

GOOD CLINICAL PRACTICE (GCP)- BASISKURS FÜR INVESTIGATOR

- Skript -



Inhaltsverzeichnis

THEMENBEREICH 1: Regulatorische Grundlagen für die Humanforschung	1
Forschung & Entwicklung	2
Begriffe	2
Arten biomedizinischer Forschung	3
Entwicklung von Arzneimitteln	4
Phasen der Arzneimittel-Entwicklung	4
Prä- / nicht-klinische Entwicklungsphase	5
Klinische Entwicklungsphase	7
Entwicklungsphase nach Marktzulassung	9
Exkurs: Aufwand & Kosten der Arzneimittel-Entwicklung	10
Entwicklung von Medizinprodukten	12
Phasen der Medizinprodukte-Entwicklung	13
Prä-/ nicht-klinische Entwicklungsphase (Prä-klinische Bewertung)	15
Klinische Entwicklungsphase (Klinische Bewertung)	18
Entwicklungsphase nach Konformitätsbewertung/ CE-Markierung	21
Aufwand & Kosten der Medizinprodukte-Entwicklung	22
Entwicklung und Etablierung anderer gesundheitsbezogener Interventionen	22
Behandlungs-Empfehlungen / Behandlungs-Leitlinien	23
Aufwand & Kosten der Leitlinien-Entwicklung	25
Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz	29
Stufen der Schweizer Rechtsordnung	29
Rechtsdokumente für die Humanforschung in der Schweiz	30
Stufe «Verfassung»	30
Stufe «Gesetz»	30
HMG	30
HFG	31
Exkurs: Begriffe der De-Identifizierung von Daten / Proben	32
Stufe «Verordnung»	34
KlinV («Klinischer Versuch»)	35
HFV («Nicht-klinischer Versuch»)	36
OV-HFG	36
Ebene «Weisung / Wegleitung»	37
Forschungsethik und Richtlinien für die Humanforschung	40
Forschungsethik in der biomedizinischen Humanforschung	40
Forschungsethische Grundprinzipien in der Schweizer Humanforschungsgesetzgebung	40
Wissenschaftliche Anforderungen und Richtlinien für die Durchführungspraxis	42
«Gute Praxis»-Richtlinien für die Humanforschung	43

Richtlinien für klinische Versuche	43
Richtlinien für nicht-klinische Versuche	51
Weitere Richtlinien	53
Entwicklung von Forschungsethik und Good Clinical Practice (GCP)	55
Regulierung der Humanforschung/ Klinischen Forschung	55
Historische Entwicklung von Forschungsethik und GCP-Richtlinien / Richtlinien-Korrelaten	55
Bereich Arzneimittel und andere gesundheitsbezogene Interventionen	55
GCP in der Schweiz	65
Bereich Medizinprodukte	66
GCP-Richtlinien-Korrelate in der Schweiz	71
Datenschutz & Datensicherheit	76
Relevante Gesetze und Verordnungen	76
Bedeutung des Datenschutzes in der Humanforschung	76
Voraussetzungen / Bedingungen für die Bearbeitung oder Bekanntgabe von Personendaten	78
Besondere Massnahmen / Werkzeuge für die Bearbeitung von gesundheitsbezogenen Personendaten in der Humanforschung	79
Ausfuhr gesundheitsbezogener Personendaten ins Ausland	80
Datenschutz und Datensicherheit am USZ	81
THEMENBEREICH 2: Ablauf & Akteure eines Humanforschungsversuchs	85
Ablauf eines Humanforschungsversuchs	86
Phasen / Abschnitte	86
Konzept-Phase	87
Planungs-Phase	87
Setup-Phase	87
Durchführungs-Phase	88
Abschluss-Phase	88
Akteure eines Humanforschungsversuches	90
Akteursgruppen	90
Essentielle Akteure – primär / direkt involviert	91
Sponsor	91
Prüfperson/ Investigator / Projektleitung	91
Prüf-/ Studien-/ Projektteam	91
Versuchsteilnehmender	92
Ethikkommission	92
Potentielle Akteure – primär / direkt involviert	92
(Bio)StatistikerIn	92
Behörde	92
MonitorIn	93
DatenmanagerIn	93

PatientInnen- / Öffentlichkeits-VertreterIn	93
Mögliche Akteure – sekundär / indirekt involviert.....	94
Clinical Research Organisation/ Contract Research Organisation (CRO)	94
Drittparteien	94
Data Monitoring Committee (DMC)	94
AuditorIn.....	94
InspektorIn	95
Medical Writer	95
Verantwortlichkeiten Investigator & Sponsor	97
Prüfperson / PI / Projektleitung	97
Qualifikation der Prüfperson / des PI / der Projektleitung	97
Verantwortlichkeiten der Prüfperson/ des PI / der Projektleitung	97
Sponsor	99
Qualifikation des Sponsors.....	99
Verantwortlichkeiten des Sponsors.....	99
Verantwortlichkeiten Ethikkommission & Behörden	103
Rolle und Verantwortlichkeiten der «Ethikkommission für die Forschung am Menschen»	103
Rolle und Verantwortlichkeiten autorisierter Behörden im Bereich der Humanforschung.....	106
Schweizer Heilmittelinstitut «Swissmedic»	106
Bundesamt für Gesundheit (BAG)	107
Bundesamt für Umwelt (BAFU).....	107
Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit (EFBS).....	107
THEMENBEREICH 3: Konzept-Phase	110
Forschungsfrage	111
Transfer der Forschungsidee in eine wissenschaftliche Fragestellung	111
PICO-Modell.....	111
Hypothesengenerierung	112
Patient and Public Involvement	114
Begriff, Zweck, Beispiele.....	114
Voraussetzung für öffentliche Förderung.....	115
Versuchsanordnung	117
Aussage-/ Beweiskraft wissenschaftlicher Untersuchungen – Evidenzklassen	117
Laboratory Research/ Animal Studies (Grundlagenforschung)	117
Expertenberichte	117
Fallstudien/ Fallreportagen.....	118
Korrelationsstudien.....	118
Kohortenstudien	118
Randomisiert-kontrollierte klinische Studien/ Randomised Control Trial (RCT)	118
Systematische Reviews / Meta-Analysen	118

Elemente der Methodik / des Designs	119
Versuchspersonenpopulation.....	119
Intervention / Beobachtung	120
Interventionsstudien.....	120
Beobachtungsstudien	123
Kontrollen/ controls / Vergleichs-Interventionen.....	126
Nichtbehandlung	126
Alternativbehandlung	127
Äussere / historische Kontrolle	127
Parallelgruppen-Design	128
Prä-Post-/ Vorher-Nachher-Design.....	128
Cross-over-Design	128
Adaptives Design	129
Endpunkte/ outcomes/ objectives	130
Primärer Endpunkt	130
Sekundärer Endpunkt	130
Statistische Planung	133
Fallzahl/ Stichprobengrösse.....	133
Art des statistischen Tests	134
Signifikanzniveau α	135
Power p	135
Effektgrösse/ -stärke (Ausmass des erwarteten Unterschiedes).....	136
Varianz σ^2	136
Finanzierung	139
Verantwortlichkeit.....	139
Quellen	139
Machbarkeitsanalyse.....	141
Zeitpunkt und Faktoren für eine Machbarkeitsanalyse	141
THEMENBEREICH 4: Planungs-Phase	144
Kategorisierung	145
Kategorisierungskriterien	145
Vorgehen bei der Kategorisierung	145
1. Schritt: Unterscheidung klinischer versus nicht-klinischer Versuch	145
2. Schritt: Unterscheidung KlinV versus KlinV-Mep.....	146
3. Schritt: Zuteilung der Risikokategorie	146
Risikokategorisierung klinischer Versuche.....	146
Risikokategorisierung klinischer Versuche nach KlinV	147
Risikokategorisierung klinischer Versuche nach KlinV-Mep	149
Risikokategorisierung nicht-klinischer Versuche.....	151

Risikokategorisierung nicht-klinischer Versuche nach HFV, Kapitel 2	152
Konsequenzen der (Risiko)Kategorisierung	153
Exkurs: Humanforschungsversuche in der Schweiz nach Versuchsart und Risikokategorie	155
Studiendokumente	157
Relevanz	157
Prüfplan/ Studienprotokoll	157
Investigator`s Brochure (IB)	163
Prüfbogen/ Case Report Form (CRF)	165
Studien-/ Patienteninformation (PatInfo) mit Einwilligungserklärung/ Informed Consent Form (ICF)	167
Studien-/ Patienteninformation (PatInfo)	167
Einverständniserklärung/ Informed Consent Form (ICF)	170
Rekrutierungsunterstützendes Informations- / Werbematerial	170
Bewilligungsverfahren	175
Bewilligungspflicht	175
Allgemeines Einreichungsprozedere (mit Ausnahme klinischer Versuche mit Medizinprodukten oder In-vitro-Diagnostika)	176
Einreichungsprozedere bei multizentrischen Versuchen	178
Einreichungsprozedere für klinische Versuche mit Medizinprodukten oder IvD	179
Einreichungsprozedere bei multizentrischen Prüfungen / Studien	180
Gesuchseinreichung bei der Ethikkommission	181
Exkurs: Mängel an Gesuchen bei der Einreichung	184
Gesuchseinreichung bei der Swissmedic	184
Einreichung von Forschungsgesuchen für klinische Versuche mit Arzneimitteln und Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs)	185
Einreichung von Forschungsgesuchen für klinische Prüfungen mit Medizinprodukten oder klinische Leistungsstudien mit IvD	188
Gesuchseinreichung beim BAG	191
Einreichung von Forschungsgesuchen für klinische Versuche der Transplantation	191
Sonderfälle des Bewilligungsverfahrens und der Gesuchseinreichung	192
Bewilligungsverfahren und Gesuchseinreichung bei klinischen Versuchen mit Heilmitteln, die ionisierende Strahlung aussenden können	192
Bewilligungsverfahren und Gesuchseinreichung bei klinischen oder nicht-klinischen Versuchen inkl. Begleituntersuchungen mit ionisierender Strahlung	194
Bewilligungsverfahren und Gesuchseinreichung bei klinischen Versuchen der Gentherapie (GT) oder mit gentechnisch veränderten / pathogenen Organismen (GVO)	195
Bewilligungsverfahren und Gesuchseinreichung bei klinischen Versuchen der Transplantation embryonaler / fötaler Gewebe und Zellen	196
Ausnahmen von der Bewilligungspflicht	197
THEMENBEREICH 5: Setup-Phase	203
Registrierung	204
Registrierung klinischer Versuche	204

Registrierung – was - wann - wo - wie	204
Veröffentlichung von Studienresultaten aus klinischen Versuchen mit Medizinprodukten und IvD in einem Primärregister	206
Exkurs: Register aller von Schweizer Kantonalen Ethikkommissionen für die Forschung am Menschen bewilligten Versuche/ Registry database of all projects approved by the ecthis committees in Switzerland (RAPS)	207
Qualitätsmanagementsystem	208
QMS-Arten	208
Ziele eines QMS in der Humanforschung	209
Installation eines risikobasierten Projekt-QMS für einen Humanforschungsversuch	209
THEMENBEREICH 6: Durchführungs-Phase	211
Aufklärung & Einwilligung	212
Prozess der Aufklärung/ Information von Versuchsteilnehmenden und Einholen des Einverständnisses/ der informierten Einwilligung	212
Prozess der Aufklärung/ Information potentieller Versuchsteilnehmender bei nicht-klinischen Forschungsversuchen nach Humanforschungsverordnung (HFV) Kapitel 3 (Weiterverwendungsforschung)	214
Besonderheit «Generalkonsent»	216
Besonderheit «Stellvertretende Einwilligung/ Surrogat-Einwilligung» durch die Ethikkommission	217
Kriterien einer Versuchsteilnahme sowie Besonderheiten der Aufklärung / Information von vulnerablen Personen	218
Besonderheiten der Aufklärung und Einwilligung bei Forschungsversuchen mit Kindern und Jugendlichen	220
Besonderheiten der Aufklärung und Einwilligung bei Forschungsversuchen mit urteilsunfähigen Erwachsenen	221
Besonderheiten der Aufklärung und Einwilligung bei Forschungsversuchen in Notfallsituationen	222
Prüfprodukt-Management	227
Investigational Product und Non-investigational Product	227
Prüfprodukt-/ IP-Etikette/ -Label	228
Handhabung des Prüfproduktes/ IP (CTC)	229
Prüfprodukt-Buchführung/ IP accountability (CTC)	230
Datenmanagement	232
Forschungsdaten und Datenfluss	232
Quelldaten/ source data	233
Studiendaten	233
Arten der Generierung/ Erhebung von Studiendaten	234
Datenbank/ Datenmanagementsystem	235
Klinisches Datenmanagement und Datenintegrität	236
Datenmanagement in der Weiterverwendungsforschung	239
Weiterverwendungsforschung am USZ und Möglichkeiten der Beschaffung von gesundheitsbezogenen Personendaten	240
Probenmanagement	245

Proben und Probenfluss.....	245
Management von Proben.....	247
Probenmanagement-Plan	247
Kriterien des Probenmanagements	247
Probenmanagement in der Weiterverwendungsforschung.....	249
Weiterverwendungsforschung am USZ und Möglichkeiten der Beschaffung von Proben	250
Sicherheitsmanagement	254
Unerwünschte Ereignisse/ Adverse Events (AEs) – Definitionen und Assessment	254
Unerwünschtes Ereignis/ Adverse Event (AE).....	254
Dimensionen des Assessments	255
Schweregrad/ Seriousness.....	255
Ursache/ Zusammenhang mit Prüfprodukt/ Intervention/ Causality/ Relatedness.....	256
Expectedness/ Bekanntheit	257
Intensity/ Intensität.....	258
Erhebung und Dokumentation von sicherheitsrelevanten Ereignissen / Vorkommnissen	259
Erhebung von Ereignissen / Vorkommnissen	259
Dokumentation von Ereignissen/ Vorkommnissen	260
Studiendokumentation	263
Dokumentation in Humanforschungsversuchen	263
Dokumentationspraxis.....	263
Organisation von studienbezogenen Dokumenten – Studienordner	266
Essentielle Dokumente – Inhalt der Studienordner.....	268
Monitoring	270
Qualitätsmanagement in der Humanforschung	270
Monitoring	270
Monitoring-Plan	271
Arten Monitoring-Visiten	271
Site Qualification Visit (SQV)	272
Site Initiation Visit (SIV)	272
Routine Monitoring Visit (RMV)	272
Close Out Visit (COV).....	273
Monitoring-Bericht	274
Meldungen & Berichterstattungen	276
Situationen für eine Melde- oder Berichterstattungspflicht im Rahmen von Humanforschungsversuchen.....	276
Änderungen/ Amendments am bewilligten Forschungsversuch	277
Unverzügliche Sicherheits- und Schutzmassnahmen während der Durchführung von Humanforschungsversuchen.....	280
Unverzügliche Sicherheits- und Schutzmassnahmen während klinischer Versuche nach KlinV und nicht-klinischer Versuche nach HFV Kapitel 2.....	280

Unverzügliche Sicherheits- und Schutzmassnahmen während klinischer Versuche nach KlinV-Mep	281
Unerwünschte Ereignisse/ Adverse Events	282
Meldung von Ereignissen in Versuchen mit Arzneimitteln.....	283
Meldung von Ereignissen in Versuchen mit Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs)	284
Meldung von Ereignissen in Versuchen der Transplantation	286
Meldung von Ereignissen in Übrigen klinischen Versuchen.....	287
Meldung von Ereignissen in Medizinprodukteprüfungen und IvD-Leistungstudien.....	288
Meldung von Ereignissen in nicht-klinischen Versuchen nach HFV Kapitel 2	290
Meldungen während multizentrischer Versuche.....	291
Jährlicher Sicherheitsbericht/ Annual Safety Report.....	291
Beginn, Abschluss, Abbruch, Unterbruch und Wiederaufnahme von Humanforschungsversuchen.....	293
Meldung des Beginns von Studien nach KlinV.....	293
Meldung und Berichterstattung bei Abschluss, Abbruch, Unterbruch und Wiederaufnahme von Humanforschungsversuchen	294
Meldungen und Berichterstattung bei Versuchen mit ionisierender Strahlung	297
Meldungen bei Versuchen, in denen ionisierende Strahlung zur Anwendung kommt.....	297
Berichterstattungen bei Versuchen, in denen ionisierende Strahlung zur Anwendung kommt	298
THEMENBEREICH 7: Abschluss-Phase	304
Veröffentlichung	305
Veröffentlichung von Ergebnissen aus Humanforschungsversuchen	305
Veröffentlichung von Forschungsergebnissen gemäss dem Open Science-Prinzip	306
Archivierung	309
Archivierung in der Humanforschung.....	309
Anforderungen für die Aufbewahrung	309
Aufbewahrungsfristen.....	310
Exkurs: Aufbewahrung von Unterlagen aus multizentrische Arzneimittelstudien mit Prüfzentren/ study sites in der Europäischen Union / Europäischen Wirtschaftsraum.....	310
Aufbewahrungspflicht bei nicht-klinischen Versuchen	311

THEMENBEREICH 1: Regulatorische Grundlagen für die Humanforschung

Forschung & Entwicklung

Lernziele

Kursteilnehmende ...

- haben die Begriffe «Forschung», «Humanforschung» und verschiedenen Arten biomedizinischer Forschung rekapituliert.
- können «Heilmittel», «Arzneimittel», «Medizinprodukte» und «andere gesundheitsbezogene Interventionen» voneinander abgrenzen.
- haben einen Überblick über die wichtigsten Phasen und Meilensteine in der Entwicklung von Arzneimitteln.
- haben eine konkrete Idee von den wichtigsten Phasen und Meilensteine in der Entwicklung von Medizinprodukten (inkl. In-vitro-Diagnostika).
- kennen Besonderheiten bei der Entwicklung und Etablierung gesundheitsbezogener Interventionen jenseits der Arzneimittel und Medizinprodukte.

