## **INFORMATION PÅ SVENSKA**

**OBS! Tidigare mall har tagits bort, då Läkemedelsverket inte längre stödjer användandet av densamma.**

[Länk: FDA Forms & Submission Requirements](https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/formssubmissionrequirements/)

[Länk: IND Application Procedures: Exemption from IND Requirements](https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/investigationalnewdrugindapplication/ucm362743.htm)

**Bakgrund**

Genom att signera Form FDA 1572 förbinder sig den ansvarige prövaren att genomföra den kliniska prövningen under amerikansk lag (21 CFR part 312), men självklart skall alla prövningar som genomförs i Sverige genomföras enligt svenska lagar och förordningar. Trots detta beslutar vissa sponsorföretag ändå att genomföra prövningar utanför USA under en Investigational New Drug (IND) och då gäller givetvis 21 CFR, men FDA kräver samtidigt att lokala lagar och regler skall följas. Enligt 21 CFR 312.120 accepterar FDA utländska kliniska prövningar som stöd till en amerikansk IND eller registreringsansökan under förutsättning att den genomförs enligt GCP.

**Referenser**

[**Investigational New Drug-prövningar i Sverige** (Länk till Läkemedelsverkets hemsida)](https://www.lakemedelsverket.se/sv/tillstand-godkannande-och-kontroll/klinisk-provning/lakemedel-for-manniskor/klinisk-provning-och-gcp#hmainbody4)

”Alla prövningar som genomförs i Sverige ska genomföras enligt svenska lagar och förordningar, som har sin grund i de europeiska direktiven 2001/20/EC, 2001/83/EC och 2005/28/EC. Genom att signera Form FDA 1572 förbinder sig prövaren att även genomföra prövningen enligt amerikansk lag (21 CFR part 312). Det bör då säkerställas att den amerikanska lagstiftningen är förenlig med svenska lagar och förordningar.

Det finns inga krav från FDA att prövningar utanför USA ska genomföras under en Investigational New Drug (IND) och detta är klart beskrivet i deras regelverk. Där beskrivs också vad FDA förväntar sig om IND-prövningar trots detta genomförs utanför USA.

FDA:s ståndpunkt i dessa frågor finns beskriven i Frequently Asked Questions - Statement of Investigator (Form FDA 1572) och i regelverket runt 21 CRF 312.120.”

**Frequently Asked Questions – Statement of Investigator (Form FDA 1572):** ([LÄNK](https://www.fda.gov/media/78830/download)) \*) Översatt från engelska

11. Om en utländsk prövning genomförs under IND, vad är investigators ansvar i förhållande till lokala lagar och förordningar?

Prövaren ansvarar för att gällande lagar och regler, i det land där prövningen utförs följs, oavsett om prövningen genomförs under en IND eller inte. Vi rekommenderar sponsorföretag att begära in en undertecknad, skriftlig förklaring från prövaren som bekräftar åtagandet att följa lokala lagar och regler. Vidare måste prövaren, om en utländsk prövning genomförs under en IND, underteckna formulär FDA 1572 och se till att prövningen genomförs i enlighet med detta och alla andra tillämpliga föreskrifter under 21 CFR Del 312.

12. För utländska prövningar som genomförs under en IND, hur kan prövare underteckna 1572 när de vet att de inte kan uppfylla alla formulärets krav, särskilt gällande IRB (21 CFR 56.107)?

IRB måste granska och godkänna en prövning innan den kan startas under en IND (21 CFR 56.103 (a)). FDA kan avstå från dessa krav för specifika forskningsaktiviteter eller klasser av forskningsaktiviteter, som annars omfattas av föreskrifterna (21 CFR 56.105), men FDA använder undantagsbestämmelsen endast när alternativa mekanismer för att försäkra forskningspersonernas rättigheter och omsorg är tillgodosedda.

