

Multizentrische Studien: Konzept gemäss Humanforschungsgesetz (HFG)

Wichtiges in Kürze

- Leitethikkommission (LeitEK) wie auch beteiligte Ethikkommissionen (EK) müssen ihren Sitz in der Schweiz haben. Die koordinierende Prüfperson (KlinV)/die koordinierende Projektleitung (HFV) hat ihren Prüfort im Zuständigkeitsbereich der LeitEK.
- Der Gesuchsteller kann entweder die koordinierende Prüfperson /die Projektleitung, der Sponsor oder die vom Sponsor beauftragte CRO sein. Für die Ethikkommissionen (EKs) ist der Gesuchsteller Korrespondenzperson.
- Die Einreichung eines Forschungsprojekts erfolgt ausschliesslich elektronisch über das BASEC-Portal (Business Administration System for Ethics Committees-Portal, <https://submissions.swissethics.ch/en/>).
- Bei jeder Korrespondenz sind Titel und BASEC-Nummer zu erwähnen.
- Zentren, die erst nach der initialen Bewilligung beantragt werden, werden von der LeitEK als substantielle Amendments behandelt.
- Es sind die aktuellen Templates der swissethics zu verwenden (www.swissethics.ch).
- Mit jeder Einreichung ist das elektronische BASEC-Einreichformular (sog. „Research Application Form“) vollständig auszufüllen. Für Nachreichungen (oder Amendments) gibt es Formulare, die nur wenige zusätzliche Informationen benötigen. Alle aufgelisteten und elektronisch hochzuladenden Dokumente müssen mit Datum und Versions-Nr. aufgeführt sein.
- Der Gesuchsteller hat zu gewährleisten, dass die Übersetzungen von Dokumenten in andere Sprachen inhaltlich den zuletzt bewilligten Unterlagen entsprechen.

1. Ziel

Multizentrische Studien, die nach einheitlichem Prüfplan in mehreren Kantonen resp. Prüfzentren stattfinden, sollen nicht von jeder EK vollumfänglich begutachtet werden. Gemäss HFG Art 47 Abs. 2-4 prüft nur die LeitEK das Gesuch vollumfänglich, während die beteiligten EKs nur die lokalen fachlichen und betrieblichen Voraussetzungen prüfen.

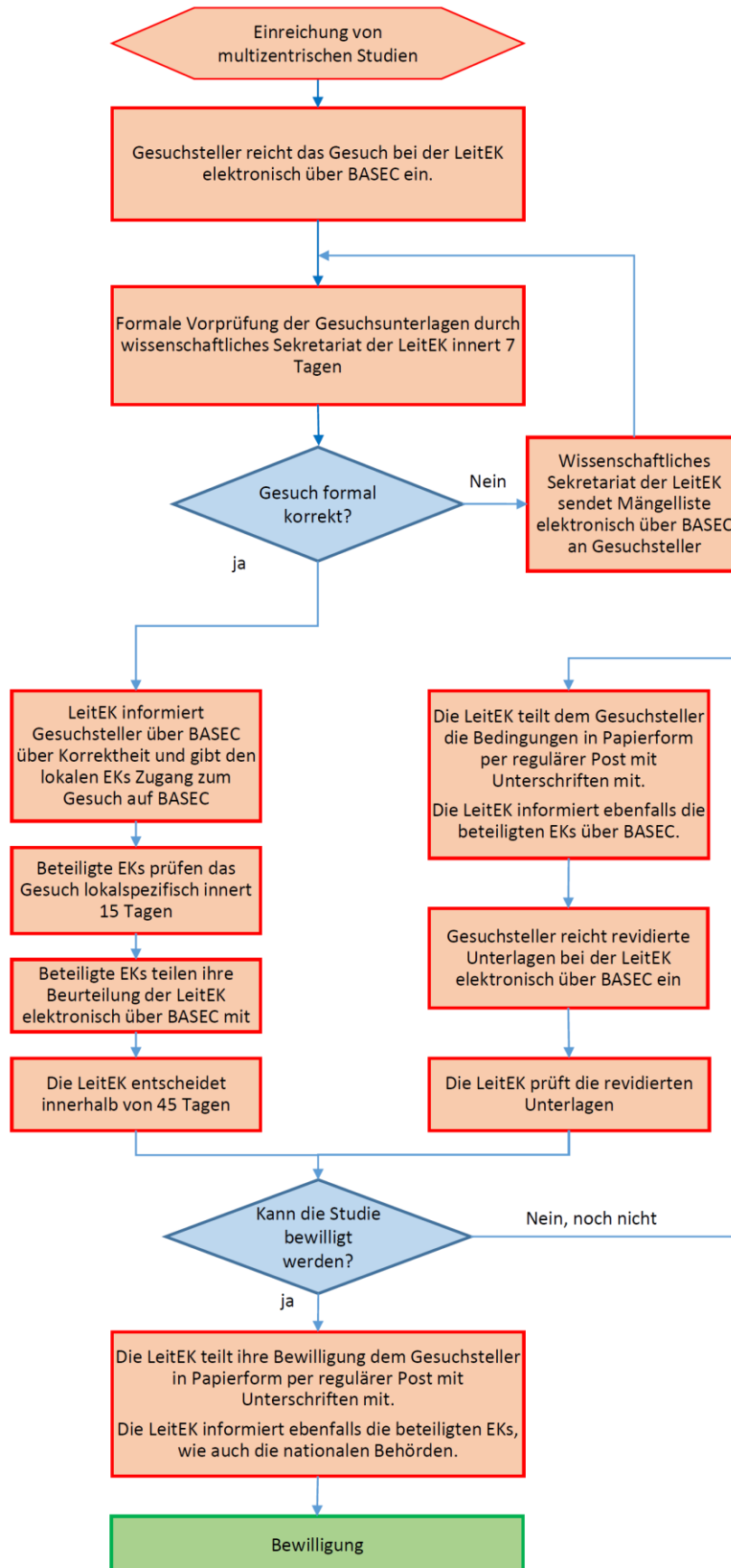
Das vorliegende Konzept soll den detaillierten Ablauf und Besonderheiten, die nicht in den Regularien ausgeführt sind beschreiben. Es ist für alle betroffenen Parteien verbindlich.