Begriffe

«Forschung» (FIGG gemäss SBFI, 2020; HFG Art. 3; Gabler Wirtschaftslexikon)

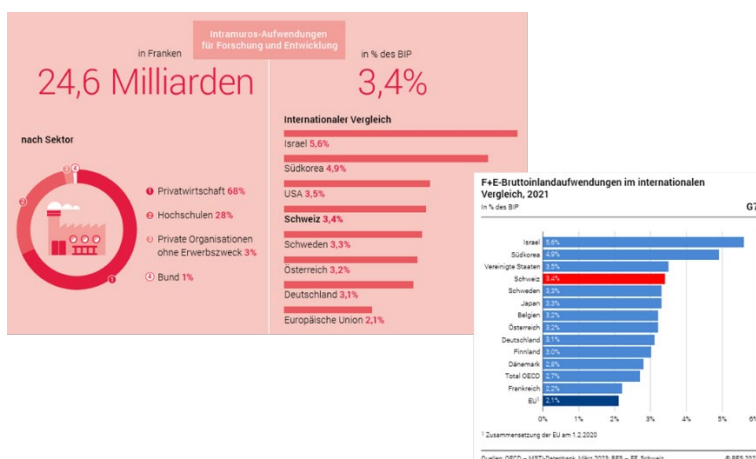
- geplante, zielgerichtete, **systematische** und **methodengeleitete** Suche nach neuen Erkenntnissen sowie deren Dokumentation und Veröffentlichung
- ist das Gegenteil zufälligen Entdeckens
- wird im akademischen als auch im industriellen Sektor betrieben
- neue Erkenntnisse können sich auf ein Produkt oder Prozesse, wie Herstellungsverfahren oder Verfahrensanwendungen, beziehen

«Entwicklung» (Gabler Wirtschaftslexikon)

- konkretisierende **Anwendung** und praktische **Umsetzung** von Forschungsergebnissen

Die Schweiz investiert jährlich 3.4% des Bruttoinlandsproduktes (BIP) in Forschung und Entwicklung (Stand 2021). Dabei stammen ~70% der finanziellen Mittel aus der Privatwirtschaft (Industrie, private Organisationen, etc.) und ~30% aus der öffentlichen Hand (Bund, Kantone, z.B. Hochschulen, Universitäten) (siehe Abb. 1)

Abb. 1: Nationen mit den höchsten Aufwendungen in Forschung und Entwicklung (F&E) im Vergleich zum Gesamtaufwand der Europäischen Union (EU) sowie der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) (OECD - MSTI-Datenbank; BFS, 2023)



«Humanforschung» (WHO-Manual Abs. XV.2)

- jegliche sozialwissenschaftliche, biomedizinische oder epidemiologische Aktivität, die eine systematische, methodengeleitete Sammlung und Analyse von Daten zur Generierung **neuen verallgemeinerbaren Wissens / neuer verallgemeinerbarer Erkenntnisse** beinhaltet, und bei der Menschen:
 - direkt oder durch Änderung der umgebenden Bedingungen einer Intervention, Manipulation, Beobachtung oder Interaktion mit dem Untersuchenden ausgesetzt werden
 - oder**
 - durch die Gewinnung, Aufbereitung und Nutzung von biologischem Material oder Personendaten individuell identifizierbar werden

Arten biomedizinischer Forschung (SNF/ SBFI)

Grundsätzlich unterscheidet man auch in der Humanforschung 3 Arten an Forschung (siehe Tab. 1):

- Grundlagenforschung
- Translationale Forschung
- Angewandte Forschung

Dabei entspricht die «**Angewandte Forschung**» im Bereich der Humanforschung i.d.R. klinischer Forschung, die basierend auf «**Grundlagenforschung**» und oftmals «**Translatationaler Forschung**» neue Heilmittel (Arzneimittel und Medizinprodukte) oder andere gesundheitsbezogene Interventionen auf deren Wirksamkeit und Sicherheit überprüft.

Tab. 1: Arten biomedizinischer Forschung (Schweizerischer Nationalfonds (SNF) gemäss SBFI, 2020)

	Grundlagenforschung	Translationale Forschung	Angewandte Forschung
Forschungs-gegenstand / Funktion	➤ untersucht bislang unbekannte Objekte, Strukturen, Verhaltensmechanismen, Prozesse, Funktionszusammenhänge elementarer Natur	➤ weiterführende, auf konkrete Anwendungsziele bzw. gesellschaftlichen, wirtschaftlichen oder kulturellen Nutzen ausgerichtete Grundlagenforschung (an der Schnittstelle zur Zweckforschung)	➤ spezialisierte, oftmals interdisziplinäre Forschung zur Umsetzung von Wissen in marktfähige Innovationen
im Bereich der Humanforschung	z.B.: Gewinnung von Erkenntnissen über Aufbau und Funktion des menschlichen Körpers, Krankheitsursachen und Krankheitsverläufe	z.B.: Nutzbarmachung neuer Erkenntnisse für präventive, diagnostische, therapeutische Verfahren (Angriffspunkte zur Bekämpfung von Krankheiten, Wirkstoffentwicklung, Tissue Engineering)	z.B.: Überprüfung von Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität neuer Medikamente, Medizinprodukte oder gesundheitsbezogener Interventionen (Arzneimittelstudien, Medizinprodukteprüfungen etc.)
Beispiel-institutionen	v.a. an Universitäten, ETHs	z.B. Wyss Zurich Translational Center, Kompetenzzentrum für Translationale Medizin Bern	v.a. an Fachhochschulen und in Privatwirtschaft / Industrie

Daten-getriebene Forschung

Eine besondere Form der biomedizinischen Forschung, die auch in der Schweiz immer mehr an Bedeutung gewinnt ist die sogenannte «**Daten-getriebene Forschung**» oder auch «**Weiterverwendungsforschung**» (siehe Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz», «Kategorisierung», «Aufklärung & Einwilligung»).

Diese macht von gesundheitsbezogenen Personendaten oder auch biologischem Material, welche/s in der Regelversorgung von PatientInnen oder während Forschungsaktivitäten von Versuchsteilnehmenden

erhoben werden/ anfallen im Rahmen einer Sekundärnutzung (Nachnutzung für wissenschaftliche Fragestellungen oder neue Forschungsprojekte) Gebrauch.

Dabei wird im Sinne eines «[Once-only-Prinzips](#)» das Ausmass neuer zeit- und kostenaufwändiger, ggf. auch risikobehafteter Primärdatenerhebungen reduziert.

Entwicklung von Arzneimitteln

«**Arzneimittel**» (EMA; 2001/83/EG Art. 1; 2004/27/EG Art. 1; HMG Art. 4a)

- eine Substanz oder eine Kombination von Substanzen chemischen oder biologischen Ursprungs
- zur medizinischen Einwirkung auf den menschlichen oder tierischen Organismus bestimmt oder angepriesen
- dazu bestimmt, eine Krankheit, Verletzung oder Behinderung zu behandeln, zu verhindern oder zu diagnostizieren oder physiologische Funktionen wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu modifizieren
- durch Ausübung einer [pharmakologischen](#), [immunologischen](#) oder [metabolischen Wirkung](#)
- müssen vor der Vermarktung über eine Behörde zugelassen werden

Arten von Arzneimitteln – Beispiele (HMG Art. 4)

- Synthetika (u.a. Generika)
- Biologika (u.a. Biosimilars)
- Orphan Drugs gegen seltene Erkrankungen
- Phytoarzneimittel
- Komplementärarzneimittel (asiatisch, homeopathisch, anthroposophisch)
- Blut, Blutprodukte
- Radiopharmazeutika
- Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) - neuartige Therapien (Gentherapeutika (GT), somatische Zelltherapeutika, biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte / Transplantatprodukte (TpP), Arzneimittel mit gentechnisch veränderten oder pathogenen Organismen (GVO))

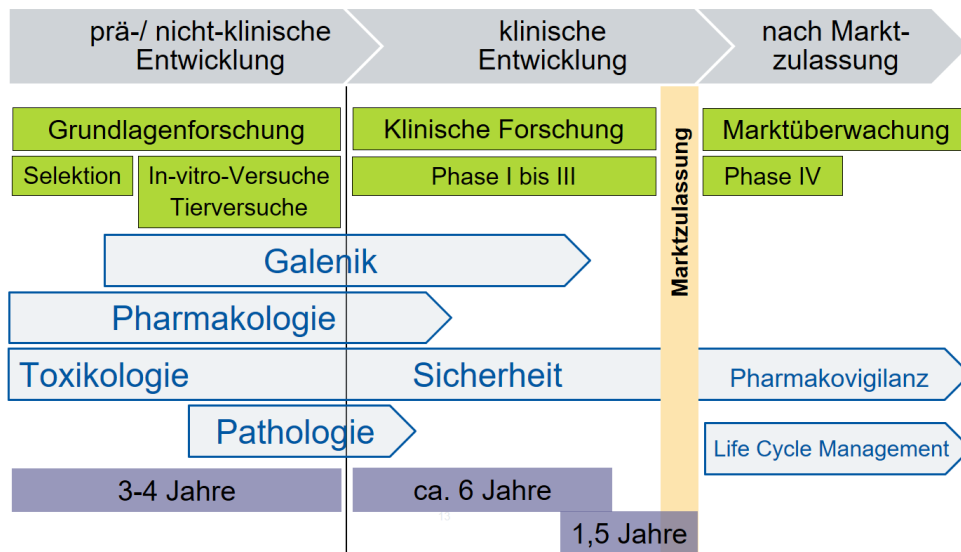
Phasen der Arzneimittel-Entwicklung

Die Entwicklung von Arzneimitteln kann man grob in 3 Phasen unterteilen (siehe Abb. 2), die:

- prä- / nicht-klinische Phase
- klinische Phase
- Phase nach Marktzulassung

Das Ziel der Entwicklung von neuen Arzneimitteln ist in aller Regel deren Marktzulassung.

Abb. 2: Phasen der Entwicklung eines Arzneimittels



Prä- / nicht-klinische Entwicklungsphase (Blasius; Lidtke; Oyon; smc; Interpharma; vfa; Oyon; smc)

Am Anfang steht die Idee für ein Arzneimittel zur Prävention, Diagnostik oder Behandlung einer bestimmten Krankheit oder der Regulierung bestimmter physiologischer Funktionen. Dieser Anfang ist oft das Ergebnis jahrelanger und intensiver Grundlagenforschung auf molekularer Ebene, denn dafür müssen die biologischen Funktionen der Komponenten, die eine Krankheit (mit-)verursachen, im gesunden wie im kranken Menschen verstanden sein.

Die Suche nach einem geeigneten Wirkstoff (**active ingredient (AI)**; **new chemical entity (NCE)**) ist v.a. von der Kenntnis relevanter Angriffspunkte bzw. molekularer Zielstrukturen/ targets (z.B. Enzyme, Rezeptoren) im Organismus bzw. den Organismus befallenden Krankheitserregern (z.B. Bakterien, Viren, Parasiten) geleitet, die biologische Funktionen jeweils aktivieren oder inhibieren. Dabei kommen verschiedene Techniken/ Methoden zur Anwendung, wie:

- Isolation und Aufreinigung von natürlich vorkommenden Wirkstoffen (z.B. Produkte aus Pflanzen, Tieren oder Mikroben)
- computerbasiertes molekulares Modellieren (**molecular modelling**) des Bindungsverhaltens von Wirkstoffen an Targets (**Schlüssel-Schloss-Prinzip**)
- zielgerichtete chemisch-pharmazeutische Synthese von synthetischen Wirkstoffen
- zielgerichtete biotechnologische Synthese von biologischen Wirkstoffen
- biochemische Reihentests von Substanzbibliotheken (z.B. chemische Moleküle / small molecules, Biomoleküle, wie Antikörper) gemäss dem Hochdurchsatz-Screening-Verfahren (**High Throughput Screening (HTS)**)

Sobald ein oder mehrere mögliche erfolgversprechende Entwicklungskandidat(en) identifiziert wurden, folgt die Phase der **Leitstruktur-Optimierung** durch bspw. chemische Modifikation von Seitenketten eines Wirkstoffmoleküls oder Fusion von Teilmolekülen. Darüber lassen sich Eigenschaften, wie Löslichkeitsverhalten, Wirkort, Wirkstärke, Spezifität, Wirkdauer, Wechselwirkung mit anderen Medikamenten / Nahrungsmitteln oder das Nebenwirkungsprofil verbessern.

Sollte es sich um einen ganz neuen Wirkstoff handeln steht als wichtiger Meilenstein in der frühen Entwicklung die **Anmeldung als Patent**, das dem Erst-Entwickler/ -Erfinder im Sinne des **«Rechts auf geistiges Eigentum»** für einen bestimmten Zeitraum (meist 20 Jahre) exklusive Nutzungs- und Vermarktungsrechte sowie Schutz vor gewerblich genutzter Nachahmung durch Wettbewerber einräumt.

Das Stadium der Wirkstoffidentifizierung und -optimierung ist gefolgt von **In-vitro-Untersuchungen** an Zellkulturen und isolierten Organsystemen sowie **Studien in Tieren** (mindestens 2 Spezies: Nager und Nicht-Nager). Der Fokus dabei liegt auf der Erforschung der **pharmakologischen** (Pharmakodynamik und Pharmakokinetik) und **toxikologischen Eigenschaften** des Wirkstoffs (akute und chronische Toxizität, Reproduktionstoxizität / Teratogenität, mutagene Toxizität / Kanzerogenität):

- Pharmakodynamik-Untersuchungen beantworten Fragestellungen zur Art des Wirkmechanismus, der Dosis-Wirkungs-Beziehung und potentieller Wechselwirkungen mit anderen Molekülen oder Wirkstoffen gemäss der Frage «**Was macht das Arzneimittel mit dem Körper?**»
- Pharmakokinetik-Untersuchungen beleuchten die sogenannten ADME-Parameter, also wie der Wirkstoff vom Organismus aufgenommen (adsorption), verteilt (distribution), verstoffwechselt (metabolisation) und ausgeschieden (elimination) wird gemäss der Frage «**Was macht der Körper mit dem Arzneimittel?**»

Zeitnah zur Entdeckung und Optimierung eines neuen Wirkstoffs und parallel zu den In-vitro-Untersuchungen und Tierstudien beginnt auch die **galenische Entwicklung**, d.h. die Entwicklung einer geeigneten Arznei- respektive Darreichungsform, wie Tablette, Kapsel, Granulat, Salbe, Creme, Sirup, Tropfen, Infusion oder inhalierbares Aerosol. Dabei wird der Wirkstoff mit verschiedenen Hilfsstoffen formuliert. Es ist selbstsprechend, dass dabei nur Hilfsstoffe, die auf Ihre Unbedenklichkeit hin getestet sind, Verwendung finden dürfen.

Oft ist die Entwicklung der endgültigen Kombination von Wirkstoff und Hilfsstoffen ähnlich kompliziert wie die Generierung des Wirkstoffes selbst.

Einerseits muss die Formulierung über eine gleichmässige und gleichbleibende Wirkstoffverteilung im Produkt Dosierungsgenauigkeit sicherstellen. Andererseits beeinflusst sie die Art der Einnahme, sowie den Ort der Freisetzung des Wirkstoffs, dessen Freisetzungsgeschwindigkeit und den Ort seiner Wirkung (Bioverfügbarkeit).

Die Formulierung kann dem Wirkstoff Geleitschutz gewähren, z.B. vor Zerstörung durch Magensaft bewahren, oder ihm Türen in den Körper öffnen, z.B. die Haut unter einem Wirkstoffpflaster durchlässig machen.

Manche Formulierungen mindern Nebenwirkungen oder sorgen dafür, dass ein Wirkstoff nach der Einnahme des Medikamentes nicht sofort, sondern über viele Stunden verteilt ins Blut übertritt (Retard-Präparate). Oftmals ermöglichen die bei der Formulierung eingesetzten Hilfsstoffe auch das Kaschieren eines schlechten Geschmacks oder Geruchs des Wirkstoffs.

Die Galenik hat über die Beeinflussung von Löslichkeit und Stabilität/ Haltbarkeit des Arzneimittels (Aufrechterhaltung der Wirkstoffaktivität innerhalb einer definierten Haltbarkeitsfrist) entscheidende Bedeutung für dessen Herstellung, Verpackung und Lagerung.

Die galenische Entwicklung ist nicht zuletzt auch relevant bei der Herstellung von «**Placebo**», also einem Produkt ohne Wirkstoff, welches ansonsten im Hinblick auf die Hilfsstoffzusammensetzung und sein Erscheinen dem Wirkstoffpräparat vergleichbar ist, und oftmals als Vergleichsprodukt in prä-klinischen und klinischen kontrollierten Studien herangezogen wird, um die volle/ absolute Wirkintensität eines Arzneimittels beschreiben zu können.

Auf Basis aller prä-klinischen pharmakologisch-toxikologischen Untersuchungen erfolgt letztlich eine **Nutzen-Risiko-Bewertung** des neuen Wirkstoffs, die darüber entscheidet, ob er erstmals am Menschen eingesetzt werden kann. Bei einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis wird mittels verschiedener Berechnungsmodelle eine Startdosis/ maximale Initialdosis für die Anwendung im Menschen (Human Equivalent Dose (HED)) festgesetzt.

Als Ausgangsbasis dient dabei einer der folgenden Parameter:

- der **NOAEL** (No Observed Adverse Effect Level) → höchste Dosis, bei der keine toxikologisch bedeutsamen Effekte im Versuchstier beobachtet wurden
- der **MABEL** (Minimal Anticipated Biological Effect Level) → kleinstmögliche Konzentration eines Wirkstoffs, bei der ein messbarer Effekt gerade noch zu erwarten ist

Bei der Umrechnung des NOAEL in die HED werden weitere speziesspezifische Bezugsgrössen, wie Körperoberfläche, Körpergewicht oder ein Kompartimentmodell herangezogen. Das Ergebnis wird dann jeweils noch um einen Sicherheitsfaktor verringert und man erhält die empfohlene maximale Initialdosis.

Ein alternativer Ansatz für die Berechnung der maximalen Initialdosis macht sich den MABEL zu Nutze. Dieser basiert auf Ergebnissen pharmakologischer In-vitro- und In-vivo-Studien mit möglichst niedrigen Dosen und ist daher meistens deutlich niedriger als der NOAEL. Er wird vor allem bei Hochrisikosubstanzen mit völlig neuartigem Wirkmechanismus, z.B. monoklonale Antikörper, herangezogen.

Ausserdem wird eine potentielle Dosissteigerung für die Erstanwendung am Menschen geplant.

Am Übergang von prä-/ nicht-klinischer zu klinischer Phase sowie im frühen Abschnitt der klinischen Entwicklung erfolgt oftmals auch noch eine Optimierung der Galenik sowie des Herstellungsverfahrens des Arzneimittels und der Wechsel von kleinen Produktionsmengen auf Labor- und grosstechnischen Massstab. Im weiteren Verlauf wird in Abhängigkeit von den Ergebnissen der klinischen Entwicklung auf industrielle Produktionskapazität erweitert.

Für die Erzeugung von Arzneimitteln benötigen Hersteller eine Betriebs-/ Herstellungsbewilligung von der Heilmittelbehörde.

Klinische Entwicklungsphase (HMG Art. 9, 54a; Lidtke; Oyon; smc; Interpharma, vfa)

Mit der Freigabe eines Arzneimittels auf Erstanwendung im Menschen beginnt die klinische Entwicklungsphase, die in 3 verschiedene Abschnitte (siehe Tab. 2) unterteilt wird:

- Phase I-Studien/ First in men (FIM)
- Phase II-Studien
- Phase III-Studien

Die sogenannten «**First in men (FIM)**»-Studien, in denen das Arzneimittel in der Startdosis (Einfachdosis) und zeitlich verzögert wiederholt (Mehrfachdosen) oder in höheren Mengen (Dosis-Eskalation) ausschliesslich (meist männlichen) gesunden Probanden verabfolgt wird, nennt man auch **nicht-therapeutische Phase I-Studien**.

Darin geht es v.a. um das pharmakologische und toxikologische Verhalten des Arzneimittels im menschlichen Organismus (Pharmakokinetik, z.B. ADME-Parameter (s.o.), und Pharmakodynamik, z.B. unerwünschte biochemische oder physiologische Effekte (s.o.)).