FDA mottar vanligtvis en förfrågan om waiver är när ett sponsorföretag vill utföra en utländsk prövning under en IND. I detta fall används vanligtvis en oberoende etikprövningsnämnd (EPN) som arbetar i enlighet med god klinisk praxis (GCP) istället för en amerikansk IRB. Trots att dess medlemskap och metoder för att skydda forskningspersoner är jämförbara med IRB’s, kan en etikprövningsnämnd eventuellt inte uppfylla alla IRB-kraven i 21 CFR del 56. För en utländsk prövning bör en begäran om IRB waiver innehålla beskrivning av alternativa mekanismer för säkerställa forskningspersoners skydd. I allmänhet är det godtagbart för en begäran om waiver att man förklarar avsikt att använda en etikprövningsnämnd som följer GCP (ICH E6) istället för en IRB som uppfyller 21 CFR Del 56.

Sponsorn ska lämna in begäran om waiver för IND under vilken prövningen kommer att genomföras. IND överlämnar ärendet till relevant granskningsdelning antingen i Centrum för läkemedelsutvärdering och forskning (CDER) eller i Centrum för biologisk utvärdering och forskning (CBER). FDA kommer att informera sponsorföretaget om huruvida begäran om waiver nekats eller beviljats. Om waivern beviljats ska sponsorföretaget se till att prövaren arkiverar en kopia av beviljandet i sitt arkiv.

13. Om ett sponsorföretag väljer att genomföra en utländsk prövning under IND (eller använda icke-amerikanska sites i en multinationell prövning) och prövarna på dessa icke-amerikanska sites följer ICH E6 Good Clinical Practice Consolidated Guidance, skulle den icke-amerikanska prövaren också vara följsam med FDAs IND-krav under 21 CFR Part 312?

Ja, med två undantag. Den första är att FDA-kraven för IRB under 21 CFR del 56 är aningen annorlunda avseende medlemskap och funktion. För att lösa problemet, som beskrivs i #12 (ovan), kan FDA ge en specifik waiver från IRB-kraven (Part 56), vilket möjliggör för en etikprövningsnämnd som följer ICH-GCP att ersätta IRB. Det andra undantaget är att kraven på informerat samtycke under 21 CFR Part 50 för särskilda prövningar, t.ex. akutprövningar (21 CFR 50.24), prövningar som inbegriper barn (Subpart D) är mer omfattande gällande IRB-ansvar. Eftersom dessa typer av prövningar är ovanliga har vår erfarenhet inte visat att detta har orsakat en konflikt; men i händelse av en, skulle vi vara beredda att tillsammans med sponsorföretaget diskutera en lösning, från fall till fall. Om prövaren eller sponsorföretaget anser att det finns andra motstridiga krav, kan sponsorföretaget från FDA begära en waiver från det specifika kravet under 21 CFR 312.10.

## **INFORMATION IN ENGLISH**

**Note: Previous template was removed since the Swedish MPA no longer supports its use.**

[Link: FDA Forms & Submission Requirements](https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/formssubmissionrequirements/)

[Link: IND Application Procedures: Exemption from IND Requirements](https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/investigationalnewdrugindapplication/ucm362743.htm)

**Background**

By signing Form FDA 1572, the responsible investigator commits to complete the study under US law (21 CFR Part 312), but obviously all studies conducted in Sweden must be conducted in accordance with Swedish laws and regulations. Still, some companies still decide to conduct studies outside the United States under an Investigational New Drug (IND) and, of course, then 21 CFR applies, but the FDA also requires compliance with local laws and regulations. According to 21 CFR 312,120, the FDA accepts foreign studies in support of an American IND or registration application, provided that the study is conducted according to GCP.

**References**

[**Investigational New Drug Trials in Sweden** (Link to Swedish Medical Products Agency website)](https://www.lakemedelsverket.se/sv/tillstand-godkannande-och-kontroll/klinisk-provning/lakemedel-for-manniskor/klinisk-provning-och-gcp#hmainbody4) \*) Translated from Swedish

”All trials conducted in Sweden must be conducted in accordance with Swedish laws and regulations, based on the European directives 2001/20/EC, 2001/83/EC and 2005/28/EC.

