

Votum V05005	Umgang mit dem US FDA Formblatt 1572 in Deutschland	Seite 1 von 3
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

Schlüsselwörter	multinationale klinische Prüfung	
Querverweise, Bezug	40. S. EFG 05 (TOP B 16); 41. S. EFG 05 (TOP B 6)	
erstellt	EFG 05	29.09.2017

beschlossen	Humanarzneimittelbereich Dr. Annett Zielosko, Vorsitzende AG AATB	- entfällt -
	Tierarzneimittelbereich Dr. Jürgen Sommerhäuser Vorsitzender AG TAM	- entfällt -
	Tierimpfstoffbereich Dr. Birgit Straubinger Vorsitzende AG TT	- entfällt -

Votum V05005	Umgang mit dem US FDA Formblatt 1572 in Deutschland	Seite 2 von 3
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

1 Abkürzungen

FDA	Food and Drug Administration
CFR	Code of Federal Regulations
AMG	Arzneimittelgesetz
GCP	Good Clinical Practice
IND	Investigational New Drugs
IRB	Institutional Review Board

2 Fragestellung/Erläuterung

Bei Inspektionen multinationaler klinischer Prüfungen US-amerikanischer Sponsoren bzw. Sponsoren, die eine klinische Prüfung nach US-Regularien durchführen (nachfolgend als „Sponsor“ bezeichnet), werden häufig vom Prüfer unterschriebene Formblätter „FDA 1572“ vorgefunden. Das Formblatt „FDA 1572“ ist im US-amerikanischen Recht in Title 21 Code of Federal Regulations (CFR) 312.53 (c) „Responsibilities of Sponsors and Investigators: Selecting Investigators and monitors“ verankert und vom Prüfer zu unterzeichnen, wenn eine klinische Prüfung als sogenannte IND-Studie (Investigational New Drug Study) durchgeführt werden soll.

Unter Punkt 9 „Commitments“ des Formblattes willigt der Prüfer mit seiner Unterschrift u. a. ein, folgende Vorgaben einzuhalten:

- Title 21 CFR Part 50 (obtaining informed consent)
- Title 21 CFR Part 56 (ensuring that an IRB that complies with the requirements of 21 CFR Part 56 will be responsible for review and approval)
- Title 21 Part 312 (compliance with all other requirements regarding the obligations of clinical investigators and all other pertinent requirements)
- Title 21 CFR 312.62 (maintaining adequate and accurate records, making these records available for inspections in accordance with 21 CFR 312.68)
- Title 21 CFR 312.64 (reporting of adverse experiences that occur in the course of the investigation)

Bei den genannten Vorschriften handelt es sich um US-amerikanische Vorschriften, die in der EU keine Gültigkeit haben.

Nach Title 21 CFR 312.120 ist es einem Sponsor auch möglich, Prüfzentren, die außerhalb des Geltungsbereiches der Investigational New Drug (IND) Regulations liegen, an der Durchführung der klinischen Prüfung als sogenannte Non-IND-Sites zu beteiligen. Die US-amerikanischen Anforderungen an die Durchführung klinischer Prüfungen werden demnach auch erfüllt, wenn die klinische Prüfung im Einklang mit internationalen Ethik- und Qualitätsstandards, die in EU-Regularien verbindlich umgesetzt sind, durchgeführt wird. In diesem Fall ist das Unterzeichnen des FDA-Formblattes 1572 entbehrlich.

Es stellt sich nun die Frage, wie beim Auffinden eines unterschriebenen FDA-Formblattes 1572 zu verfahren ist bzw. wie bei entsprechenden Anfragen zur Zulässigkeit reagiert werden kann.

Votum V05005	Umgang mit dem US FDA Formblatt 1572 in Deutschland	Seite 3 von 3
Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten		

3 Ergebnis

Die Unterzeichnung des Formblattes FDA 1572 durch den Prüfer ist aus Sicht der EFG 05 unzulässig, da dem Sponsor Zusicherungen bzgl. der Studiendurchführung gemäß der US-amerikanischen Rechtsvorgaben gegeben werden, die bezüglich verschiedener Punkte der Einhaltung des für den Prüfer geltenden nationalen bzw. EU-Rechts entgegenstehen.

Aus diesem Grunde sollten Sponsoren deutsche Prüfzentren vorzugsweise als Non-IND-Sites an einer klinischen Prüfung beteiligen.

Hat sich der Sponsor dennoch dafür entschieden, Prüfzentren in Deutschland als IND-Sites an der klinischen Prüfung zu beteiligen, so ist in den Prüferverträgen deutlich herauszustellen, dass EU- bzw. nationales Recht grundsätzlich Vorrang vor US-amerikanischem Recht hat.

In diesem Fall wird vom Sponsor erwartet, eine vergleichende Analyse zur Feststellung von Diskrepanzen zwischen den Rechtsvorgaben in Deutschland/Europa bzw. den USA durchzuführen und darzulegen, wie die Einhaltung der vorrangig geltenden EU- bzw. nationalen Rechtsvorschriften sichergestellt wird. Sofern die FDA auf Antrag des Sponsors eine Ausnahmeregelung (Waiver) gewährt, ist zu prüfen, ob sich diese auf sämtliche Anforderungen des CFR erstreckt, die nicht mit den deutschen/europäischen Anforderungen übereinstimmen, wie z. B. IRB-Anforderungen (Institutional Review Board), Meldung von Sicherheitsdaten, Datenschutzerfordernungen, Archivierungsfristen etc.

Die Prüfzentren sind durch den Sponsor über die Anforderungen des CFR aufzuklären, insbesondere über diejenigen, die den deutschen/europäischen gesetzlichen Anforderungen entgegenstehen oder diese ergänzen.

Die vergleichende Analyse des Sponsors und die ggf. von der FDA gewährte Ausnahmeregelung (Waiver), sind dauerhaft mit dem FDA-Formblatt 1572 zu verbinden und ebenso wie die Dokumentation über die Aufklärung durch den Sponsor im Trial Master File und Prüfarztordner abzulegen. Die Unterlagen sind Inspektorinnen/Inspektoren auf Verlangen vorzulegen.

Das Auffinden eines unterzeichneten FDA-Formblattes 1572 ohne die zuvor beschriebenen Dokumente stellt einen schwerwiegenden Mangel dar, der vom Sponsor zu verantworten ist. Die Einstufung des vom Prüfer zu verantwortenden Mangels sollte unter Abwägung der während der Inspektion angetroffenen Umstände erfolgen.

4 Literaturhinweis

<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM214282.pdf>

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=312.120>