Ausserdem interessiert, ob sich die Vorhersagen aus den Tierversuchen im Menschen bestätigen sowie das Dosispektrum, in dem sich das Arzneimittel im Menschen als unbedenklich erweist.

Diese Studien laufen mit wenigen Probanden (z.B. 12-20 Personen) über einen meist nur kurzen Zeitraum (Stunden bis wenige Tage).

Auch sogenannte **Bioäquivalenzstudien** im Falle der Änderung von Galenik (Formulierung) sowie des Produktionsprozesses oder auch der Entwicklung von Generika/ Nachahmepreparate sind Phase I-Studien.

Für bestimmte Arzneimittel, wie Krebsmedikation, z.B. Zytostatika, oder Verfahren, wie z.B. die Gentherapie, werden aus ethischen Gründen keine Phase I-Studien durchgeführt.

Der Phase I können klinischen Studien der **Phase 0** mit sehr geringen Wirkstoffdosen (Microdosing) vorgeschaltet werden.

In den **Phase II-Studien** wird das neue Arzneimittel erstmals an Personen der Zielgruppe bzw. Patienten mit dem entsprechend zu behandelnden Krankheitsbild (Indikation) angewandt. Es handelt sich um eine immer noch kleine, aber v.a. homogene Gruppe an Studienteilnehmenden (z.B. 20-200 Personen) mit scharf

umrissenem Spektrum an Einschlusskriterien, wie Alter, Krankheitsstadium und Begleittherapien. In diesen therapeutisch-explorativen Überprüfungen des Therapiekonzeptes geht es v.a. um den Nachweis der Wirksamkeit des Arzneimittels (**Proof of Concept**) und die Festlegung der Optimaldosis (**Dosisfindung**).

Ist ein Arzneimittel für Männer und Frauen vorgesehen, wird es jeweils auch mit Patienten beiderlei Geschlechts erprobt. Zwar werden Studien der Phase I (s.o.) oftmals immer noch nur mit gesunden, jungen Männern durchgeführt, aber ab Phase II werden in aller Regel auch Frauen in klinische Studien einbezogen. Studienteilnehmerinnen im gebärfähigen Alter müssen dabei sichere Verhütungsmethoden anwenden.

Im Fall von ungenügender Wirksamkeit des Arzneimittels und / oder unverträglichen Nebenwirkungen, würde eine Phase II-Studie in aller Regel abgebrochen und die weitere Entwicklung gestoppt werden.

In den sich anschliessenden umfangreichen, oftmals international multizentrischen und langdauernden **therapeutisch-konfirmatorischen Phase III-Studien** (Monate bis Jahre) wird an einer grossen Anzahl von Patienten der Zielpopulation (heterogene Gruppe von 200-10000 Patienten) die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels in der endgültigen Dosierung sowie der angedachten zu vermarkteten Formulierung untersucht und bestenfalls bestätigt. Für die Zulassung eines Arzneimittels mit neuem Wirkstoff braucht es mehr als eine solch erfolgreich verlaufene «Pivotalstudie».

Auch für Phase III-Studien gilt, dass bei ungenügender Wirksamkeit oder ungünstigem Safety-Profil des Arzneimittels die Weiterentwicklung des Präparates gestoppt würde.

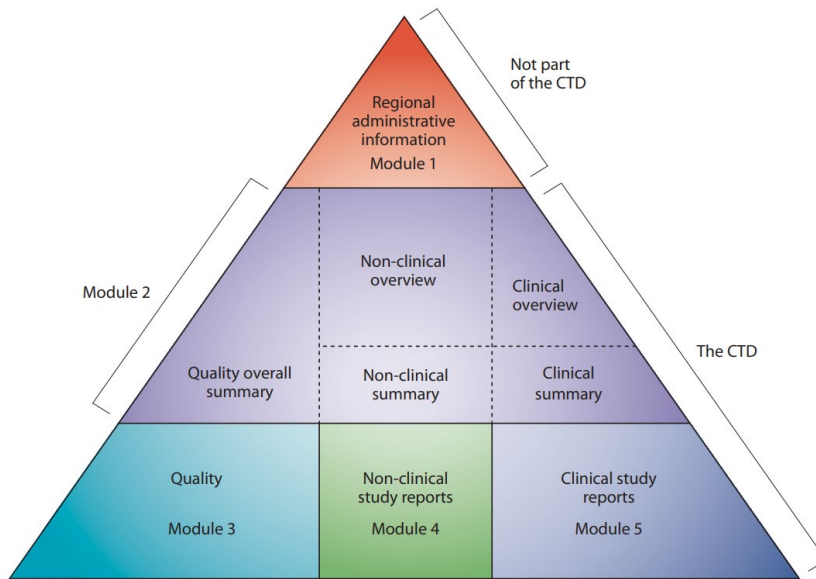
Bei Phase II- und Phase III-Studien werden i.d.R. unterschiedlich behandelte Patientengruppen verglichen. Dabei erhält eine Gruppe i.d.R. das neue zu testende Medikament, eine andere das bisherige Standardpräparat oder ein Placebo. Solche vergleichenden Studien nennt man «kontrollierte Studien» (siehe Kapitel «Versuchsanordnung»).

Tab. 2: Klinische Studienphasen der Arzneimittel-Entwicklung – vor Marktzulassung

	Phase I	Phase II	Phase III
Konzept	nicht-therapeutisch	therapeutisch-explorativ	therapeutisch-konfirmatorisch
Ziel	Sicherheit Pharmakologie	Dosisfindung Wirksamkeit Sicherheit	Wirksamkeit Sicherheit / Verträglichkeit
Design / Methodik	offen Einzeldosis, Mehrfachdosis	offen / kontrolliert (diverse Designs)	kontrolliert, randomisiert, verblindet
Anzahl Personen	12-20 Probanden	20-200 homogen	200-10000 heterogen
Dauer	Stunden / Tage	Wochen / Monate	Monate / Jahre

Für die Beantragung der **Zulassung** eines Arzneimittels bei einer Gesundheitsbehörde, so auch dem Schweizerischen Heilmittelinstitut «**Swissmedic**», wird international das «**Common Technical Document (CTD)**» (siehe Abb. 3) benutzt, in dem alle Daten / Ergebnisse aus der prä-/ nicht-klinischen Entwicklungsphase (Modul 2 und 4), der klinischen Entwicklungsphase (Modul 2 und 5) sowie jegliche Herstellungs- und Qualitäts-relevanten Aspekte des Arzneimittels (Modul 2 und 3) zusammengeführt und als Dossier eingereicht werden.

Abb. 3: Modulare Struktur des CTD (ICH 2024)



Die Dauer des Zulassungsprozesses variiert in Abhängigkeit von der Art des Arzneimittels, vom Land / der Region, in welchem der Zulassungsantrag gestellt wird, sowie vom Zulassungsverfahren. Im Falle einer Einreichung bei der Swissmedic beläuft sie sich im Schnitt auf 16-18 Monate.

In der Schweiz unterscheidet man zwischen verschiedenen [Verfahrensarten](#), wie z.B.:

- Standardverfahren Neuzulassung
 - mit neuer aktiver Substanz
 - mit bekanntem Wirkstoff und Innovation
 - mit bekanntem Wirkstoff ohne Innovation
- vereinfachtes Verfahren
- beschleunigtes Verfahren
- befristetes Verfahren
- Zulassungsmeldung

Sind die Kriterien für eine Zulassung erfüllt, erlässt die Gesundheitsbehörde die Zulassung, legt die Verkaufsart (z.B. Rezeptpflicht und Abgabestellen) fest und genehmigt die Fach- und Patienteninformation (Beipackzettel). Zulassungen mit neuer aktiver Substanz erhalten zudem einen [«Unterlagenschutz»](#) von 10 Jahren (15 Jahre bei Orphan Drugs gegen seltene Erkrankungen), der Erstanmeldende für diesen Zeitraum vor Verwendung durch Dritte (= Generika-Entwickler) schützt.

Die erstmalige Zulassung eines Arzneimittels erfolgt i.d.R. für 5 Jahre, welche nach erneuter Antragstellung in eine unbefristete Zulassung übergehen kann.

Jedes neue Medikament muss in Europa (inkl. der Schweiz) auch mit Kindern erprobt werden, wenn die betreffende Krankheit nicht nur Erwachsene betrifft. Dafür muss der Entwickler im Rahmen des Zulassungsprozesses ein angedachtes [«pädiatrisches Prüfkonzert»](#) vorlegen. Arzneimittel gegen Krankheiten, die nur bei Kindern vorkommen, werden sogleich ab Phase II mit Kindern entwickelt. Phase I-Studien mit gesunden Minderjährigen als Probanden sind unzulässig.

Entwicklungsphase nach Marktzulassung (HMG Art. 58-59; Oyon; smc; Interpharma, vfa)

Die Marktüberwachung zugelassener Arzneimittel erfolgt über gesetzlich festgeschriebene Verfahren der Meldung unerwünschter Ereignisse und sicherheitsrelevanter Aspekte im Rahmen der Pharmakovigilanz sowie der Einreichung von «Periodic Safety Update Reports (PSURs)» seitens der Arzneimittelhersteller an

die Gesundheitsbehörde (bis 5 Jahre nach Erstzulassung: aller 6 Monate, nach unbefristeter Zulassung: aller 3 Jahre) (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen»).

Die Pharmakovigilanz-Meldungen als auch die PSURs können sich dabei nicht zuletzt auf Daten aus klinischen Studien nach der Marktzulassung eines Arzneimittels, den sogenannten Phase IV-Studien bzw. Anwendungsbeobachtungen (siehe Tab. 3), beziehen. Dazu zählt man u.a.:

- Post Authorization Efficacy Studies (PAES) → z.B. als behördliche Auflage nach befristeter Zulassung
- Post Authorization Safety Studies (PASS) → zur Beschreibung ganz seltener Nebenwirkungen (die man aus statistischen Gründen auch in den grossen Phase III-Studien nicht aufdecken kann, z.B. 1:10000) oder potentieller Arzneimittel-Interaktionen (z.B. drug-drug interactions, drug-food interactions) in ausgedehnten / stark heterogenen (z.B. multimorbiden) Studienteilnehmenden-Populationen beschreiben zu können

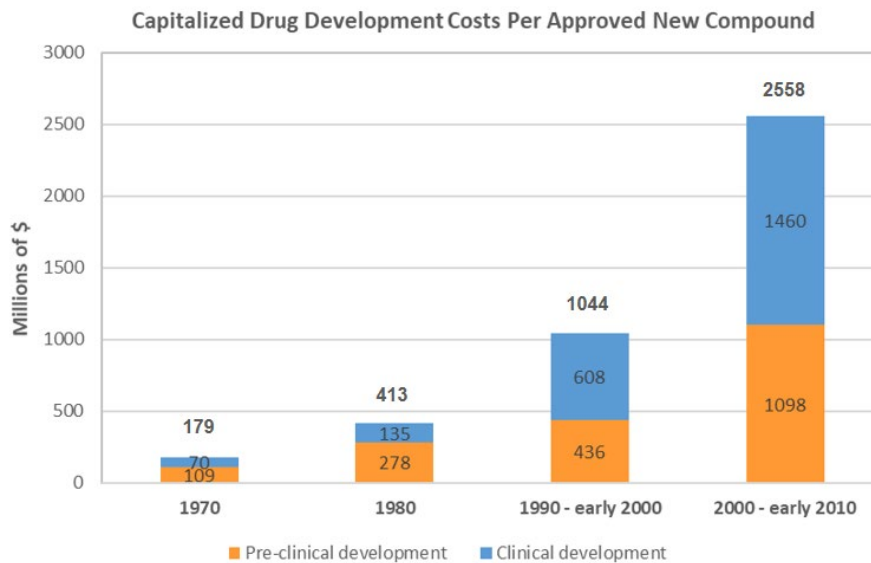
Tab. 3: Klinische Studienphasen der Arzneimittel-Entwicklung – nach der Marktzulassung

	Phase IV
Konzept	nach der Marktzulassung Post Authorization Efficacy / Safety Study (PAES, PASS)
Ziel	Interaktionen (z.B. mit Begleitmedikation) Sicherheit (sehr seltener Nebenwirkungen (< 1/10000)) Pharmaökonomie (Marketing-Studien)
Design / Methodik	oft Beobachtungsstudien (nicht-klinisch), IITs (nur für behördlich zugelassenen Indikationen, Dosierungen und Darreichungsformen)
Anzahl Personen	10000-... heterogen
Dauer	Jahre

Exkurs: Aufwand & Kosten der Arzneimittel-Entwicklung

Die Entwicklung eines neuen Arzneimittels ist langdauernd (10 und mehr Jahre) und sehr kostenintensiv. Im Schnitt müssen Pharmaunternehmen für die Entwicklung eines Medikamentes mit neuem Wirkstoff Kosten von bis zu 2.5 Milliarden US-Dollar veranschlagen. Mehr als die Hälfte der Ausgaben entfallen dabei auf die klinische Entwicklungsphase, insbesondere die logistisch extrem aufwendigen, multinationalen Phase III-Studien. Bis in die frühen 2010-er Jahre hat sich der finanzielle Aufwand pro zugelassenem Produkt innert 10 Jahren mehr als verdoppelt (siehe Abb. 4).

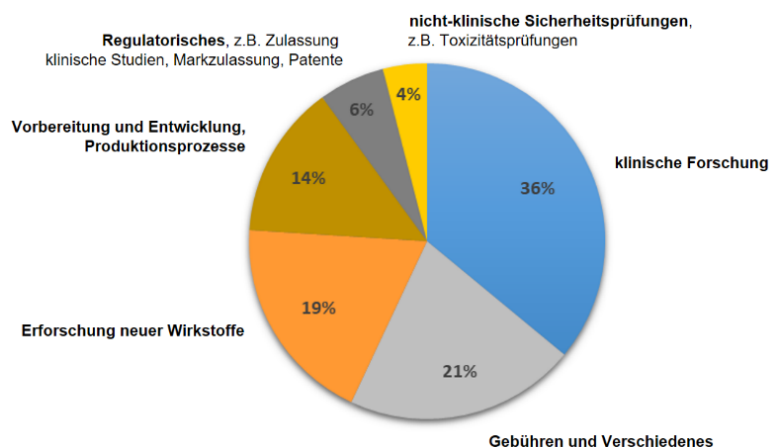
Abb. 4: Arzneimittel-Entwicklungskosten pro neu zugelassene Substanz (Tufts Center for the Study of Drug Development, 2014)



Dies beruht mehrheitlich auf (siehe Abb. 5):

- der Anwendung neuer innovativer Screening-Techniken und Synthese- / Produktionsverfahren (z.B. für [Biopharmazeutika](#)) in der prä-klinischen Phase
- gesteigerten Anforderungen an Risiko- und Sicherheitsmanagement während der klinischen Phase
- einer steten Zunahme von regulatorischen Auflagen (z.B. Art, Umfang und Dauer von prä-/ nicht-klinischen Tests, Qualitätskontroll-Aktivitäten in klinischen Studien, pädiatrisches Prüfkonzept)
- hohen Gebühren (z.B. für Patentanmeldung, Zulassung von Tierstudien, klinischen Studien und Marktzugang)

Abb. 5: Arzneimittel-Entwicklungskosten nach Phasen und Kostenbereichen (nach CMR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL R&D FACTBOOK, 2012)

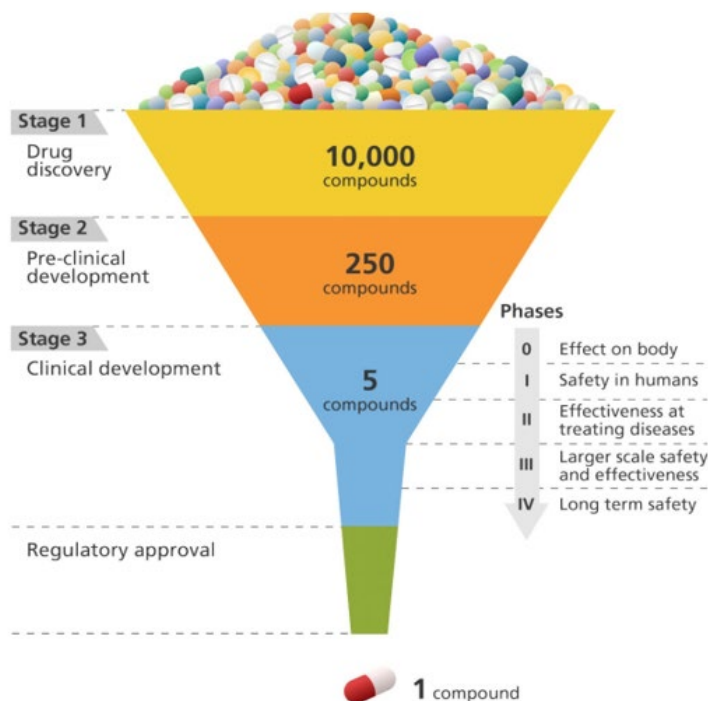


Nicht zuletzt beinhalten die Angaben (siehe Abb. 4) auch [Kapitalisierungskosten](#), d.h. entgangene Erträge durch das jahrelange Binden finanzieller Ressourcen, sowie die Kosten für fehlgeschlagene Entwicklungsansätze.