2. Definitionen

Allgemeine Bemerkung: Der Begriff ‚Prüfperson‘ (KlinV) gilt im Folgenden auch stellvertretend für den Begriff ‚Projektleitung‘ (HFV).

- 2.1 Multizentrische Studie: Forschungsprojekt, welches nach einheitlichem Plan, aber in verschiedenen Kantonen durchgeführt wird.
Cave: Internationale, multizentrische Forschungsprojekte, die in der Schweiz lediglich an einem Zentrum durchgeführt werden, werden wie monozentrische Studien, behandelt, d.h. NICHT nach diesem Konzept.
- 2.2 Koordinierende Prüfperson: Diejenige Person, die in der Schweiz für die Koordination der für die einzelnen Durchführungsorte zuständigen Prüfpersonen verantwortlich ist.
- 2.3 Sponsor: Person oder Institution mit Sitz oder Vertretung in der Schweiz, die für die Veranlassung eines klinischen Versuchs, namentlich für dessen Einleitung, Management und Finanzierung in der Schweiz die Verantwortung übernimmt (nicht nur Briefkastenfunktion).
- 2.4 Gesuchsteller: Dies kann die koordinierende Prüfperson, der Sponsor oder die vom Sponsor beauftragte Institution (CRO) sein. Im elektronischen BASEC-Einreifeformular muss der Gesuchsteller angegeben werden. Die Korrespondenzperson für die EKs ist der Gesuchsteller in der Schweiz.
- 2.5 Die Leitethikkommission (LeitEK) ist am Ort der koordinierenden Prüfperson in der Schweiz zuständig. Sie ist zuständig für die Bewilligung des multizentrischen Forschungsprojektes in der Schweiz und die Weiterleitung ihrer Entscheide an den Gesuchsteller. Sie sendet ihre Bewilligung auch an Swissmedic/das BAG, falls es sich um ein Forschungsprojekt handelt, welches auch von Swissmedic/BAG bewilligt werden muss und/oder inspiziert werden kann.
- 2.6 Beteiligte Ethikkommissionen sind alle anderen an der Studie beteiligten schweizerischen EKs. Sie bewerten, ob die betrieblichen und fachlichen Voraussetzungen in ihren Prüfzentren erfüllt sind. Sie senden ihre Bewertung zusammen mit der Auflistung der geprüften Dokumente der LeitEK zu. Sie werden auch lokale EKs genannt.
- 2.7 Lokalspezifische Dokumente sind diejenigen, die an das jeweilige lokale Prüfzentrum angepasst werden, z.B. Teilnehmerinformation mit Kontaktadresse, Einverständniserklärung mit Adresse, Verträge, CV mit GCP-Nachweis/ bzw. berufliche Qualifikation der beteiligten Prüfperson, Mitarbeiterliste (fakultativ), lokale Inse-
rate, ev. Versicherungen, etc., oder Dokumente, die nur für das jeweilige Prüfzentrum notwendig sind.
Das BASEC-Einreifeformular und die Synopsis hingegen sind keine lokalspezifische Dokumente, d.h. das BASEC-Einreifeformular und die Synopsis für die LeitEK gelten auch für alle beteiligten EKs.
- 2.8 ‚Die Unterlagen sind formal korrekt‘ bedeutet, dass das Gesuch nach Vorprüfung für die LeitEK traktandierbar ist. Dies bedeutet, dass die notwendigen Unterlagen gemäss des entsprechenden BASEC-Einreifeformular vollständig sind und gemäss Templates vorliegen.
- 2.9 Die genannten Fristen beziehen sich auf Kalendertage (nicht Arbeitstage).

