences de cette loi, qui oblige souvent l'Agence à ouvrir des réunions du Comité consultatif au public dans la mesure du possible.

^

La loi sur la politique environnementale nationale (NEPA) exige que la FDA tienne compte de l'impact de ses décisions sur l'environnement - par exemple, décider d'approuver un produit fabriqué à partir d'une matière première en danger. Dans certains cas, les entreprises peuvent avoir besoin d'évaluer l'effet que leur produit pourrait avoir sur l'environnement.

La loi sur la liberté de l'information, ou FOIA, est une autre loi sur la transparence. La FDA, comme tous les organismes fédéraux, est assujettie à cette loi. Lorsque la FDA reçoit du public une demande d'information dans les dossiers de la FDA, l'agence doit - à certaines exceptions près - divulguer cette information au demandeur.

### **DIAPOSITIVE 37**

Comme d'autres organismes de réglementation, la FDA émet des règlements en vertu des pouvoirs qui lui sont conférés par la loi. Parfois, vous entendrez les gens utiliser le mot «règle» à la place; les termes signifient la même chose. Un règlement a force de loi et lie l'industrie et l'Agence.

### **DIAPOSITIVE 38**

Les procédures d'élaboration des règles de la FDA sont soumises à la Loi sur la procédure administrative et impliquent en général ce qu'on appelle un «avis et commentaire». Ce type de réglementation exige généralement qu'un organisme publie

un avis de sa proposition de règle dans le Registre Fédéral . Le Registre Fédéral est une publication quotidienne, disponible en version papier et en ligne, utilisée par tous les organismes fédéraux pour communiquer avec le public ; il couvre de nombreux sujets, y compris l'élaboration de règles. Lorsque la FDA propose une règle, elle explique sa raison d'être. En publiant l'avis de la règle proposée, la FDA donne aux parties intéressées du monde entier la possibilité de commenter la raison d'être et la règle proposée par la FDA. À la fin de la période de commentaires, l'agence évalue tous les commentaires reçus. La FDA prend très au sérieux les commentaires qu'elle reçoit. Lorsque la FDA prépare la règle finale, elle aborde les commentaires dans un préambule à la règle elle-même. Habituellement, la FDA apporte des modifications à la règle qui reflètent les informations fournies par les commentaires. Ces procédures favorisent la transparence et permettent aux parties intéressées de savoir quelles sont les exigences réglementaires envisagées par la FDA. Les procédures garantissent également que la FDA reçoive les commentaires de toutes les parties prenantes possibles et peut mettre en place des règles bien informées.

### **DIAPOSITIVE 39**

La règle finale publiée dans le Registre Fédéral est accompagnée d'un préambule qui décrit les commentaires reçus et les réponses de la FDA. Après la publication de la règle finale, le langage contraignant de la règle est inclus dans le Code of Federal Regulations, ou CFR.

### **DIAPOSITIVE 40**

Lorsqu'une agence comme la FDA propose une nouvelle règle, l'agence doit faire certaines évaluations, comme l'impact de la règle sur les petites entreprises, sur l'environnement, sur l'état et les gouvernements locaux. La FDA est également tenue de déterminer la quantité de paperasserie que la nouvelle règle obligerait les gens de faire. La FDA doit également effectuer une analyse économique. L'élaboration de règles est une entreprise de grande envergure et prend du temps.

### **DIAPOSITIVE 41**

Les quelques diapositives qui suivent énumèrent certains des règlements avec lesquels la FDA travaille régulièrement.

Les règlements de la FDA sont contenus dans le titre 21 du CFR. Les premières parties, de 1 à 99, contiennent des règles sur des sujets généraux. Par exemple, il existe des règlements sur les comités consultatifs, les conflits d'intérêts et le traitement de certaines informations par l'Agence.

### **DIAPOSITIVE 42**

Plus loin dans le titre 21, vous avez des règlements qui traitent des études expérimentales. Les parties 50 et 56 contiennent les dispositions relatives à la protection des sujets humains, ainsi que les dispositions relatives aux commissions de révision institutionnelles.

Les sections numérotées dans les années 200 et 300 contiennent beaucoup d'informations sur les médicaments, qui peuvent s'appliquer aux produits du CBER, car, en général, les produits biologiques répondent également à la définition des médicaments de la FDA. Ces règlements sur les médicaments comprennent les dispositions relatives à l'étiquetage de la partie 201 et les dispositions relatives aux GMP des parties 210 et 211. Les dispositions relatives aux nouveaux médicaments expérimentaux de la partie 312 s'appliquent également aux études cliniques sur les produits biologiques.

### **DIAPOSITIVE 43**

Les 600 contiennent les règlements spécifiques aux produits biologiques.

La partie 600 contient un certain nombre de dispositions, y compris des normes pour les établissements et l'obligation de signaler les effets indésirables.

La partie 601 contient les règles relatives à l'homologation des produits biologiques.

Pour le sang et les composants sanguins, il existe des réglementations spécifiques sur les bonnes pratiques de fabrication dans la partie 606.

Parce que le CBER régule certains appareils, cette diapositive se réfère à certaines réglementations de l'appareil, qui sont dans les 800.

Enfin, les règlements de la FDA sur les tissus sont contenus dans la partie 1271.

### **DIAPOSITIVE 44**

Cette série comprend un exposé distinct sur les lignes directrices et les bonnes pratiques d'orientation, de sorte que cette diapositive ne les mentionne que brièvement.

Le Congrès adopte des lois et la FDA émet des règlements juridiquement contraignants fondés sur ces lois. La FDA publie également des documents d'orientation non contraignants. Les lois ont tendance à être les plus générales, et la FDA peut avoir besoin d'interpréter et de mettre en œuvre les lois en publiant des règlements plus spécifiques de l'Agence. Si l'Agence doit donner plus de détails sur la façon dont elle interprète un règlement, la FDA peut émettre des directives non contraignantes qui sont encore plus spécifiques. Les documents d'orientation sont publiés pour fournir un peu plus d'information sur ce que les gens peuvent faire pour se conformer aux exigences existantes. Ils représentent la réflexion actuelle de la FDA sur les questions, mais ils ne sont pas contraignants, de sorte que l'industrie pourrait également faire les choses d'une manière différente, aussi longtemps qu'ils se conforment aux lois et règlements.

La FDA doit suivre certaines procédures lorsqu'elle publie des documents d'orientation. Celles-ci se trouvent à la section 10.115 du CFR.

**DIAPOSITIVE 45**

Cette diapositive montre les sites Web de l'Agence où vous pouvez trouver les documents d'orientation qui se rapportent aux différents centres de produits médicaux.

**DIAPOSITIVE 46**

Les trois diapositives suivantes contiennent une liste d'acronymes utiles, y compris ceux que nous avons utilisés tout au long de cette présentation.

(pause)

**DIAPOSITIVE 49**

Ceci conclut la présentation "Lois, règlements et documents d'orientation de la FDA". Nous aimerions remercier ceux qui ont contribué à son développement. Merci.