Von ca. 10000 verschiedenen Wirkstoffkandidaten nach dem Drug Screening-Prozess schaffen es nur unter 5% in die prä-klinische und nur ca. 0.05% in die klinische Entwicklungsphase. Am Ende ist es einer von 10000 Wirkstoffen, der auch die Etappe der Phase III-/ Pivotalstudien erfolgreich durchläuft und den Markt erreicht (siehe Abb. 6). Eingestellt werden Entwicklungsprojekte aus verschiedenen Gründen, z.B.:

- weil das Präparat nicht genügend wirksam ist
- die Nebenwirkungen des Präparates zu belastend
- aus wirtschaftlichen Überlegungen (wenn sich bspw. abzeichnet, dass andere konkurrierende Pharmafirmen gleiche oder ähnliche Produkte schneller auf den Markt bringen können)

Abb. 6: Arzneimittel-Entwicklungsprozess (e-pharmacology.hubpages.com, 2016)



Entwicklung von Medizinprodukten

«Medizinprodukt» ((EU) 2017/745 Art. 2; HMG Art. 4b; MepV Art. 3)

- Produkte, die für medizinische Verwendung bestimmt oder angepriesen
- medizinische Verwendung:
 - Diagnose, Verhütung, Überwachung, Vorhersage, Prognose, Behandlung oder Linderung von Krankheiten, Verletzungen oder Behinderungen
 - Untersuchung, Ersatz oder Veränderung von Anatomie oder eines physiologischen / pathophysiologischen Zustandes
 - Informationsgewinnung durch In-vitro-Untersuchung von Proben/ biologischem Material
 - Empfängnisregelung
 - Reinigung, Desinfektion oder Sterilisation von Medizinprodukten
- Hauptwirkungsweise nicht pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch, sondern physikalisch oder physikochemisch
- einschliesslich Instrumente, Apparate, Geräte, In-vitro-Diagnostika, Software, Implantate, Reagenzien, Stoffe, Materialien, Desinfektionsmittel für Medizinprodukte, andere Gegenstände und Medizinprodukte-Zubehör

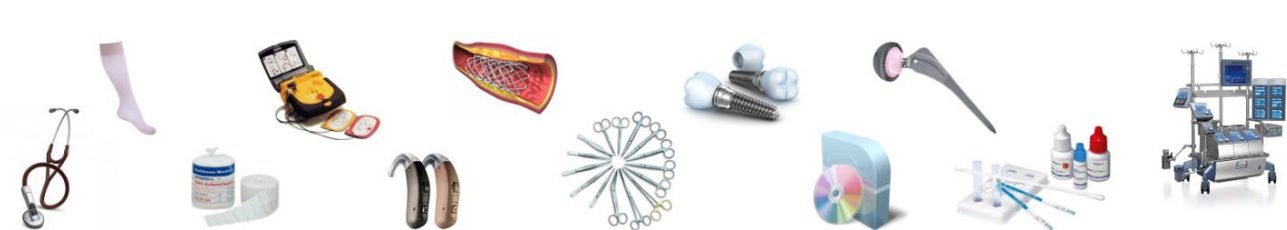
«In-vitro-Diagnostikum (IvD)» ((EU) 2017/746 Art. 2; MepV Art. 3; IvDV Art. 3)

- Medizinprodukt (s.o.), das vom Hersteller zur In-vitro-Untersuchung von aus dem menschlichen Körper stammendem biologischem Material/ Proben bestimmt ist
- liefert Informationen über/ zur:
 - physiologische oder pathologische Prozesse/ Zustände
 - kongenitale körperliche oder geistige Beeinträchtigungen
 - Prädisposition für bestimmte/n gesundheitlichen Zustand/ Krankheit
 - Feststellung der Unbedenklichkeit/ Verträglichkeit bei potenziellen Empfängern von Proben
 - voraussichtliche Wirkung einer Behandlung und eventuelle Reaktionen darauf
 - Festlegung/ Überwachung therapeutischer Maßnahmen
- einschliesslich Reagenzien, Reagenzprodukte, Kalibratoren, Kontrollmaterialien, Kits, Instrumente, Apparate, Geräte, Software, Systeme und IvD-Zubehör

Beispiele für Medizinprodukte

- Stethoskop
- Stützstrümpfe
- Verbandsmaterial / Pflaster
- Defibrillator
- Hörgeräte
- Stents (beschichtet, unbeschichtet)
- Operations-Besteck
- Zahnimplantate
- Software
- Gelenkimplantate (z.B. Hüftgelenkimplantate)
- In-vitro-Diagnostikum
- Herz-Lungen-Maschine

Abb. 7: Beispiele für Medizinprodukte



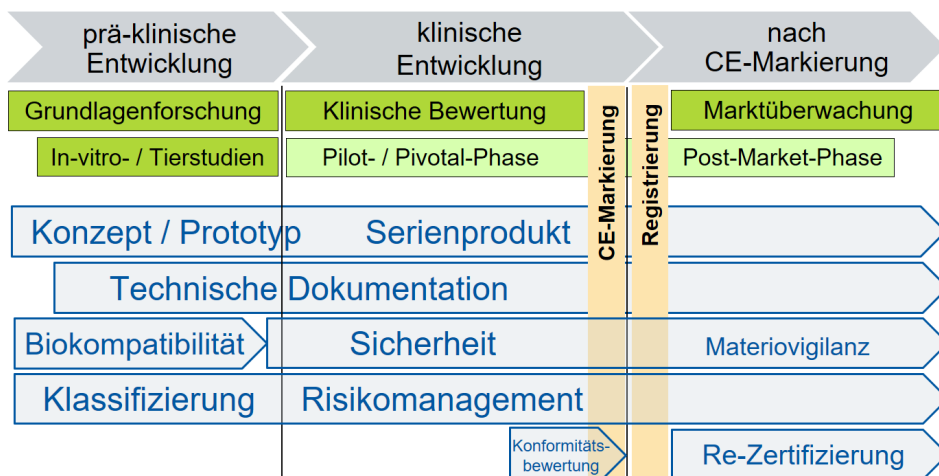
Phasen der Medizinprodukte-Entwicklung (Grund & Thevarajah; BVMed; Johner Institut GmbH)

Die Entwicklung von Medizinprodukten kann - ähnlich wie die für Arzneimittel - grob in 3 Phasen unterteilt werden (siehe Abb. 8), die:

- prä- / nicht-klinische Phase
- klinische Phase
- Phase nach Inverkehrbringen/ CE-Markierung

Das Ziel der Entwicklung von neuen Medizinprodukten ist in aller Regel deren Konformitätsbewertung und damit Verkehrsfähigkeit.

Abb. 8: Phasen der Entwicklung von Medizinprodukten



Die regulatorische Grundlage für die Entwicklung von Medizinprodukten in der Schweiz ist die [«Europäische Medizinproduktegesetzgebung»](#), ein Regelwerk für Klassifizierung, klinische Bewertung, Konformitätsbewertung und Inverkehrbringen/ Vertrieb von Medizinprodukten.

Dieses Regelwerk besteht aus einem Set von:

- europäischen Verordnungen/ EU regulations
- MDCG-Dokumenten
- Normen/ standards

Konkret gibt es die beiden Europäischen Verordnungen:

- [«\(EU\) 2017/745: Medical Device Regulation \(EU-MDR\)»](#) für Medizinprodukte
- [«\(EU\) 2017/746: In vitro Diagnostic Medical Device Regulation \(EU-IVDR\)»](#) für IvD

Des Weiteren gibt es einen umfangreichen Katalog an Leitfäden (MDCG-Dokumente) der «Medical Device Coordination Group (MDCG)» zur Interpretation und Konkretisierung verschiedener Themen der beiden Verordnungen sowie eine Reihe an international (ISO) oder europäisch (EN) harmonisierten Normen/ standards spezifisch für die Entwicklung und Herstellung von Medizinprodukten.

Tab. 4: Regelwerk des Europäischen Medizinprodukterechts

Verordnungen	MDCG-Dokumente	Normen
Regeln für Klassifizierung, Entwicklung, Konformitätsbewertung, Klinische Prüfung, Identifizierung, Registrierung und Inverkehrbringen	europäischer Leitfaden-Katalog der Medical Device Coordination Group zur Interpretation der EU-Verordnungen (Guidance - MDCG endorsed documents and other guidance Gesundheitswesen (europa.eu))	international (ISO) oder europäisch (EN) harmonisierte Standards für Entwicklung und Herstellung
<ul style="list-style-type: none"> ▪ (EU) 2017/745 – Verordnung für Medizinprodukte (EU-MDR) ▪ (EU) 2017/746 – Verordnung für In-vitro-Diagnostika (EU-IVDR) 	<u>Beispiele:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MDCG 2018-1 – Basic UDI-DI ▪ MDCG 2019-9 – Summary of safety and clinical performance ▪ MDCG 2020-5 – Clinical evaluation ▪ MDCG 2020-10/1 – Safety reporting Medizinprodukte ▪ MDCG 2024-4 – Safety reporting In-vitro-Diagnostika 	<u>Beispiele:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ EN ISO 14971 – Risikomanagement ▪ EN ISO 13485 – Qualitätsmanagementsystem ▪ EN ISO 14155 – Klinische Prüfungen Medizinprodukte ▪ EN ISO 20916 – Leistungsstudien In-vitro-Diagnostika

Prä-/ nicht-klinische Entwicklungsphase (Prä-klinische Bewertung) ((EU) 2017/745 Anhang II-III; (EU) 2017/746 Anhang II-III; HMG Art. 47a; MepV Art. 47; IvDV Art. 40; Grund & Thevarajah; BVMed; Johner Institut GmbH)

Am Anfang steht die Idee für ein Medizinprodukt (bestimmte/s Konzept/ Auslegung) zur Prävention, Diagnostik oder Behandlung einer bestimmten Krankheit, Verletzung oder Behinderung. Auch diese beruht auf jahrelanger und intensiver Grundlagenforschung an der Schnittstelle von Biomedizin und Ingenieurtechnik. Damit verbunden ist eine Präzisierung des Produktes mit Produkteigenschaften, wie Benutzeranforderungen und Design-Spezifikationen (Pflichtenheft) und die Verifizierung des Konzeptes auf technische Machbarkeit.

Die Entwicklung eines Medizinproduktes / IvD wird massgeblich von der Risikoklasse bestimmt, die jedem Produkt ganz zu Anfang der Entwicklung zugeteilt wird. Die Risikoklasse ist von bestimmten Produkt- / Zweckbestimmungskriterien und ggf. dem mit Gebrauch/ Anwendung des Produktes assoziierten Risiko- /Gefahrenpotential abhängig (s.u.).

Die Klassifizierungskriterien sind in den europäischen Verordnungen EU-MDR und EU-IVDR sowie ausgewählten MDCG-Dokumenten festgeschrieben.

Produktkriterien, die die Klassifizierung von Medizinprodukten bestimmen sind:

- die Invasivität der Anwendung (invasiv, chirurgisch invasiv, implantierbar)
- die Aktivität (z.B. strombetrieben oder nicht-strombetrieben)
- die Anwendungsdauer (weniger als 60 min, weniger als 30 Tage, mehr als 30 Tage)

Gemäss dieser Kriterien werden Medizinprodukte in die 4 **Klassen I, IIa, IIb und III** (aufsteigendes Risiko) unterteilt. Klasse I differenziert sich nochmals in nicht-steril / nicht-messend / nicht-wiederverwendbar (I) und steril / messend / wiederverwendbar (I_s / I_m / I_r) (siehe Abb. 9).

Abb. 9: Klassifizierung von Medizinprodukten nach Risiko

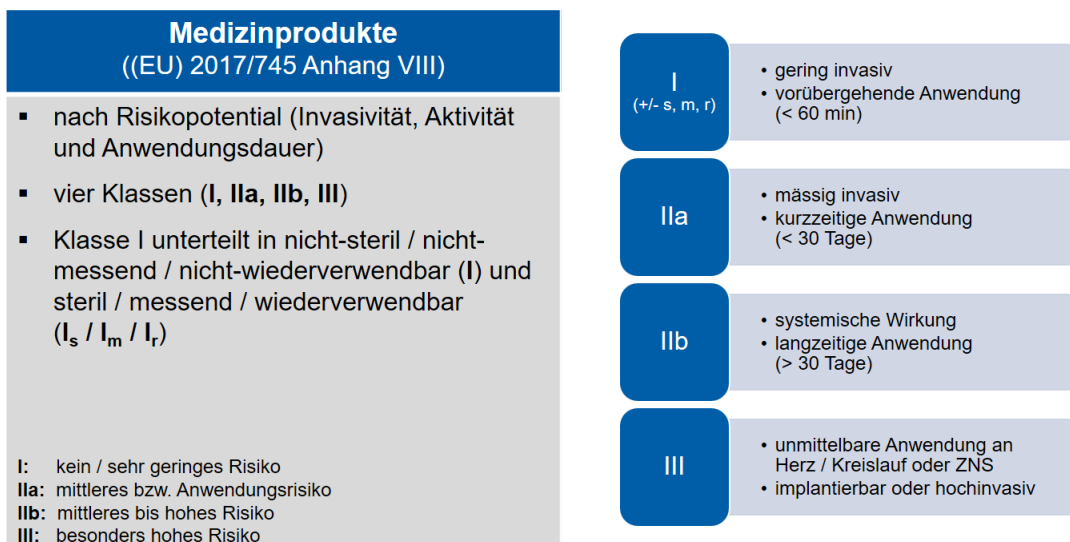
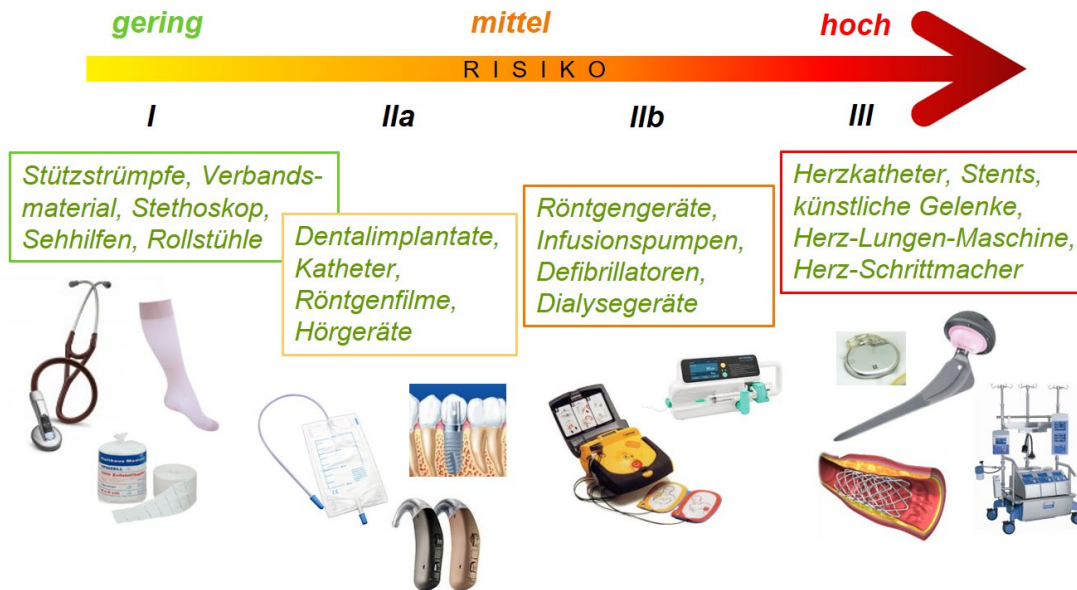


Abb. 10: Beispiele für Medizinprodukte-Klassen



IvD werden klassifiziert nach:

- Gefahrenpotential entsprechend Zweckbestimmungskriterien: z.B. Art des Analyten, auf den getestet wird, ob Testergebnis Grundlage für Einstufung von Krankheitsstadien und / oder Management von lebensbedrohenden Krankheiten ist, ob Produkt zur Selbsttestung oder zur Labornutzung angedacht ist)
- Gefahrenpotential eines ungenauen oder falschen Ergebnisses (falsch-positiv oder falsch-negativ) für das betroffene Individuum und / oder die Öffentlichkeit

Gemäss dieser Kriterien werden IvD in die 4 Klassen A, B, C und D (aufsteigendes individuelles oder öffentliches Risiko) unterteilt. Klasse A differenziert sich nochmals in nicht-steril (A) und steril (A_s) (siehe Abb. 11).

Abb. 11: Klassifizierung von IvD nach Risiko

IvD (EU 2017/746 Anhang VIII)	
<ul style="list-style-type: none"> nach Gefahrenpotential entsprechend Zweckbestimmung (Art des Agens, auf das getestet wird, Grundlage für Einstufung von Krankheitsstadien und / oder Management von lebensbedrohenden Krankheiten, Selbsttestung, Labornutzung) und individuellem sowie öffentlichem Risiko vier Klassen (A, B, C, D) Klasse A unterteilt in nicht-steril (A) und steril (A_s) <p>A: geringes individuelles und öffentliches Risiko B: moderates individuelles oder geringes öffentliches Risiko C: hohes individuelles oder moderates öffentliches Risiko D: hohes individuelles und öffentliches Risiko</p>	<p>A (+/- s)</p> <ul style="list-style-type: none"> geringes individuelles / geringes öffentliches Risiko kein für Patientenmanagement relevantes Testergebnis
	<p>B</p> <ul style="list-style-type: none"> moderates individuelles / geringes öffentliches Risiko kein lebensbedrohliches Risiko bei falschem Testergebnis
	<p>C</p> <ul style="list-style-type: none"> hohes individuelles / moderates öffentliches Risiko lebensbedrohliches Risiko für <u>ein</u> Individuum
	<p>D</p> <ul style="list-style-type: none"> hohes individuelles, hohes öffentliches Risiko lebensbedrohliches Risiko für <u>mehrere</u> Individuen

Als erstem operativen Schritt in der Entwicklung von Medizinprodukten / IvDs steht i.d.R. die Konstruktion eines «[Produkt-Prototyps/ Testmusters](#)» durch interdisziplinäre Entwicklungs-Teams (Ingenieure, Informationstechniker/ Software-Programmierer, Design-Architekten, Tester) an. Mit diesem wird meist auch die Mehrheit der prä-/ nicht-klinischen Untersuchungen vorgenommen werden, wie:

- Tests auf Biokompatibilität, Materialverträglichkeit, Lebensdauer/ Alterungsprozesse
- Test auf elektrische Sicherheit
- Determinierung der Leistungsdaten (z.B. technische Funktionalität / analytische Sensitivität, Spezifität, Präzision/ Genauigkeit, Messbereich, Linearität, etc.)
- Schnittstellen-Management
- Tierstudien
- Simulationen (evtl. in Gebrauchsumgebung)
- ggf. Prüfung der IT-Sicherheit von Software (Verifizierung, Validierung, Interoperabilität mit Hardware, Laufzeit, etc.)

Jeder Entwicklungsschritt unterliegt dem Kreislauf: Planung → Entwurf → Überprüfung/ Verifizierung der Umsetzung im Hinblick auf Leistungs- und Sicherheitskriterien → Genehmigung, was einem «[Stop-and-Go-Prozess](#)» entspricht.

Für jedes Produkt wird in dieser frühen Phase die sogenannte «[Technischen Dokumentation](#)» angelegt, ein umfangreiches Dossier, in dem alle Aspekte und Dokumente, die über den Lebenszyklus eines Medizinproduktes hinweg bedeutsam sind, zusammengefasst abliegen:

- Produktbeschreibung inkl. grundlegende Leistungs- und Sicherheitsanforderungen, Spezifikationen (Funktions- / Gebrauchstauglichkeit), potentielle Varianten, evtl. Zubehör (Auslegung)
- Klassifizierung des Medizinproduktes oder IvD
- Informationen zu Auslegung und Herstellung (Baupläne, Technologie, Algorithmen, Komponenten, Zulieferer, Produktions-/ Fertigungsdokumente, biologische und technische Sicherheit, ggf. Sterilisationsnachweis, angewandte Normen)
- Risikomanagement (nach der Norm ISO 14971) basierend auf Nutzen-Risiko-Bewertung
- Unique Device Identifier (UDI)
- prä-/ nicht-klinische Bewertung
- klinische Bewertung / Leistungsbewertung
- Überwachung nach dem Inverkehrbringen

Die Technische Dokumentation wird in Abhängigkeit von Entwicklung und Life Cycle Management fortlaufend adaptiert und aktualisiert. Die Technische Dokumentation ist die Basis für eine [Konformitätsbewertung](#) (s.u.) und damit [Markt- und Verkehrsfähigkeit](#) eines Medizinproduktes.

Ausserdem müssen Medizinprodukte- / IvD-Hersteller jeweils auch ein [Qualitätsmanagementsystem](#) installieren und unterhalten. Dieses sollte sich in Bezug auf seine Struktur an der EU-MDR / EU-IVDR und der medizinproduktspezifischen ISO-Norm 13485 orientieren und alle Phasen der Produktentwicklung einschliessen.