Verfahren zur Einreichung von multizentrischen Studien



3. Voraussetzungen für die Teilnahme

- 3.1 Die Teilnahme am multizentrischen Konzept ist verbindlich und gilt für die ganze Schweiz.
Das Konzept kommt zur Geltung, wenn die Studie im BASEC-Einreichformular als multizentrisch bezeichnet wird und nebst LeitEK mindestens eine beteiligte Ethikkommission bezeichnet wird.
- 3.2 Die beteiligten Parteien müssen ihre Aufgaben kennen und gemäss aktuellen Gesetzen und Regularien (z.B. ICH-GCP, ISO-EN 14155, Humanforschungsgesetz (HFG) arbeiten.
- 3.3 Es sind die von der swissethics publizierten Templates zu verwenden (keine lokalen Sonderlösungen).
- 3.4 **Korrespondenzweg:**
Der Gesuchsteller ist für die Einreichung der Gesuchsunterlagen über das BASEC-Einreichformular verantwortlich.

Die LeitEK teilt ihren Entscheid dem Gesuchsteller wie auch den nationalen Behörden (Swissmedic: Klinischer Versuch A, B, C / BAG: klinischer Versuch und Forschungsprojekt mit Untersuchungen mit offenen und geschlossenen Strahlquellen Kategorie B).

Die beteiligten EKs teilen ihre Bewertungen ausschliesslich durch das BASEC-Portal der LeitEK mit.

- 3.5 **Korrespondenzart:**
Gesuchsteller: Für die Eingabe von Gesuchen ist www.swissethics.ch wie auch das BASEC-Portal <https://submissions.swissethics.ch/en/> zu konsultieren.

Beteiligte EK: Die Korrespondenz von den beteiligten EKs an die LeitEK erfolgt ausschliesslich über BASEC.

LeitEK: Sämtliche Entscheide der LeitEK an den Gesuchsteller werden digital über BASEC kommuniziert. Den Entscheid der Verfügung (mit oder ohne Bedingungen) erhält der Gesuchsteller zusätzlich signiert in Papierform per regulärer Post. Die LeitEK kommuniziert mit den beteiligten EKs nur über BASEC. Die Informationen an Swissmedic/ das BAG gehen elektronisch oder in Kopie in Papierform.

4. Konzept:

- 4.1 Der Gesuchsteller reicht das Forschungsprojekt elektronisch über das BASEC-Portal ein. Die Unterlagen für die lokalen Prüfzentren sind gleichzeitig hochzuladen (oder dann als substanzielles Amendment nach Entscheid einzureichen). Bei Forschungsprojekten, welche eine Stellungnahme von Swissmedic/ dem BAG erfordern, kann der Gesuchsteller die Unterlagen parallel bei Swissmedic/ dem BAG einreichen.