By signing Form FDA 1572, the investigator commits to complete the study under US law (21 CFR Part 312). It should then be ensured that American legislation is compatible with Swedish laws and regulations.

There are no requirements from the FDA for clinical trials outside the United States to be conducted under an Investigational New Drug (IND) and this is clearly described in their regulations. It also describes what the FDA expects if IND trials are nevertheless carried out outside the United States.

The FDA's position on these issues is described in Frequently Asked Questions - Statement of Investigator (Form FDA 1572) and in the regulations around 21 CRF 312.120.”

**Frequently Asked Questions – Statement of Investigator (Form FDA 1572):** ([LINK](https://www.fda.gov/media/78830/download))

11. If a foreign clinical study is being conducted under an IND, what are the investigator’s responsibilities with respect to local laws and regulations?

Investigators are responsible for complying with the applicable laws and regulations of the country in which the study is being conducted, regardless of whether the study is being conducted under an IND. We recommend that sponsors obtain signed, written statements from investigators acknowledging their commitment to comply with local laws and requirements. In addition, if a foreign clinical study is being conducted under an IND, the investigator must sign Form FDA 1572 (investigator statement) and ensure that the study is conducted in accordance with the investigator statement and all other applicable regulations under 21 CFR Part 312.

12. For foreign clinical studies conducted under an IND, how can an investigator sign the 1572 when the investigator knows he/she cannot commit to all of the requirements on the form, specifically IRB membership (21 CFR 56.107)?

IRB review and approval is required before a clinical study can be initiated under an IND (21 CFR 56.103(a)). FDA may waive any of the IRB requirements for specific research activities or for classes of research activities otherwise covered by the IRB regulations (21 CFR 56.105), but FDA uses the waiver provision only when alternative mechanisms for ensuring protection of the rights and welfare of human subjects are acceptable. The most common circumstance for which FDA receives a waiver request is when a sponsor wishes to conduct a foreign clinical study under an IND. In this case, typically an Independent Ethics Committee (IEC) that operates in accordance with Good Clinical Practice (GCP) is utilized instead of a U.S. IRB. Although its membership and functions for assuring human subject protection are comparable to an IRB, an IEC may not meet all of the IRB requirements contained in 21 CFR Part 56. For a foreign study, an IRB waiver request should contain a description of alternative mechanisms for assuring human subject protection. It would generally be acceptable for a waiver request to state the intention to use an IEC that complies with GCP (e.g., ICH E6) instead of an IRB that complies with 21 CFR Part 56. The sponsor should submit the waiver request to the IND under which the study will be conducted. The IND will have been submitted to the appropriate review division in either the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) or the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). The sponsor will be informed by the agency in writing whether the waiver request is denied or granted. If a waiver is granted, the sponsor should have investigators attach a copy of the letter granting the waiver to the signed 1572 in the investigator’s record.

13. If a sponsor chooses to conduct a foreign clinical study (or operate non-US sites in a multinational study) under an IND and the investigators at these non-US sites comply with the ICH E6 Good Clinical Practice Consolidated Guidance, would the non-US investigators also be in compliance with FDA’s IND requirements under 21 CFR Part 312?

Yes, with two exceptions. The first is that the FDA requirements for IRBs under 21 CFR Part 56 are slightly different with respect to membership and function. To address this issue, as described in #12 above, FDA can provide a specific waiver from the Part 56 IRB requirements, allowing an IEC that complies with good clinical practice to substitute for the IRB. The second exception is that the requirements for informed consent under 21 CFR Part 50 for particular clinical trials (e.g., emergency research under 21 CFR 50.24, clinical investigations involving pediatric subjects under Subpart D) are more extensive with respect to IRB responsibilities. Because these types of trials are uncommon, our experience has not revealed that this has caused a conflict; but in the event of one, we would be willing to discuss a resolution with the sponsor on a case-by-case basis. If the investigator or sponsor believes that there are other conflicting requirements, the sponsor may request a waiver from FDA from the specific requirement under 21 CFR 312.10.