In Abhängigkeit von der Risikoklasse der Produkte müssen manche Hersteller sogar ein [zertifiziertes Qualitätsmanagementsystem](#) aufweisen. Die Zertifizierung muss durch eine auf Medizinprodukte / IvD ausgerichtete privatrechtliche Prüfinstitution, eine sogenannte «[Konformitätsbewertungsstelle \(KBS\)/ benannte Stelle/ Notified Body \(NB\)](#)» vorgenommen sein, die wiederum von Seiten einer staatlichen Behörde bezeichnet/ akkreditiert ist.

Die Ergebnisse der Prototyp-Testung (s.o.) werden - ähnlich wie bei der Arzneimittelentwicklung - in eine [Nutzen-Risiko-Analyse](#) und die «[prä-/ nicht-klinische Bewertung](#)» des Medizinproduktes (= Teil der Technischen Dokumentation, s.o.) eingebracht.

Das mit der Anwendung des Produktes verbleibende Restrisiko (basierend auf vorab definierten Risikoakzeptanzkriterien) muss demnach kleiner als der zu erwartende therapeutische Nutzen sein, was letztlich ausschlaggebend für den Eintritt in die klinische Entwicklungsphase ist.

Klinische Entwicklungsphase (Klinische Bewertung) ((EU) 2017/745 Art. 2, 19-20, 27, 29, 51-56, 61-62, Anhang IV-VI VIII, IX-XII, XIV-XV; (EU) 2017/746 Art. 2, 17-18, 24, 26, 47-50, 56-58, Anhang IV-VI, VIII, IX-XI, XIII; MDCG 2019-11; MDCG 2020-1; MDCG 2020-5; MDCG 2020-2; MDCG 2020-16; MDCG 2021-24; Helsinki Procedure; MDCG 2022-2; MDCG 2022-5; HMG Art. 46-47; MepV Art. 13-15, 21-25, 29, 46, 108, Anhang 5; IvDV Art. 12-14, 17-21, 25, 39, 86, Anhang 4; KlinV-Mep Art. 2; Grund & Thevarajah; BVMed; Johner Institut GmbH)

Mit dem erstmaligen Einsatz des Medizinproduktes am Menschen (FIM) beginnt die klinische Entwicklungsphase, die auf eine umfassende «**klinische Bewertung**» des zu entwickelnden Medizinproduktes respektive «**Leistungsbewertung**» eines IvD abzielt.

Diese Phase ist als essentieller Teil der Technischen Dokumentation (s.o.) ein **systematisch geplanter Prozess** zur Generierung, Sammlung, Analyse und Beurteilung von klinischen Daten bzw. Leistungsdaten zur Überprüfung von (Analyse-)Leistung, Sicherheit, Validität und klinischem Nutzen eines Medizinproduktes / IvDs.

Als Quellen für die klinischen Daten/ Leistungsdaten gelten dabei:

- wissenschaftliche Literatur (im Peer-Review-Verfahren geprüft) zu einem als gleichwertig/ analog geltenden und dem Stand der Technik entsprechenden Produkt (z.B. aus der generischen Produktgruppe)
- klinische Prüfungen von Medizinprodukten mit menschlichen Prüfungsteilnehmenden bzw. Leistungsstudien von IvDs mit von Studienteilnehmenden stammenden Proben
- Ergebnisse aus der Überwachung nach dem Inverkehrbringen von Vorläuferprodukten oder von als gleichwertig/ analog geltenden Produkten

Im Fokus einer «**klinischen Prüfung**» stehen die klinische Leistungsfähigkeit eines Medizinproduktes wie auch die Sicherheit des Produktes und eventuelle unerwünschte Nebenwirkungen seiner Anwendung. Im Fokus einer «**Leistungsstudie**» stehen die Analyseleistung/ diagnostische Genauigkeit und wissenschaftliche Validität eines IvD und daraus resultierend seine klinische Leistungsfähigkeit.

Für manche Medizinprodukte, z.B. aktive oder implantierbare Geräte, ist die Durchführung von klinischen Prüfungen aufgrund des Risikoprofils obligat. In diesen Fällen werden Daten/ Angaben, die sich auf Äquivalenz zu einem anderen Produkt beziehen (s.o.) als nicht ausreichend erachtet.

Bei Medizinprodukteprüfungen / IvD-Leistungsstudien unterscheidet man **therapeutisch-explorative / explorative Phase I-Studien** (äquivalent zu Phase II-Studien mit Arzneimitteln) und **therapeutisch-konfirmatorische / konfirmatorische Phase II-Studien** (äquivalent zu Phase III-Studien mit Arzneimitteln).

IvD-Leistungsstudien werden in Abhängigkeit davon, ob mit der IvD-Testung invasive oder anderweitig belastende Verfahren verbunden sind, noch eingeteilt in (siehe auch Kapitel «Kategorisierung von Humanforschungsversuchen»):

- nicht-interventionelle Leistungsstudien
- interventionelle Leistungsstudien

Es gibt aus ethischen Gründen keine Studien mit gesunden Probanden.

Phase I-Studien entsprechen in diesem Fall oftmals kurzweiligen Pilot- oder Machbarkeitsstudien mit dem **Produkt-Prototyp** an einer kleinen und homogenen Patientengruppe (12-25 Teilnehmende der Zielgruppe). Es geht hier v.a. um den Nachweis der Zweckbestimmung sowie um Unbedenklichkeit der Anwendung des Produktes für PatientInnen, aber auch AnwenderInnen/ NutzerInnen (z.B. Gesundheitsfachpersonen). Allenfalls werden in diesen Studien auch haptische Aspekte beleuchtet, z.B. bei individuell angepassten Assistenzsystemen (Prothesen).

Vor Start der therapeutisch-konfirmatorischen / konfirmatorischen Studien wird i.d.R. das **Serienprodukt** gefertigt und dann in den Phase II-Studien am Menschen getestet. Dafür wird eine heterogene Gruppe mit moderat hoher Patientenzahl gebildet.

In diesen Studien steht dann die Generation von Daten für die [klinische Bewertung / Leistungsbewertung](#) des Produktes im Vordergrund, die wiederum auf die Konformitätsbewertung und damit Vertriebsfähigkeit des Serienproduktes abzielt.

Tab. 5: Klinische Studienphasen der Medizinprodukte-Entwicklung - vor der Konformitätsbewertung/ CE-Markierung und dem Marktzugang

	Pilot-Phase	Pivotal-Phase
Konzept	therapeutisch-explorativ	therapeutisch-konfirmatorisch
Ziel	Zweckbestimmung Leistung Sicherheit	klinische Bewertung Konformitätsbewertung
Design / Methodik	oft Feasibility-/ Pilotstudie, offen / kontrolliert, monozentrisch	offen / kontrolliert, diverse Designs, multizentrisch
Anzahl Personen	12-25 niedrige Fallzahl homogen	25-200 (selten mehr als 200) höhere Fallzahlen heterogen
Dauer	Wochen / Monate	Monate / Jahre

Die Konformitätsbewertung ist eine Bewertung der Übereinstimmung eines Medizinproduktes / IvD mit den ursprünglich festgelegten Leistungs- und Sicherheitsanforderungen auf Basis der Technischen Dokumentation.

Es ist die Voraussetzung für die Markierung des Produktes mit einem [Konformitätszeichen/ CE-Zeichen](#) und dies wiederum für das Inverkehrbringen und die Vermarktung des Produktes. Der Prozess ist äquivalent dem Zulassungsverfahren für Arzneimittel, läuft aber im Gegensatz nicht über eine Heilmittelbehörde.

Man unterscheidet 2 verschiedene [Konformitätsbewertungsverfahren \(KBV\)](#):

- Bewertung über Selbstdeklaration durch den Hersteller des Medizinproduktes / IvD
- Bewertung durch eine auf Medizinprodukte / IvD ausgerichtete akkreditierte Konformitätsbewertungsstelle (KBS)/ benannte Stelle/ Notified Body (NB) (s.o.)

Die Anwendbarkeit der Verfahren ist abhängig von der [Risikoklasse](#) des Medizinproduktes / IvD (s.o.).

Medizinprodukte respektive IvD, die in Selbstdeklaration durch den Hersteller konformitätsbewertet werden können, sind (siehe Abb. 12):

- Medizinprodukte der Klasse I (nicht-steril, nicht-messend, nicht-wiederverwendbar)
- Systeme und Behandlungseinheiten (Konformitätsbewertung der Einzelkomponenten)
- Sonderanfertigungen (z.B. patientenspezifische Prothese)
- IvD Klasse A (nicht-steril)

Medizinprodukte respektive IvD, die zwingend durch eine Konformitätsbewertungsstelle bewertet werden müssen, sind (siehe Abb. 12):

- Medizinprodukte der Klasse I (steril, messend, wiederverwendbar)
- Medizinprodukte der Klasse IIa und IIb
- Medizinprodukte der Klasse III
- IvD der Klasse B, C und D

Abb. 12: Art des KBV in Abhängigkeit von der Risikoklasse des Medizinproduktes / IvD

<p>durch Konformitätsbewertungsstelle</p> <ul style="list-style-type: none"> Medizinprodukte der Klasse I_s, I_m, I_r (<u>steril, messend, wiederverwendbar</u>) Medizinprodukte der Klasse IIa, IIb und III In-vitro-Diagnostika Klasse A_s (<u>steril</u>) In-vitro-Diagnostika Klasse B, C, D 	<p>durch Hersteller = Selbstdeklaration</p> <ul style="list-style-type: none"> Medizinprodukte der Klasse I (<u>nicht-steril, nicht-messend, nicht-wiederverwendbar</u>) Systeme und Behandlungseinheiten (aus konformen Einzelkomponenten assembliert) Sonderanfertigungen In-vitro-Diagnostika Klasse A (<u>nicht-steril</u>)
---	--

Die Konformitätsbewertungsstelle ist vom Hersteller frei wählbar, obwohl die Antragstellung zeitgleich immer nur bei 1 Stelle erfolgen darf, sodass parallel nicht mehrere Prüfverfahren für das gleiche Produkt/ die gleiche Produktklasse laufen. Eine Konformitätsbewertungsstelle muss nach der Art der angestrebten Bewertung ausgesucht werden, da nicht alle Stellen gleichermassen akkreditiert sind. Manche bewerten nur Medizinprodukte und keine IvD, manche nur Produkte bestimmter Risikoklassen. Informationen dazu finden sich auf der Liste akkreditierter Konformitätsbewertungsstellen: [New Approach Notified and Designated Organisations \(Nando\)](#): [EUROPA - European Commission - Growth - Regulatory policy - NANDO](#) → Filter setzen für Medical Devices und / oder IvD oder für EU-Verordnung, z.B. (EU) 2017/745 oder (EU) 2017/746

Stand Januar 2024:

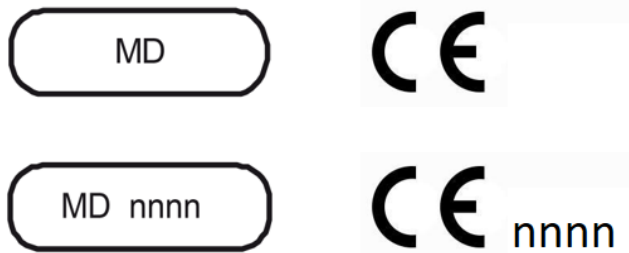
- 43 gemäss [\(EU\) 2017/745 \(EU-MDR\)](#) akkreditierte Stellen in Europa (für Medizinprodukte)
- 12 gemäss [\(EU\) 2017/746 \(EU-IVDR\)](#) akkreditierte Stellen in Europa (für IvD)

Im Zuge einer erfolgreichen Konformitätsbewertung wird, entweder durch den Hersteller selbst oder durch die Konformitätsbewertungsstelle, eine [Konformitätsbescheinigung](#) ausgestellt, die die Grundlage für eine [Konformitätserklärung](#) (in Englisch oder einer Schweizer Amtssprache) mit folgendem Inhalt ist:

- Beschreibung der Zweckbestimmung
- Bestätigung, dass grundlegende Leistungs- und Sicherheitsanforderungen (nach EU-MDR oder EU-IVDR) eingehalten wurden
- Auflistung der angewandten Normen/ standards
- ggf. Beschreibung der angewandten Prüfmethode
- Art des angewandten KBV mit Referenz auf die EU-MDR oder EU-IVDR

Die Konformitätserklärung entspricht einer [Zertifizierung](#) des Produktes und berechtigt nachfolgend zur Markierung mit einem [«Konformitätszeichen»](#), entweder dem [MD-Zeichen](#) (für Produkte, die ausschliesslich in der Schweiz in Verkehr gebracht werden sollen) oder dem [CE-Zeichen](#) (für Produkte, die auch innerhalb der EU / europäischen Wirtschaftsgemeinschaft und ggf. EU-Drittländern vertrieben werden sollen) (siehe Abb. 13).

Abb. 13: MD- / CE-Zertifizierungszeichen zur Markierung von konformitätsbewerteten Medizinprodukten / IvD



Das Zeichen muss jeweils auf dem Produkt selbst (bei sterilen Produkten stattdessen auf der Sterilverpackung), der Gebrauchsanweisung und der höheren Produktverpackungsebene angebracht werden. Falls die Konformitätsbewertung von einer Konformitätsbewertungsstelle vorgenommen wurde, ist das MD- oder CE-Zeichen noch von einer 4-stelligen Kennnummer gefolgt, die der ID der Prüfstelle entspricht (siehe NANDO-Liste) (siehe Abb. 13).

Ausgestellte Konformitätsbescheinigungen müssen von Hersteller oder Konformitätsbewertungsstelle inkl. Produktinformationen (z.B. UDI) an die nationale Gesundheitsbehörde (in der Schweiz: Swissmedic) gemeldet werden. Dies entspricht keiner Zulassung, sondern der [Registrierung der Produkte](#), was Voraussetzung für die seitens der Gesundheitsbehörde wahrgenommene [«Marktüberwachung/ Market Surveillance»](#) im Bereich Medizinprodukte / IvD ist.

Entwicklungsphase nach Konformitätsbewertung/ CE-Markierung ((EU) 2017/745 Art. 27, 29, 93-95, 97-98, Anhang III; (EU) 2017/746 Art. 24, 26, 88-90, Anhang III; HMG Art. 58, 66; MepV Art. 17, 26, 46, 56-63, 66-67, 75-78; IvDV Art. 16, 22, 39, 49-56, 59-60, 66-71; Grund & Thevarajah; BVMed; Johner Institut GmbH)

Der erfolgreichen Konformitätsbewertung folgt i.d.R. das [Inverkehrbringen](#) eines Medizinproduktes / IvD. Als Teil des Qualitäts- / Risikomanagements (s.o.) über den gesamten Lebenszyklus eines Produktes beginnt damit auch die Zeit der [«Überwachung nach dem Inverkehrbringen/ Post-Market Surveillance \(PMS\)»](#), um die Leistungsfähigkeit der Produkte «im Feld»/ auf dem Markt zu monitorieren. Dies bedeutet, dass der Hersteller ein System zur Überwachung der zertifizierten Medizinprodukte / IvDs unterhalten muss, das weiterhin eine proaktive systematische Sammlung von Daten über Qualität, Leistungsfähigkeit und Sicherheit gewährleistet, z.B. durch:

- Informationen aus der Praxis
- Serviceberichte
- Anrufe bei Hotlines
- Kundenbeschwerden

Diese Phase hat eine wichtige Bedeutsamkeit, da die Konformitätsbescheinigung/ CE-Zertifizierung immer nur für 5 Jahre erfolgt.

Nach erneuter Antragstellung und wiederholter Bewertung des Produktes auf Basis von Informationen und Daten aus der Nutzung/ Anwendung am Patienten ([real world data](#)) ist eine Verlängerung um jeweils wieder 5 Jahre möglich (= [Re-Zertifizierung](#)).

Die Überwachung kann ggf. auch über die Anberaumung weiterer [klinischer Studien \(Phase III/ Post-Market-Phase\)](#), den [Anwendungsbeobachtung nach dem Inverkehrbringen](#) (Post-Market Clinical Follow-up (PMCF), Post-Market Performance Follow-up (PMPF)), unterstützt werden, die vergleichbar den Phase IV-Studien mit Arzneimitteln sind und auf das Nachverfolgen von Leistungsparametern sowie das Aufdecken sehr seltener Nebenwirkungen abzielen.

Tab. 6: Klinische Studienphasen der Medizinprodukte-Entwicklung – nach der Konformitätsbewertung/ CE-Markierung und dem Marktzugang

	Post-Market-Phase
Konzept	nach Inverkehrbringen Post-Market Clinical / Performance Follow-up (PMCF, PMPF)
Ziel	Leistung Sicherheit Marktüberwachung
Design / Methodik	Anwendungsbeobachtungen, Datenerhebungsstudien, Investigator-initiated Trials (IITs)
Anzahl Personen	200-... hohe Fallzahlen heterogen
Dauer	Jahre

Mittels der Daten und Informationen aus der PMS wird die Technische Dokumentation, v.a. die Kapitel «Risikoanalyse / Nutzen-Risiko-Bewertung», «klinische Bewertung» und «Überwachung nach dem Inverkehrbringen», regelmässig aktualisiert.

Die Marktüberwachung seitens der Heilmittelbehörde sieht für die Zeit nach dem Inverkehrbringen ausserdem die Sammlung und Beurteilung von Sicherheitsmeldungen (v.a. schwerwiegende Ereignisse und Produktmängel) von Verbrauchern/ Anwendern im Rahmen der **Materiovigilanz** (reaktives System nach Signalen) (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen») vor.

Alle diese Aktivitäten zusammen dienen schlussendlich der Zusammenstellung von **Sicherheits- und Trendberichten** (ggf. inkl. Einreichung bei der KBS), woraus sich potentielle Korrekturen an den Produkten oder vorbeugende Massnahmen ableiten lassen und welche Relevanz für die Re-Zertifizierungs-Verfahren von Medizinprodukten / IvD haben.

Aufwand & Kosten der Medizinprodukte-Entwicklung

Die Entwicklung von Medizinprodukten / IvD ist, v.a. unter Anwendung des neuen Europäischen Medizinprodukterechtes, vergleichbar aufwändig und kostenintensiv wie die Entwicklung von Arzneimitteln (s.o. Exkurs «Aufwand & Kosten der Arzneimittel-Entwicklung»).

Entwicklung und Etablierung anderer gesundheitsbezogener Interventionen (KVG Art. 32, AMWF, AGREE)

Die Entwicklung **gesundheitsbezogener Interventionen jenseits der Arzneimittel und der Medizinprodukte**, wie z.B. neue chirurgische, physiotherapeutische oder auch psychotherapeutische Verfahren, kennt kein behördlich geregeltes Zulassungsverfahren. Dennoch halten auch in den chirurgisch assoziierten medizinischen Disziplinen, in der Physiotherapie, Ergotherapie, Pflege, Diätetik sowie der Psychologie und Psychiatrie neue innovative Konzepte, Techniken, Prozessabläufe und Methoden Einzug in den diagnostisch-therapeutischen Behandlungsalltag.