- 4.2 Die LeitEK prüft innerhalb von 7 Tagen, ob die Unterlagen formal korrekt sind und informiert den Gesuchsteller via BASEC über allfällige Mängel. Dieser reicht die verlangten Unterlagen der LeitEK über BASEC elektronisch nach, sodass die Unterlagen komplett und formal korrekt sind (Anmerkung: die Vereinbarung zwischen Sponsor/beauftragte Institution und Prüfer kann als „draft“ eingereicht werden, d.h. der Vertrag muss nicht zu dieser Zeitpunkt von allen Parteien signiert sein).
- 4.3 Die LeitEK gibt den beteiligten EKs Zugang zum Gesuch auf BASEC.
- 4.4 Die beteiligten EKs prüfen die lokalen betrieblichen und fachlichen Voraussetzungen innerhalb von 15 Tagen und teilen der LeitEK ihre Bewertung mit.
- 4.5 Die LeitEK entscheidet innerhalb von 45 Tagen nach Erhalt der formal korrekten Unterlagen im entsprechenden Verfahren gemäss OV-HFG, Art. 5-7 und teilt den Entscheid dem Gesuchsteller und den beteiligten EKs mit. Sofern das Gesuch bereits bewilligt wird und auch Swissmedic/das BAG involviert sind, ist die Bewilligung auch diesen Behörden mitzuteilen.
- 4.6 Falls der Entscheid Bedingungen beinhaltet, reicht der Gesuchsteller die revidierten/neuen Unterlagen der LeitEK und den beteiligten EKs (sofern betroffen) elektronisch über BASEC zur erneuten Prüfung ein.
- 4.7 Die LeitEK und die beteiligten EKs (sofern betroffen) bewerten die revidierten/neuen Unterlagen. Die beteiligten EKs teilen ihre Bewertungen so schnell wie möglich der LeitEK mit. Die LeitEK prüft ihre revidierten Dokumente ebenfalls so schnell wie möglich. Sie sendet die erteilte Bewilligung mit der Liste der beteiligten, bewilligten Prüfzentren sowohl dem Gesuchsteller wie auch den andern beteiligten Parteien (inkl. Swissmedic/ dem BAG, sofern involviert) zu. Falls die Bewertung einer beteiligten EK nicht in der vorgegebenen Frist* erfolgen kann, erteilt die LeitEK die Bewilligung unter Ausschluss des betroffenen Prüfzentrums.
* Die Frist für den Entscheid beträgt unter Berücksichtigung des clock-stop Systems 45 Tage.
- 4.8 Der Gesuchsteller macht allen Prüfzentren und dem Sponsor (sofern nicht identisch mit dem Gesuchsteller) die bewilligten Unterlagen verfügbar. Er hat zu gewährleisten, dass die lokalen, bewilligten Prüfzentren die von der LeitEK zuletzt bewilligten Dokumente verwenden.

5. Besonderheiten:

5.1 Beteiligte Prüfzentren sind noch nicht definitiv festgelegt

Wenn die beteiligte Prüfzentren noch nicht definitiv festgelegt sind, wird die Studie im BASEC-Einreichformular zunächst als monozentrisch bezeichnet. Die weiteren Prüfzentren sind dann später der LeitEK (formal einziges eingereichtes Zentrum) in Form eines (oder mehrerer) substanziellen Amendments einzureichen (KlinV, Art 29; HFV, Art. 18).

5.2 Beteiligte EK ist mit dem Entscheid der LeitEK nicht einverstanden

Die beteiligte EK überprüft gemäss Art. 47 Abs. 3 HFG nur die fachlichen und betrieblichen Voraussetzungen der Prüfzentren in ihrem Zuständigkeitsbereich. Die diesbezügliche Stellungnahme ist für die LeitEK verbindlich.

Die lokale EK kann auch zu anderen Aspekten des Gesuchs zuhanden der LeitEK Stellung nehmen. Es bleibt der LeitEK freigestellt, ob sie solche Bewertungen berücksichtigen will. Ebenso ist es an der LeitEK zu entscheiden, welche Mängel als Bedingungen, als Auflagen oder als Bemerkungen zu behandeln sind.

5.3 Verschiedene Sprachregionen involviert

Bei Studien, die in verschiedenen Sprachregionen durchgeführt werden, ist der Übersetzung besondere Beachtung zu schenken. Die Bewertung der Lesbarkeit der lokalen Sprache ist Sache der beteiligten EK. Es ist aber nicht Aufgabe der beteiligten EK, den Inhalt zu bewerten.

Bemängelt die beteiligte EK bei der Ersteinreichung die Übersetzung, fliesst dies in den Entscheid der LeitEK ein. Die beteiligte EK erhält dann die revidierten Dokumente nochmals zur Bewertung. Ist aus ihrer Sicht die neue Version immer noch nicht akzeptabel, wird dieses Prüfzentrum von der Bewilligung solange ausgeschlossen, bis die Dokumente die geforderten Bedingungen erfüllen.