Ähnlich wie bei den Arzneimitteln oder Medizinprodukten steht am Anfang neuer Heilverfahren eine Idee, ein Hinweis oder Ansatz, auf dem aufbauend evidenzbasiert Forschung zu Wirksamkeit, z.T. auch Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit betrieben wird und deren Ergebnisse auf Fachkongressen und Tagungen vorgestellt und letztlich für eine breite Fach-Community auch publiziert werden.

Die **Etablierung** solch neuer gesundheitsbezogener Interventionen über Instituts- und ggf. auch global über Ländergrenzen hinaus sowie letztlich auch deren Anerkennung und Kostenübernahme durch die obligatorischen Krankenpflegeversicherungen wird v.a. über die entsprechenden nationalen als auch international aktiven **medizinischen Fachgesellschaften, -verbände oder Dachorganisationen** befördert, wie z.B.:

- Foederatio Medicorum Helveticorum (FMH)/ Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte – Ärzteorganisationen und Medizinische Fachgesellschaften: [Fachgesellschaften | FMH](#)
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. – Medizinische Fachgesellschaften: [404 | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. \(awmf.org\)](#)
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS): [CIOMS - COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES](#)
- im Bereich Physiotherapie – Physioswiss: [Physioswiss - Schweizer Physiotherapie Verband - Physioswiss](#) und World Physiotherapy: [World Physiotherapy](#)
- im Bereich Ergotherapie – ErgotherapeutInnen-Verband Schweiz: [Ergotherapie - Home](#) und - World Federation of Occupational Therapists: [World Federation of Occupational Therapists | WFOT](#)
- im Bereich Pflegewissenschaften – Schweizerischer Verein für Pflegewissenschaft (Akademische Fachgesellschaften (AFG)): [Home – Schweizerischer Verein für Pflegewissenschaft \(vfp-apsi.ch\)](#)
- im Bereich Psychologie / Psychotherapie / Psychiatrie – Schweizerische Gesellschaft für Psychologie: [Über die SGP \(swisspsychologicalsociety.ch\)](#) und International Union of Psychological Sciences: [Home - International Union of Psychological Science \(iupsys.net\)](#) oder Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP): [Home – SGPP \(psychiatrie.ch\)](#) und International Federation for Psychotherapy: [IFP - International Federation for Psychotherapy | Society Members \(ifpnet.org\)](#)

Behandlungs-Empfehlungen / Behandlungs-Leitlinien (ZaeFQ; Robin; Dorsch Lexikon der Psychologie)

Die interaktive Zusammenarbeit dieser Interessensvereinigungen (s.o.) mündet u.a. in der Ausarbeitung und Beratung von **Behandlungs-Empfehlungen** sowie nachfolgend der Veröffentlichung neuer **Behandlungs-Leitlinien/ -Guidelines/ Expertenstandards** für bestimmte Erkrankungen/ Krankheitsbilder/ Gesundheitsprobleme, wie z.B.:

- Guidelines: <https://www.guidelines.fmh.ch/index.cfm?l=1>
- Leitlinien: <https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>
- Nationale Versorgungsleitlinien: <https://www.leitlinien.de/>
- Expertenstandards: https://www.dnqp.de/fileadmin/HSOS/Homepages/DNQP/Dateien/Weitere/Uebersicht_Expertenstandards.pdf
- Behandlungsempfehlungen: <https://www.psychiatrie.ch/sgpp/fachleute-und-kommissionen/behandlungsempfehlungen>

Medizinische Leitlinien/ Guidelines sind ein von multidisziplinären medizinischen Expertengruppen erzielter Konsens zur Unterstützung der Entscheidungsfindung von ÄrztInnen bei der Behandlung spezifischer klinischer oder bestimmter Versorgungssituationen. Dafür wird Wissen zu einer klar abgegrenzten Thematik (Symptom, Krankheit, ein Prozess, eine medizinisch-technische Anwendung, eine Therapie) aus unterschiedlichen Quellen (Forschungsergebnisse, Veröffentlichungen, in der Praxis bewährte Verfahren, etc.) systematisch recherchiert, gesammelt und bewertet.

Man unterscheidet dabei, nicht zuletzt in Abhängigkeit vom Evidenzgrad, 3 verschiedene Herangehensweisen (siehe Abb. 14):

- die Erarbeitung eines informellen Konsenses durch eine Expertengruppe (Entwicklungs-/ Qualitätsstufe S1)
- die Entwicklung auf Basis formaler Konsensfindung (Entwicklungs- / Qualitätsstufe S2k) und / oder formaler Evidenz-Recherche (Entwicklungs- / Qualitätsstufe S2e)

- die Konzeption unter Zuhilfenahme zusätzlicher Elemente einer systematischen Entwicklung wie Logik-, Entscheidungs- und Outcome-Analysen bzw. die Bewertung der klinischen Relevanz wissenschaftlicher Studien (Entwicklungs- / Qualitätsstufe S3)

Abb. 14: S-Klassifikation von Behandlungsleitlinien (Cochrane, Deutschland)

S3	Evidenz- und Konsensbasierte Leitlinie	Repräsentatives Gremium, Systematische Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur, Strukturierte Konsensfindung
S2e	Evidenzbasierte Leitlinie	Systematische Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur
S2k	Konsensbasierte Leitlinie	Repräsentatives Gremium, Strukturierte Konsensfindung
S1	Handlungsempfehlungen von Expertengruppen	Konsensfindung in einem informellen Verfahren

SYSTEMATIK

Leitlinien/ Guidelines sind nicht rechtsverbindlich, sondern entsprechen [praxisorientierten Handlungsempfehlungen/ Hilfestellungen](#), von denen im Einzelfall auch abgewichen werden kann oder muss.

Der Grad der Empfehlungen («[sollte](#)» / «[soll](#)» / «[kann](#)» angewendet werden) richtet sich nach der Stufe der Evidenz/ wissenschaftlichen Aussagefähigkeit (siehe Kapitel «Versuchsanordnung»), je nachdem welches Einteilungssystem verwendet wird, z.B. von A (Meta-Analyse/ systematischer Review) bis D (Expertenmeinung) oder nach AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) von Ia (wenigstens ein systematischer Review auf der Basis methodisch hochwertiger randomisierter, kontrollierter Studien (RCT)) bis IV (Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung), Expertenkommissionen, beschreibende Studien).

Zur Sicherstellung einer hohen Qualität der Behandlungsleitlinien haben eine Reihe von Organisationen, von denen die meisten auch im internationalen Leitliniennetzwerk/ Guidelines International Network (G-I-N) kooperieren, anerkannte Kriterien und Standards für ein strukturiertes und methodisches Vorgehen bei der Entwicklung und Evaluation dieser Dokumente generiert, wie z.B.:

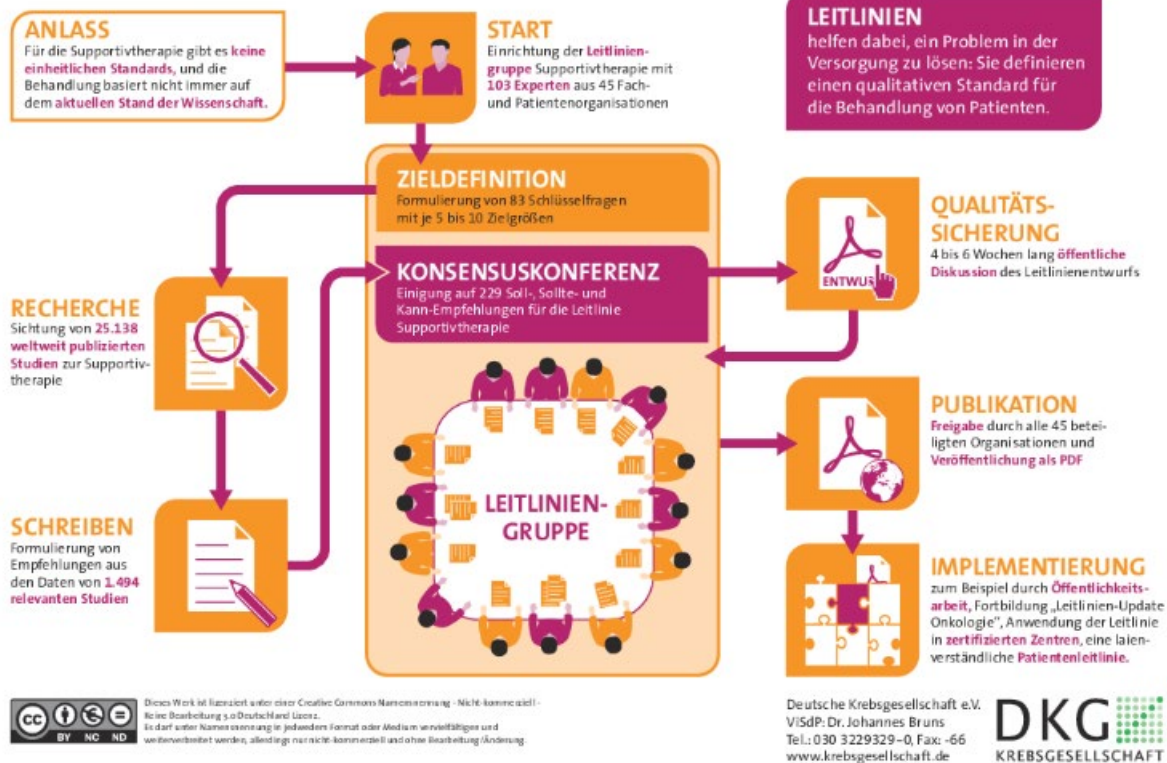
- das AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation)-Tool
- das Deutsche Leitlinien-Bewertungsinstrument (DELBI)
- das Regelwerk der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AMWF) (orientiert sich stark am AGREE II)
- Kriterien des Institute of Medicine (IOM)

Abb. 15: Entwicklung einer Behandlungsleitlinie – Beispiel (Hautkrebs-Netzwerk Deutschland e.V.)

Wie kommt eine Leitlinie in die Welt?

verdeutlicht am Beispiel der S3-Leitlinie „Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen“ aus dem Leitlinienprogramm Onkologie

Leitlinienprogramm
Onkologie



Aufwand & Kosten der Leitlinien-Entwicklung

Behandlungsleitlinien/ Guidelines sind regelmässig zu überprüfen und ggf. anzupassen. Auch ihre Entwicklung und Überarbeitung ist zeit- und kostenintensiv; die Entwicklungsdauer kann 1- 3 Jahre umfassen, die Kosten pro Leitlinie/ Guideline können bis zu 200.000 USD betragen.

Referenzen

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)-Regelwerk: *Leitlinien der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften*, <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>, letzter Abruf: Januar 2024

Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE): *AGREE-Tools*, <https://www.agreetrust.org/>, letzter Abruf: Januar 2024

Blasius, H. (2014): *Arzneimittelentwicklung - Präklinische und klinische Prüfung, 1. Teil*, Deutsche Apotheker Zeitung, Heft 22 <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2014/daz-22-2014/arzneimittelentwicklung>

Bundesamt für Statistik (BFS) (2023): *Forschung und Entwicklung in der Schweiz 2021*, <file:///C:/Users/filcl/Downloads/139-2101.pdf>

Bundesverband Medizintechnologie (BVMed) (2016): *Der lange Weg eines Medizinprodukts von der Idee bis zur Anwendung am Patienten - Medizinprodukte sind sicher, leistungsfähig und wirksam*, <file:///C:/Users/filcl/Downloads/aufsatz-der-lange-weg-eines-medizinprodukts-von-der-idee-bis-zur-anwendung-am-patienten-medizinprodukte-sind-sicher-leistungsfahig-und-wirksam%20.pdf>

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (1994, Stand: 01.03.2024) *Bundesgesetz über die Krankenversicherung (KVG)*, https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1995/1328_1328_1328/de

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2000, Stand: 01.01.2025): *Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte - Heilmittelgesetz (HMG)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2001/422/de>

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2011, Stand: 01.09.2023): *Bundesgesetz über die Forschung am Menschen - Humanforschungsgesetz (HFG)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/617/de>

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2012, Stand: 01.07.2023) *Bundesgesetz über die Förderung der Forschung und der Innovation (FIFG)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/786/de>

CMR INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL R&D FACTBOOK (2012): *Global ethical pharmaceutical sales*, Thomson Reuters

Cochrane Deutschland: *Leitlinien*, <https://www.cochrane.de/leitlinien>, letzter Abruf: Januar 2024

Dorsch Lexikon der Psychologie: *Leitlinie, Behandlungsleitlinie*, <https://dorsch.hogrefe.com/stichwort/leitlinie-behandlungsleitlinie>, letzter Abruf: Januar 2024

Europäische Kommission / New Approach Notified and Designated Organisations (NANDO) (2024): *Liste der akkreditierten Konformitätsbewertungsstellen*, https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=directive.notifiedbody&dir_id=34

Europäisches Parlament und Rat (2001): *Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel*, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/ALL/?uri=celex%3A32001L0083>

Europäisches Parlament und Rat (2004): *Richtlinie 2004/27/EG zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel*, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/ALL/?uri=CELEX:32004L0027>

Europäisches Parlament und Rat (2017): *Europäische Verordnung für Medizinprodukte - (EU) 2017/745/ EU-MDR*, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>

Europäisches Parlament und Rat (2017): *Europäische Verordnung für In-vitro-Diagnostika - (EU) 2017/746/ EU-IVDR*, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0746>

European Medicines Agency (EMA): <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>, letzter Abruf: Januar 2024

Gabler Wirtschaftslexikon: *Forschung und Entwicklung*, <https://wirtschaftslexikon.gabler.de/definition/forschung-und-entwicklung-fe-36421/version-259874>, letzter Abruf: Januar 2024

Grund A. & Thevarajah J. (2007): *Klinische Studien mit medizinischen Geräten in Deutschland: Regulatorische und gesetzliche Aspekte*, Aufsatz in: Zeitschrift für das gesamte Medizinprodukterecht, 4/2007, S. 93-96: https://www.mpr.nomos.de/fileadmin/mpr/doc/2007/MPR_07_04_02.pdf

Hautkrebs-Netzwerk Deutschland e.V.: *Behandlungs-Leitlinien*, <https://hautkrebs-netzwerk.de/behandlungs-leitlinien/>, letzter Abruf: Januar 2024

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH): *Common Technical Document (CTD)*, <https://www.ich.org/page/ctd>, letzter Abruf: Januar 2024

Johner Institut GmbH: *Entwicklungsprozess und Prozessmodelle*, <https://www.johner-institut.de/blog/tag/entwicklungsprozess/>, letzter Abruf: Januar 2024

Liedtke, R.K. (2011): *Allgemeine Pharmakologie*, Kindle Edition

Medical Device Coordination Group (MDCG) (2019): *MDCG 2019-11 - Guidance on Qualification and Classification of Software in Regulation (EU) 2017/745 – MDR and Regulation (EU) 2017/746 – IVDR*, https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en

Medical Device Coordination Group (MDCG) (2020): *MDCG 2020-1 - Guidance on Clinical Evaluation (MDR) / Performance Evaluation (IVDR) of Medical Device Software*, https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en

Medical Device Coordination Group (MDCG) (2020): *MDCG 2020-5 - Clinical Evaluation - Equivalence. A guide for manufacturers and notified bodies*, https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en

Medical Device Coordination Group (MDCG) (2020): *MDCG 2020-16 - Guidance on Classification Rules for in vitro Diagnostic Medical Devices under Regulation (EU) 2017/746*, https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en

Medical Device Coordination Group (MDCG) (2021): *MDCG 2021-24 - Guidance on classification of medical devices*, https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en

Medical Device Coordination Group (MDCG) (2021): *Helsinki Procedure - Helsinki Procedure for borderline and classification under MDR & IVDR*, https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en

Medical Device Coordination Group (MDCG) (2022): *MDCG 2022-2 - Guidance on general principles of clinical evidence for In Vitro Diagnostic medical devices (IVDs)*, https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en

Medical Device Coordination Group (MDCG) (2022): *MDCG 2022-5 - Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices*, https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en

Oyon, B. (2016): *How are drugs developed and approved? The drug development process.*, Hub pages, <https://discover.hubpages.com/education/How-are-drugs-developed-and-approved-The-drug-development-process>

Reimbursement, INFO: *Deutsches Leitlinien-Bewertungsinstrument (DELBI)*, <https://reimbursement.info/glossar/delbi/>, letzter Abruf: Januar 2024 und: <https://www.leitlinien.de/hintergrund/leitlinien-manual>, letzter Abruf: Januar 2024

Robin G. et. al. (2011): *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*, Institute of Medicine, Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, Washington (DC): National Academies Press (US)

Schweizerischer Bundesrat (2020, Stand: 01.11.2023): *Medizinprodukteverordnung (MepV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/552/de>

Schweizerischer Bundesrat (2020, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/553/de>

Schweizerischer Bundesrat (2022, Stand: 01.01.2025): *In-vitro Diagnostika-Verordnung (IvDV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2022/291/de>

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic): *Zulassung Humanarzneimittel*, <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/authorisations.html>, letzter Abruf: Januar 2024

Schweizer Verband der forschenden Pharma (Interpharma) - biotechlerncenter: *Wie ein neues Arzneimittel entsteht*, <https://biotechlerncenter.interpharma.ch/themen/wie-ein-medikament-entsteht/>, letzter Abruf: Januar 2024

Science Media Center (smc) Germany (2017): *Arzneimittel: Von der Entwicklung bis zur Zulassung*, Fact sheet, <https://www.sciencemediacenter.de/alle-angebote/fact-sheet/details/news/arzneimittel-von-der-entwicklung-bis-zur-zulassung/>

Staatssekretariat für Bildung, Forschung und Innovation (SBFI) (2022): *Forschung und Innovation in der Schweiz – Zwischenbericht 2022*, file:///C:/Users/filcl/Downloads/f-i-bericht-2022_d.pdf

Tufts Center for the Study of Drug Development (2014): *Cost of Developing a New Drug*, <https://csdd.tufts.edu/cost-study>

Verband der forschenden Pharmaunternehmen in Deutschland (vfa): *Wie funktioniert Pharmaforschung?*, <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/so-funktioniert-pharmaforschung>, letzter Abruf: Januar 2024

Weltgesundheitsorganisation (WHO): *WHO Manual, Abs. XV.2*, <https://www.who.int/teams/health-ethics-governance/governance/research>, letzter Abruf: Januar 2024

Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen (ZaeFQ) (2001): *Systematische Evidenz-Recherche*, 95 Suppl. I, Urban & Fischer Verlag, https://www.awmf.org/fileadmin/migrated/content_uploads/llman-05_01.pdf

Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz

Lernziele

Kursteilnehmende ...

- kennen die wichtigsten Rechtsdokumente der Schweizer Humanforschungsgesetzgebung, deren Zweck und Geltungsbereich.
- sind mit den wichtigsten Begriffen/ Termini aus der Schweizer Humanforschungsgesetzgebung vertraut.
- haben einen Überblick über grundlegende Voraussetzungen für die biomedizinische Humanforschung in der Schweiz.