5.4 Vorgehen für Gesuche, die vor 2014 von einer EK oder von mehreren EKs gemäss swissethics-Konzept bewilligt wurden und jetzt neue Prüfzentren hinzukommen

Neue Zentren ausserhalb des Zuständigkeitsbereiches der bisher beteiligten EKs: Das Verfahren richtet sich nach aktuellem Konzept via BASEC. Gibt es diese LeitEK nicht mehr, d.h. hat sie sich einer Kooperation von EKs angeschlossen, so wird diese Kooperation von EKs zur LeitEK.

Neue Zentren innerhalb des Zuständigkeitsbereiches der bisher beteiligten EKs: Das Verfahren richtet sich nach aktuellem Konzept via BASEC.

5.5 Vorgehen für multizentrische Studien, die vor 2014 nicht nach swissethics-Konzept, sondern parallel, d.h. unabhängig eingereicht wurden, und jetzt neue Prüfzentren und/oder Amendments hinzukommen

Gesuche, die vor 2014 verschiedenen EKs unabhängig eingereicht und nicht im multizentrischen Verfahren gemäss swissethics-Konzept behandelt wurden, werden weiterhin wie unabhängige Gesuche behandelt, da sich die Unterlagen inhaltlich wie formal unterscheiden können.

Hat eine EK vormalig eine multizentrische Studie im präsidialen oder vereinfachten Verfahren bewilligt und sich dabei dem Entscheid der erstbegutachtenden EK angeschlossen, kann sie dieses Verfahren für weitere Nachreichungen (Amendments) gemäss neuem Konzept in Anspruch nehmen. Voraussetzung ist, dass die beteiligte EK die gleichen Dokumente bewilligt hat, und die erstbegutachtende EK über Ihren neuen Status als LeitEK informiert wird und einverstanden ist. Der Entscheid liegt bei der LeitEK.

Wichtig: Die erstbegutachtende EK muss in jeder Korrespondenz informiert werden und selbst informieren, für welche beteiligte Ethikkommission sie LeitEK-Funktion hat.

5.6 Gesuche, die mit einer Arbeitsteilung an den verschiedenen Prüfzentren verbunden sind

Gesuche mit einem einheitlichen Prüfplan, aber einer Aufgabenteilung der Prüfzentren, werden nach aktuellem Konzept durchgeführt. Wird z.B. eine Biobank an einem beteiligten Prüfzentrum angelegt, welches nicht identisch ist mit dem Ort der koordinierenden Prüfperson, überprüft die beteiligte EK die betrieblichen und fachlichen Voraussetzungen für die Biobank und die LeitEK beurteilt das Gesuch als Ganzes.

5.7 Studien, die von einem Prüfzentrum ausgehen und schweizweit durchgeführt werden (z.B. Umfragen per Internet, Fragebogenversand, telefonische Interviews)

Diese Projekte werden nicht als multizentrische Studien behandelt. Das Gesuch muss dort der EK eingereicht werden, wo das Prüfzentrum ist, d.h. die Studie geplant, koordiniert wird und die Datenforschung stattfindet.

5.8 Studien, die von einem Prüfzentrum ausgehen und schweizweit durchgeführt werden und Forschungsaktivitäten an verschiedenen Orten beinhalten (z.B. Untersuchungen beim Hausarzt/regionalen Spitälern, Entnahme /Versand von Blut- Urin oder Speichelproben durch den Patienten oder durch eine Fachperson eines Prüfzentrums)

Diese Projekte werden als monozentrische Gesuche oder als multizentrische Gesuche gemäss HFG behandelt, je nach Beteiligungsumfang der lokalen Prüfzentren und möglichen Risiken, die im Rahmen der Studie an den verschiedenen Prüfzentren auftreten können. Es wird eine vorgängige Abklärung bei der LeitEK empfohlen. Im Falle eines monozentrischen Bewilligungsverfahrens wird dem Gesuchsteller empfohlen, die betroffenen EKs über die Studie zu informieren und ihnen auf Wunsch zusätzliche Unterlagen zu Informationszwecken zukommen zu lassen. Sollte eine EK mit dem Vorgehen nicht einverstanden sein, kann sie mit der LeitEK Kontakt aufnehmen. Die LeitEK schickt den Bewilligungsbrief allen EKs zur Kenntnisnahme zu, in deren Zuständigkeitsbereich das Forschungsprojekt stattfindet.

6. Verfahren für multizentrische Studien **NACH** deren Genehmigung

6.1 Generell

Generell gelten dieselben Regeln wie für die Ersteinreichung. Die LeitEK übernimmt die Verantwortung für sämtliche studienrelevanten Angelegenheiten und fällt die Entscheidung. Die beteiligten EKs bewerten ausschliesslich lokalspezifische Ereignisse und Dokumentinhalte.

6.2 Amendments (inklusive neue Prüfzentren)

Kommen nach Bewilligung des Gesuches zusätzliche Prüfzentren oder Amendments mit geänderten oder neuen, lokalspezifischen Aspekten hinzu, so kommt oben stehendes Konzept zur Geltung. Dabei sind folgende Besonderheiten zu beachten:

Neue Prüfzentren:

Neue Prüfzentren werden als substantielle Amendments im präsidialen Verfahren behandelt. Der Gesuchsteller reicht der LeitEK über eine reduzierte BASEC-Einreichformular die erforderlichen Dokumente ein und lädt über BASEC die lokalspezifischen Dokumente für die beteiligte EK hoch. Die beteiligten EKs teilen der LeitEK innerhalb 15 Tagen ihre Bewertung mit. Die LeitEK kommuniziert den Entscheid innerhalb von 30 Tagen dem Gesuchsteller

Substanzielle (wesentliche) Amendments:

Von Gesuchen, die via BASEC eingereicht wurden: Das Vorgehen ist analog zu einer Neueinreichung.

Von Gesuchen, die vor BASEC-Einführung eingereicht wurden: Die Einreichung erfolgt über das BASEC Portal mit einem reduzierten Einreichformular (unter der Annahme, dass es keine lokalspezifischen Bedingungen zu prüfen gibt).

Gibt es keine lokalen Bedingungen zu prüfen, entscheidet die LeitEK innert 30 Tagen. Sie informiert die beteiligten EKs ebenfalls mit der Bemerkung, dass das Amendment keine lokalspezifischen Änderungen beinhaltet.

Bei den Amendments ist zu beachten, dass wesentliche Änderungen für die EKs anders definiert sind (KlinV, Art. 29, HFV, Art. 18) als für die nationalen Behörden (Swissmedic, BAG; z.B. KlinV, Art. 34), da sie für unterschiedliche Aspekte zuständig sind.

Meldepflichtige nichtsubstanzielle Amendments sind der LeitEK 1x pro Jahr zur Kenntnisnahme z.B. mit dem Annual Safety Report (bei Klinischen Versuchen) über das BASEC-Portal einzureichen.

6.3 Safety Reporting Prozedere

Das Meldeverfahren an die EKs ist auf www.swissethics.ch beschrieben. Für multizentrische Studien gilt folgendes (KlinV, Art. 40-43, 63; HVF, Art: HVF, Art. 21):

Die lokale Prüfperson meldet das lokal eingetretene, schwerwiegende unerwünschte Ereignis innerhalb der vorgegebenen Frist dem Sponsor weiter. Sofern dieses Ereignis meldepflichtig ist, übernimmt der Gesuchsteller die Meldepflicht gegenüber der LeitEK und der zuständigen beteiligten EK über das BASEC-Portal. Ein Begleitbrief ist in diesem Zusammenhang nicht erforderlich.

Bei nicht-klinischen Versuchen gemäss HFV, Art. 21 muss das Forschungsprojekt beim Auftreten eines SAE (relationship to project not excluded) schweizweit temporär gestoppt werden. Die beteiligte EK prüft aufgrund dieses Ereignisses, ob die betrieblichen und fachlichen Voraussetzungen noch gegeben sind, ob diesbezüglich Massnahmen als erforderlich erachtet werden. Sie teilt dies der LeitEK mit. Die LeitEK entscheidet innerhalb von 30 Tagen über den Fortgang der Studie resp. ob Massnahmen im Interesse aller Prüfzentren oder nur für das lokale Prüfzentrum erforderlich sind. Handelt es sich um eine lokalspezifische Problematik, so kann die Studie für die anderen Prüfzentren wieder freigegeben werden (Teilentscheid). Jährliche Sicherheitsberichte (Annual Safety Reports) und die Investigator Brochure werden nur bei klinischen Versuchen verlangt. Sie sind vom Gesuchsteller über das BASEC Portal hochzuladen. Die früher einzureichenden sog. „Zwischenberichte“ benötigen die EKs nicht mehr.

6.4 Studienabbruch, –unterbruch und Studienende

Das Prozedere ist auf www.swissethics.ch beschrieben (s. auch KlinV, Art. 38; HFV, Art. 22, 36, 40, 43). Der Gesuchsteller gibt die Information über Studienabbruch, –unterbruch und Studienende ebenfalls über das BASEC-Portal weiter.

swissethics, April 2014