Stufen der Schweizer Rechtsordnung

Die biomedizinische Humanforschung ist in der Schweiz umfassend reguliert. Die Humanforschungsgesetzgebung umfasst Konstrukte und Dokumente auf allen Ebenen der Rechtsordnung (siehe Abb. 1) - von der Schweizer Bundesverfassung über Gesetze und Verordnungen bis hin zu Weisungen/ Wegleitungen.

Die [Bundesverfassung](#) der Schweizerischen Eidgenossenschaft inkl. einflussnehmende Staatsverträge (z.B. Mutual Recognition Agreements (MRAs)) sind die Rechtsquellen auf oberster Stufe. Verfassungsänderungen benötigen immer die Zustimmung des Volkes und ein Ständemehr. Die Verfassung schafft die Grundlage für untergeordnete Rechtskonstrukte, die Gesetze und Verordnungen.

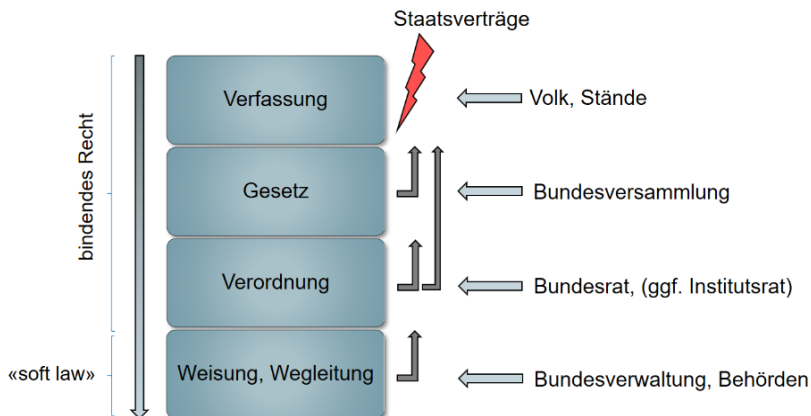
Gesetze und Verordnungen haben ihre rechtliche Grundlage in der Bundesverfassung und dienen als konkrete Ausführungen von verfassungsrechtlichen Bestimmungen. Sie dürfen nie in Widerspruch zur Bundesverfassung (und Staatsverträgen) stehen.

[Bundesgesetze](#) werden durch die Bundesversammlung, also das Parlament, erlassen und unterstehen dem fakultativen Referendum.

[Verordnungen](#) sind den Gesetzen hierarchisch untergeordnet, sie gelten als Ausführungen/ Konkretisierungen dieser (oder der Verfassung). Verordnungen werden üblicherweise vom Bundesrat erlassen und dürfen analog den Gesetzen nicht in Widerspruch zu übergeordneten Rechtsquellen, also den Gesetzen und / oder der Verfassung, stehen. [Selbstständige Verordnungen](#) stützen sich direkt auf die Verfassung, [unselbstständige Verordnungen](#) stützen sich auf ein Gesetz. Die meisten Schweizer Verordnungen sind unselbstständige Verordnungen.

[Weisungen](#) und [Wegleitungen](#) sind Bestimmungen für den Vollzug der Bundesbehörden und -verwaltungen; sie werden durch diese Institutionen auch erlassen. Dienstweisungen regeln detaillierte Verfahrensabläufe für den Vollzug der Gesetze und Verordnungen bei den Behörden selber, haben aber keinerlei gesetzlich bindenden Charakter (= soft law).

Abb. 1: Stufen der Rechtsordnung in der Schweiz



Rechtsdokumente für die Humanforschung in der Schweiz

Stufe «Verfassung» (Schweizer Bundesverfassung Art. 7, 10, 11, 13, 16, 20, 27, 118)

Auf Bundesverfassungsebene (erlassen in 1999) interessiert bzgl. der Humanforschung in der Schweiz v.a. der Art. 118 «Schutz der Gesundheit». Dieser hat einen Unterartikel, den [Art. 118b](#), welcher vom Parlament erst 2009 verabschiedet und 2010 im Rahmen eines Volksentscheids mit 77.2% «Ja»-Stimmen angenommen wurde. Er bezieht sich ganz konkret auf die «Forschung am Menschen» in den Bereichen Biologie und Medizin und gewährt dem Bund das Recht die Humanforschung umfassend zu regeln. Der Artikel stellte die Grundlage für den Erlass des «Bundesgesetzes über die Forschung am Menschen» respektive des Humanforschungsgesetzes (HFG).

Weitere wichtige, die Humanforschung teilweise tangierende Verfassungsartikel sind:

- Art. 7: Menschenwürde
- Art. 10: Recht auf Leben und persönlich Freiheit
- Art. 11: Schutz von Kindern und Jugendlichen
- Art. 13: Schutz der Privatsphäre
- Art. 16: Persönliche Meinungs- und Informationsfreiheit
- Art. 20: Wissenschaftsfreiheit
- Art. 27: Wirtschaftsfreiheit

Stufe «Gesetz» (HMG Art. 1-2; HFG Art. 1-5, 10; HFV Art. 25, USZ)

Auf Gesetzesebene stehen für die Humanforschung 2 Konstrukte im Vordergrund:

- das 2000 erlassene und 2002 in Kraft gegangene [«Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte»](#) respektive [Heilmittelgesetz \(HMG\)](#)
- das in 2011 erlassene und 2014 in Kraft gegangene [Humanforschungsgesetz \(HFG\)](#) (s.o.)

HMG

Im Zentrum des HMGs steht der [Schutz der Gesundheit von Mensch und Tier](#), indem:

- nur qualitativ hochstehende, sichere und wirksame Heilmittel in Verkehr gebracht werden
- in Verkehr gebrachte Heilmittel nur zweckentsprechend und massvoll verwendet werden
- eine sichere und geordnete Versorgung mit Heilmitteln (einschliesslich fachlicher Information und Beratung) in der ganzen Schweiz angeboten wird
- vor Täuschung im Bereich Heilmittel geschützt wird

- die Leistungsfähigkeit und Unabhängigkeit der schweizerischen Heilmittelkontrolle (u.a. Marktkontrolle) gewahrt wird

In den Geltungsbereich des HMG fallen:

- Heilmittel (= Arzneimittel und Medizinprodukte)
 - inkl. Produkte ohne medizinische Zweckbestimmung, die aber ein ähnliches Risikoprofil wie Medizinprodukte haben
 - exkl. Medizinprodukte für Tiere
- Betäubungsmittel, insofern sie als Heilmittel verwendet werden (z.B. Anästhetika)
- Heilverfahren (z.B. Gentherapie), insofern sie in Zusammenhang mit Heilmitteln stehen

Das HMG regelt:

- die Herstellung von Arzneimitteln
- die Zulassung von Arzneimitteln
- den Vertrieb, die Verschreibung und Abgabe von Arzneimitteln
- die Anforderungen für das Inverkehrbringen von Medizinprodukten
- die Anforderungen an Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Heilmitteln
- die Betriebsbewilligung für Herstellung, Grosshandel sowie Inspektion dieser Betriebe
- die Marktüberwachung von Heilmitteln
- die Kontrolle des Betäubungsmittelverkehrs

Die Überwachungsbehörde für die Umsetzung des HMGs ist das [Bundesinstitut für Heilmittel «Swissmedic»](#), welches seine Arbeit mit dem Inkraftsetzen des HMGs in 2002 aufgenommen hat. Zuvor waren die Kantone zuständig für regulatorische Aspekte im Bereich Arzneimittel und die zuständige Behörde war die Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel (IKS).

HFG

Im Zentrum des HFGs steht:

- der [Schutz der Würde](#), [Persönlichkeit](#) und [Gesundheit](#) des Menschen in der Forschung
- die Schaffung [günstiger Rahmenbedingungen](#) für die Forschung
- die Sicherstellung der [Qualität](#) der Forschung am Menschen
- die Gewährleistung der [Transparenz](#) der Forschung am Menschen

In den Geltungsbereich des HFG fällt:

- Forschung zu [Krankheiten des Menschen](#) (Ursachen, Prävention, Diagnose, Therapie, Epidemiologie von physischen und psychischen Beeinträchtigungen der Gesundheit)
- Forschung zu [Aufbau und Funktion des menschlichen Körpers](#) (Anatomie, Physiologie, Genetik, Eingriffe und Einwirkungen auf den menschlichen Körper)
- Forschung zur [öffentlichen Gesundheit](#)

Forschende interagieren dabei mit:

- lebenden [Personen](#)
- verstorbenen Personen
- [Embryonen / Föten](#) (in-vivo oder tot) (keine Änderungen von Eigenschaften eines Embryos / Fötus` ohne Bezug zu einer Krankheit)
- [gesundheitsbezogenen Personendaten](#)
 - Informationen über eine bestimmte oder bestimmbare Person, die sich auf deren Gesundheit oder Krankheit beziehen, z.B. Angaben zu Befragungen, Aufzeichnungen über den Verlauf einer Behandlung, Resultate medizinisch-technischer Diagnoseverfahren, wie Laboruntersuchungen, EKG, EEG, Bildgebung
 - inkl. genetischer Daten (Informationen über das Erbgut, die durch eine genetische (zytogenetische oder molekulargenetische) Untersuchung gewonnen werden)
- [biologischem Material/ Proben](#)

- Körpersubstanzen von lebenden Personen, z.B. Blut, Liquor, Stuhl, Gewebe, Sputum → aus regulatorischer Sicht genetischen Daten (s.o.) gleichgestellt

Ausserhalb des Geltungsbereiches des HFG ist/ sind (siehe auch Kapitel «Bewilligungsverfahren»):

- Forschung zu Fragestellungen, die weder Krankheiten des Menschen oder Aufbau und Funktion des menschlichen Körpers tangieren
 - Forschung ohne Eingriff in oder Einwirkungen auf den menschlichen Körper, z.B. Forschung in Pädagogik (z.B. zu schulischen Leistungen), Arbeitspsychologie (z.B. Wohlfühlen am Arbeitsplatz), Ökonomie (z.B. Einkaufsverhalten)
 - Forschung zu Zwecken der Qualitätssicherung in einer Institution
- individuelle Heilversuche/ Case Studies
 - Ergebnisse sind nicht «verallgemeinerbar» für eine Zielgruppe/ Zielpopulation
- Forschung an Embryonen in-vitro
 - es gilt das Stammzellenforschungsgesetz
- Forschung an Tieren, z.B. in der prä-/ nicht-klinischen Entwicklung
 - es gilt das Tierschutzgesetz
- Forschung mit [anonymen](#) oder [anonymisierten gesundheitsbezogenen Daten](#) / [anonymisiertem biologischen Material/ Proben](#)
 - kein Schutzbedarf aus Datenschutzperspektive

Exkurs: Begriffe der De-Identifizierung von Daten / Proben («anonym erhoben» / «anonymisiert», etc.) (HFG Art. 25-26; swissethics; Kapitel «Datenschutz & Datensicherheit», «Aufklärung & Einwilligung»)

«anonym erhobene» Daten

- [von Anfang an](#) werden die Daten nur so erhoben, dass sie (auch in ihrer Kombination) keinen Rückschluss auf das Datensubjekt/ die betroffene Person erlauben, also [ohne personenidentifizierende Angaben](#)
- oftmals Befragungen (Surveys) im öffentlichen Raum
- in Bezug auf konkrete Krankheiten und deren Behandlung im Spitalalltag [unbedeutend](#) → solche Daten werden immer in Informationssystemen von Gesundheitseinrichtungen (Spitälern, Ambulatorien, Arztpraxen, etc.) abgelegt und gespeichert (im Spitalalltag werden gesundheitsbezogene Daten nie anonym erhoben)

«anonymisierte» Daten / Proben

- Anonymisierung entspricht vom Prinzip her einer Verschlüsselung/ Pseudonymisierung/ Codierung (s.u.)
 - [alle personenbezogenen Angaben](#), wie Name, Adresse, Geburtsdatum, eindeutige Identifikationsnummer, z.B. AHV-Nummer, KISIM-Nummer, [irreversibel unkenntlich gemacht/ gelöscht](#)
- es gibt auch [keinen Schlüssel mehr zur Entschlüsselung](#) (von unabhängiger/ nicht in das Forschungsprojekt involvierter Instanz informationstechnisch zerstört)
- [Wiederherstellung](#) des Bezugs zur Person ist [nicht](#) bzw. nur mit unverhältnismässigem Aufwand (kriminelle Aktivitäten, z.B. Hacking, Codebreaking, exzessives Kombinieren/ Matching der Daten, Diebstahl des Schlüssels, Bestechung) [möglich](#) (siehe Abb. 2)
- muss gemäss einem methodischen Vorgehen basierend auf aktuellem Stand der Technik erfolgen (muss dokumentiert sein inkl. Beschreibung des verbleibenden Re-Identifikationsrisikos)
- im Spitalalltag [sehr selten](#)

«verschlüsselte/ pseudonymisierte/ codierte» Daten / Proben

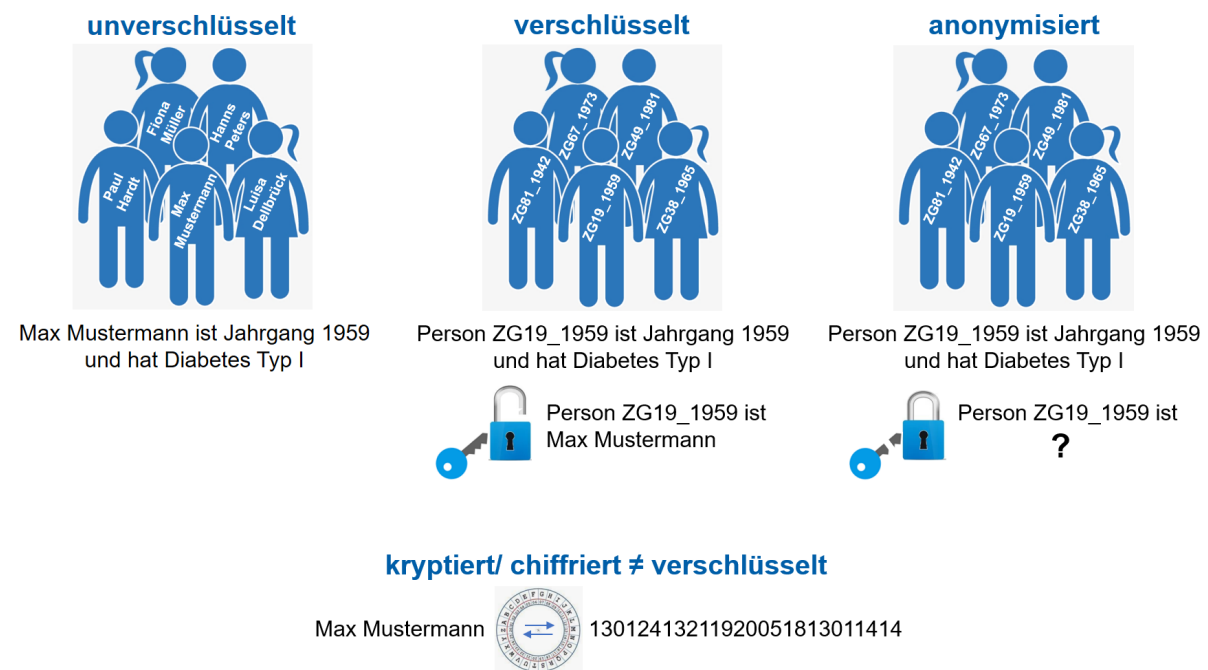
- [alle personenbezogenen Angaben](#), wie Name, Adresse, Geburtsdatum, eindeutige Identifikationsnummer, z.B. AHV-Nummer, KISIM-Nummer, [unkennlich gemacht](#) (z.B. gemäss: [De-Identification of patient data - Concept DRS \(usz.ch\)](#))
- [Verknüpfung](#) der Daten / Proben mit einer Person [über](#) einen [Schlüssel/ Code möglich](#) (siehe Abb. 2)

- Zuordnung zur entsprechenden Person ohne Zugang zum Schlüssel/ Code oder zu Quelldaten nicht oder nur mit unverhältnismässigem Aufwand (kriminelle Aktivitäten, z.B. Hacking, Codebreaking, Diebstahl, Bestechung) möglich
 - in klinischen Versuchen wird der Codierungs-Schlüssel im Prüfordner/ Investigator Site File (ISF) abgelegt (siehe Kapitel «Datenschutz & Datensicherheit», «Studiendokumentation»)
 - in nicht-klinischen Weiterverwendungsversuchen mit verschlüsselten Daten / Proben muss Schlüssel von unabhängiger/ nicht in das Forschungsprojekt involvierter Person / Organisationseinheit (= **Datentreuhänder**) getrennt von der Daten- / Probensammlung aufbewahrt werden (Forschende haben keinen Zugang zum Schlüssel (Daten scheinen aus deren Sicht anonym/ anonymisiert)) (siehe Kapitel «Datenschutz & Datensicherheit»)
- muss gemäss einem methodischen Vorgehen basierend auf aktuellem Stand der Technik erfolgen
- Verschlüsselung/ Pseudonymisierung/ Codierung gemäss swissethics bspw.:
 - adäquat: z.B. Codierungsnummer + Geburtsjahr (JJJJ) + Geschlecht
 - inadäquat: z.B. Codierungsnummer + Geburtsdatum (TT/MM/JJJJ) und / oder + Initialen und / oder + AHV-Nummer
- **CAVE:** ≠ Kryptierung/ Chiffrierung (bezieht sich auf Umwandlung von Klartexten in nicht-lesbare Geheimtexte aus unverständlicher Zeichenfolge) (siehe Abb. 2)

«unverschlüsselte» Daten / Proben

- alle **personenbezogenen Angaben**, wie Name, Adresse, Geburtsdatum, eindeutige Identifikationsnummer, z.B. AHV-Nummer, KISIM-Nummer, sind **erkennbar vorhanden**
- **Verknüpfung** der Daten / Proben mit einer Person **möglich** (Person ist **identifizierbar**) (siehe Abb. 2)

Abb. 2: Möglichkeiten des Personenbezugs von Studiendaten («unverschlüsselt» versus «verschlüsselt/ pseudonymisiert/ codiert» versus «anonymisiert» versus «kryptiert/ chiffriert»)



Die verantwortliche Überwachungsbehörde für die Umsetzung des HFG sowie Revisionen am Gesetz ist das Bundesamt für Gesundheit (BAG).

Andere wichtige Bundes- oder kantonale Gesetze, die die biomedizinische Humanforschung in der Schweiz (zumindest teilweise) beeinflussen, sind:

- Schweizerisches Strafbuch (StGB)

- Zivilgesetzbuch (ZGB), z.B. Kindes- und Erwachsenenschutzrecht, Obligationenrecht (OR)
- Datenschutzgesetz (DSG)
- Gesetz über die Information und den Datenschutz (IDG) (kantonales Datenschutzgesetz Kanton Zürich)
- Strahlenschutzgesetz (StSG)
- Stammzellenforschungsgesetz (StFG)
- Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)
- Gentechnikgesetz (GTG)
- Transplantationsgesetz
- Zürcher Patientinnen- und Patientengesetz
- Krankenversicherungsgesetz (KVG)

Stufe «Verordnung» (KlinV Art. 1-2, KlinV-Mep Art. 1-2; HFV Art. 1; Transplantationsverordnung Art. 2)

Auf Verordnungsebene sind für die Humanforschung v.a. die 4 Ausführungsbestimmungen zum HFG von Belang:

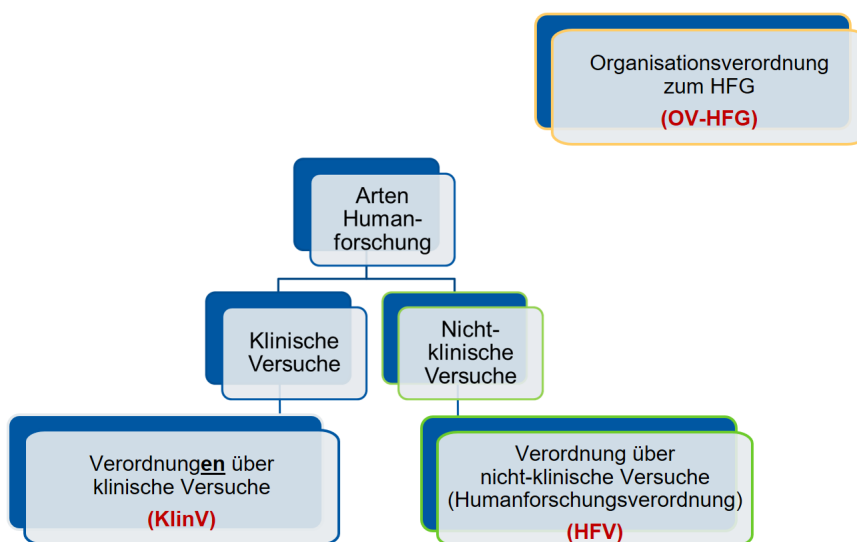
- die 2013 erlassene und 2014 in Kraft gegangene «Verordnung über klinische Versuche mit Ausnahme klinischer Versuche mit Medizinprodukten» respektive «Verordnung über klinische Versuche (KlinV)»
- die 2020 erlassene und im Mai 2021 in Kraft gegangene «Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)»
- die 2013 erlassene und 2014 in Kraft gegangene «Verordnung über die Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche» respektive «Humanforschungsverordnung (HFV)»
- die 2013 erlassene und 2014 in Kraft gegangene «Organisationsverordnung zum Humanforschungsgesetz (OV-HFG)»

Zusammen stellen Sie das konkretisierende Ausführungsrecht zum HFG dar.

Abgesehen von der OV-HFG basieren die anderen 3 Verordnungen auf der grundsätzlichen Struktur des HFG, welches die Humanforschung in «klinische Versuche» (dafür stehen die beiden KlinVs) und «nicht-klinische Versuche/ Humanforschungsprojekte» (dafür steht die HFV) unterteilt (siehe Abb. 3).

CAVE: Der Begriff «nicht-klinisch» eignet sich aus Abgrenzungsgründen, bedeutet aber nicht, dass nicht-klinische Versuche ausserhalb eines klinischen Settings stattfinden; im Gegenteil, viele Forschungsgruppen in Spitälern oder Arztpraxis-/ Ambulanz-Zentren führen gleichermassen und oftmals auch parallel klinische wie nicht-klinische Versuche durch.

Abb. 3: Struktur des HFGs inkl. assoziierter Verordnungen



KlinV («Klinischer Versuch»)

- Forschungsprojekt mit Personen
- prospektiv ausgerichtet
- eine oder mehrere Intervention(en) (jedwede Handlung(en)/ Massnahme(n) zu klinischen Zwecken oder in der biomedizinischen Grundlagenforschung), der/ denen Menschen unterzogen/ ausgesetzt werden und deren Wirkung(en) auf Gesundheit oder Aufbau oder Funktion des menschlichen Körpers untersucht wird/ werden
 - mit Arzneimitteln = **klinische Studie**
 - mit Medizinprodukten = **klinische Prüfung** (systematische Untersuchung mit einer oder mehreren Personen zur Bewertung der Leistung oder Sicherheit eines Medizinproduktes)
 - mit In-vitro-Diagnostika (IvD) = **Leistungsstudie** (systematische Untersuchung biologischen Materials von einer oder mehrerer Personen zur Feststellung / Bestätigung der Analyseleistung oder klinischen Leistung eines IvD)

Die für klinische Versuche geltenden Verordnungen sind die KlinV oder die KlinV-Mep (s.o.).

Die KlinV regelt:

- in Kapitel 2 - Versuche mit/ der
 - **Arzneimitteln/ Investigational Medicinal Products (IMPs)** (auch Radiopharmazeutika)
 - **Transplantatprodukten (TpPs)** (somatische Zelltherapeutika, biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte)
 - Produkte aus menschlichen Organen, Geweben oder Zellen, wobei die Organe / Gewebe / Zellen entweder substanziell bearbeitet wurden (Zellvermehrung in Kultur, genetische Modifikation, Differenzierung oder Aktivierung) oder in Transplantat-EmpfängerInnen eine andere Funktion wahrnehmen sollen als in SpenderInnen
 - Produkte aus tierischen Organen, Geweben oder Zellen
 - **gentechnisch veränderten oder pathogenen Organismen (GVO)** (v.a. Arzneimittel mit replikationskompetenten Viren)
 - **Gentherapie (GT)** (Einbringung genetischer Information in somatische Zellen (In-vivo-Gentherapie))
 - speziellen **Devitalisierungsprodukten nach HMG Art. 2a Abs. 2** (Produkte, die devitalisierte menschliche Gewebe oder Zellen oder deren Derivate enthalten und keine Heilmittel sind, aber eine Funktion als Heilmittel haben)
 - da solche Produkte und so auch Forschungsversuche mit ihnen äusserst selten sind, werden sie im Rahmen des GCP-Kurses nicht explizit gelistet und behandelt
- in Kapitel 3 - Versuche der
 - **Transplantation** (Verpflanzung organischen Materials, z.B. Transplantate aus Zellen, Geweben, Organen oder Organsystemen, wie Finger oder Hand)
 - klinische Versuche der Xenotransplantation (Zellen / Organe / Gewebe von Tieren) unterliegen der «Xenotransplantationsverordnung»
- in Kapitel 4
 - **Übrige klinische Versuche** (z.B. chirurgische Interventionen/ Operationsverfahren, Massnahmen/ Prozesse der Pflege, Verfahren der Physio- und Ergotherapie, Fragestellungen der Sport- und Ernährungswissenschaften, diagnostische und therapeutische Verfahren der Psychologie und Psychiatrie)

Die KlinV-Mep regelt:

- in Kapitel 2
 - **klinische Prüfungen mit Medizinprodukten (Mep, MD)** inkl. weitere Produkte ohne medizinische Zweckbestimmung, aber ähnlichem Risikoprofil wie Medizinprodukte, z.B. Kontaktlinsen ohne Korrekturfunktion
 - **Leistungsstudien mit In-vitro-Diagnostika (IvD)**

HFV («Nicht-klinischer Versuch»)

- Forschungsprojekt mit Personen, prospektiv ausgerichtet
oder
- Weiterverwendungsprojekt ohne Personen

Die für nicht-klinische Versuche geltende Verordnung ist die HFV (s.o.).

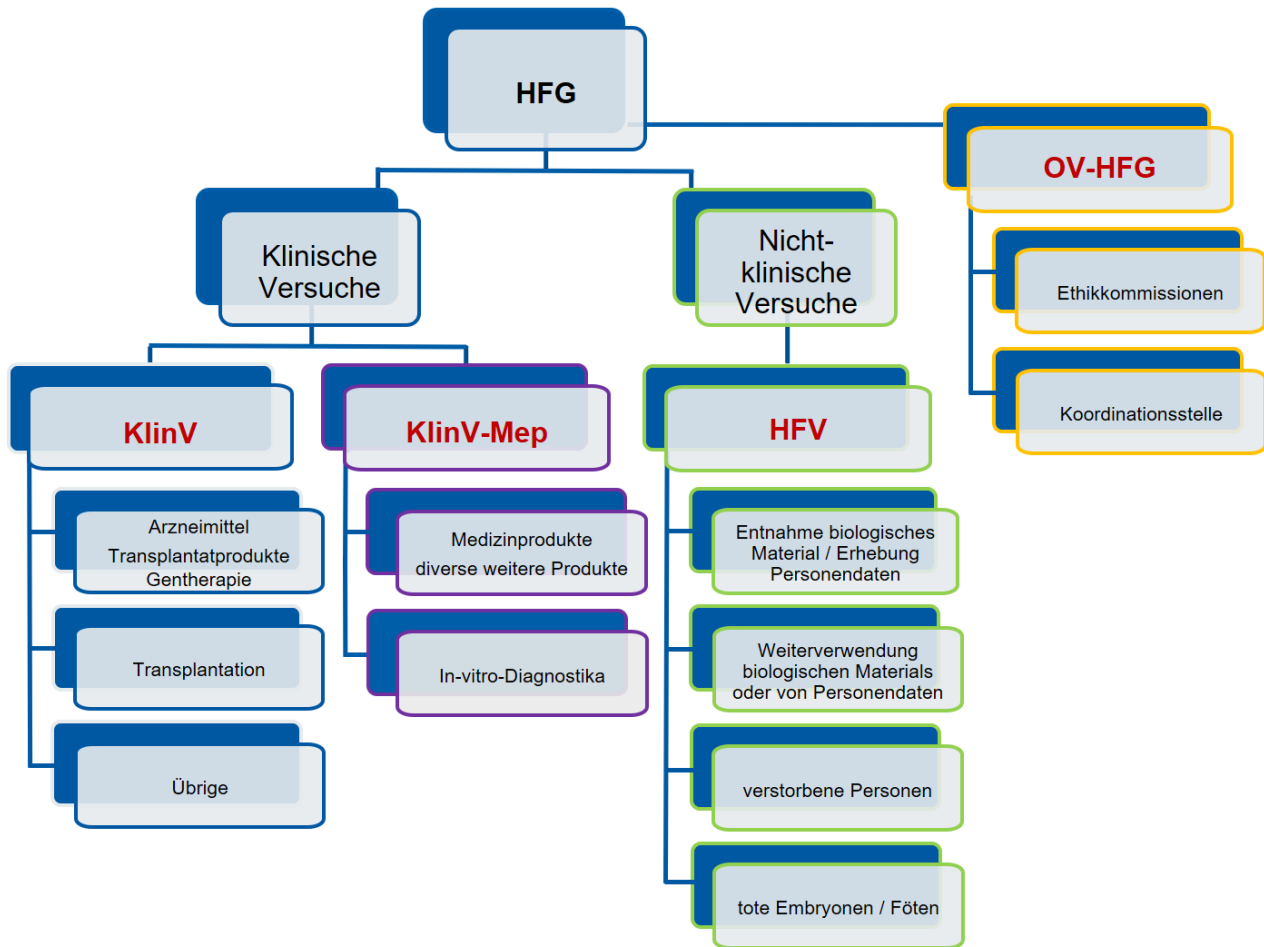
Die HFV regelt:

- in Kapitel 2 - Humanforschungsprojekte
 - mit Personen, bei denen prospektiv geplant **gesundheitsbezogene Personendaten erhoben / biologisches Material entnommen** werden / wird (= HFV2)
- in Kapitel 3 - Humanforschungsprojekte
 - ohne Personen (Personen nicht direkt involviert), in denen **bereits erhobene gesundheitsbezogene genetische / nicht-genetische Personendaten** oder von Personen **bereits entnommenes biologisches Material/ Proben** (aus der Routine, von anderen Forschungsprojekten) **weiterverwendet** und untersucht werden/ wird (= Weiterverwendungsforschung, s.o., siehe Kapitel «Forschung & Entwicklung») (= HFV3)
- in Kapitel 4 - Humanforschungsprojekte
 - mit **verstorbenen Personen** (= HFV4)
- in Kapitel 5 - Humanforschungsprojekte
 - mit **toten Embryonen und Föten** (z.B. aus Schwangerschaftsabbrüchen, Spontanaborten oder Totgeburten) (= HFV5)

OV-HFG

Die OV-HFG beschreibt die Organisation und Verantwortlichkeiten der «Kantonalen Ethikkommission(en) für die Forschung am Menschen» sowie die der «Koordinationsstelle für die Forschung am Menschen (**kofam**)» beim Bundesamt für Gesundheit (BAG). Ausserdem fokussiert sie auf diverse datenschutzrechtliche Aspekte.

Abb. 4: Arten Humanforschungsversuche und assoziierte Verordnungen



Weitere wichtige, die biomedizinische Humanforschung in der Schweiz (teilweise) betreffende Verordnungen sind:

- Verordnung über die Arzneimittel (VAM) – assoziiert zum HMG
- Pharmakopöeverordnung (PhaV) – assoziiert zum HMG
- Medizinprodukteverordnung (MepV) - assoziiert zum HMG
- In-vitro-Diagnostika-Verordnung (IvDV) - assoziiert zum HMG
- Transplantationsverordnung – assoziiert zum Transplantationsgesetz
- Xenotransplantationsverordnung – assoziiert zum Transplantationsgesetz
- Stammzellenforschungsverordnung (VStFG) – assoziiert zum StFG
- Strahlenschutzverordnung (StSV) – assoziiert zum StSG

CAVE: Schweizer Verordnungen sind nicht zu verwechseln oder gleichzusetzen mit europäischen Verordnungen/ regulations, wie z.B. der EU-MDR, der EU-IVDR (siehe z.B. Kapitel «Forschung und Entwicklung»).

Ebene «Weisung / Wegleitung» (swissethics, Swissmedic, BAG)

Im Hinblick auf eidgenössische oder kantonale Weisungen / Wegleitungen sind vor allem die [Richtlinien/ Guidelines](#), [Merkblätter](#) und [Formulare](#) der [Ethikkommission\(en\) für die Forschung am Menschen](#) sowie die des [Heilmittelinstituts Swissmedic](#) oder des [Bundesamtes für Gesundheit \(BAG\)](#) von Relevanz. Diese enthalten konkrete Anleitungen für Handhabungen oder Prozesse, die mit der Bewilligung von

Forschungsgesuchen sowie den Anforderungen einer gesetzeskonformen Durchführung von Humanforschungsaktivitäten (z.B. eventueller Melde- und Berichterstattungspflichten) zu tun haben.

Die Einhaltung solcher Wegleitungen ist nicht verpflichtend, aber sie vereinfacht die Interaktionen mit den entsprechenden Bundes- oder kantonalen Behörden und beschleunigen die Bearbeitungszeiten von Gesuchen.

Wichtige Guidance-/ Wegleitungs-Dokumente der Ethikkommission(en) sind z.B.

<https://swissethics.ch/templates>, <https://swissethics.ch/themen>:

- Templates für Studienprotokolle
- Templates für Studieninformationen und -einwilligungen/ Informed Consent Form (ICF) / Patient Informed Consent (PIC) leaflet
- Templates für Meldungen und Berichterstattungen
- Leitfäden zur Forschung mit Kindern
- Leitfäden zur Forschung in Notfallsituationen

Wichtige Guidance-/ Wegleitungs-Dokumente der Swissmedic sind z.B. [Klinische Versuche \(swissmedic.ch\)](https://www.swissmedic.ch/klinische-versuche/de/themen/advanced-therapy-medicinal-products), [Advanced Therapy Medicinal Products, Transplantate und Verfahren \(swissmedic.ch\)](https://www.swissmedic.ch/klinische-versuche/de/themen/advanced-therapy-medicinal-products), [Klinische Versuche Medizinprodukte \(swissmedic.ch\)](https://www.swissmedic.ch/klinische-versuche/de/themen/medizinprodukte):

- Wegleitung Gentherapie/GVO Umweltdaten
- Richtlinien für Gesuchstellung zur Bewilligung eines klinischen Versuchs mit Arzneimitteln
- Richtlinien für Meldung von Änderungen bei der Durchführung eines klinischen Versuchs mit Arzneimitteln
- Anleitung zur Meldung von Sicherheitsmassnahmen und SUSARs bei klinischen Versuchen mit Arzneimitteln
- Swissmedic-Information sheet zu «*Clinical investigations with medical devices*»
- Swissmedic-Information sheet zu «*Performance studies with IVD*»

Wichtige Guidance-/ Wegleitungs-Dokumente des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) sind z.B.

[Informationen zum Strahlenschutz bei klinischen Studien \(admin.ch\)](https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesetze-und-bewilligungen/gesuche-bewilligungen/gesuche-bewilligungen-bereich-transplantation/melde-und-bewilligungswesen-fuer-fachleute.html),

[Melde- und Bewilligungspflichten für Fachleute der Transplantationsmedizin \(admin.ch\)](https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesetze-und-bewilligungen/gesuche-bewilligungen/gesuche-bewilligungen-bereich-transplantation/melde-und-bewilligungswesen-fuer-fachleute.html):

- Wegleitung für klinische Versuche mit Radiopharmazeutika oder mit radioaktiv markierten Stoffen (Informationen zum Strahlenschutz)
- Faktenblatt: «*Bewilligungs- und Meldepflichten bei klinischen Versuchen der Transplantation menschlicher Organe, Gewebe und Zellen*»

Referenzen

Bundesamt für Gesundheit (BAG): *Weisungen, Wegleitungen für klinische Versuche der Transplantation*, <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesetze-und-bewilligungen/gesuche-bewilligungen/gesuche-bewilligungen-bereich-transplantation/melde-und-bewilligungswesen-fuer-fachleute.html>, letzter Abruf: Oktober 2024

Bundesamt für Gesundheit (BAG): *Weisungen, Wegleitungen für klinische Versuche mit Radiopharmazeutika oder Strahlungsquellen (Strahlenschutz)*, <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesetze-und-bewilligungen/gesuche-bewilligungen/bewilligungen-aufsicht-im-strahlenschutz/informationen-zu-klinischen-studien.html>, letzter Abruf: Oktober 2024

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2000, Stand: 01.01.2025): *Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte - Heilmittelgesetz (HMG)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2001/422/de>

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2011, Stand: 01.09.2023): *Bundesgesetz über die Forschung am Menschen - Humanforschungsgesetz (HFG)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/617/de>

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2018, Stand: 01.12.2022): *Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2022/537/de>

Schweizerischer Bundesrat (2007, Stand: 01.09.2023): *Verordnung über die Transplantation von menschlichen Organen, Geweben und Zellen (Transplantationsverordnung)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2007/280/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über die Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche - Humanforschungsverordnung (HFV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/642/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Ausnahme klinischer Versuche mit Medizinprodukten - Verordnung über klinische Versuche (KlinV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/643/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Organisationsverordnung zum Humanforschungsgesetz (OV-HFG)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/644/de>

Schweizerischer Bundesrat (2020, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/553/de>

Schweizerische Eidgenossenschaft (1999, Stand: 01.01.2024): *Bundesverfassung der Schweizerischen Eidgenossenschaft*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1999/404/de>

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic): *Weisungen, Wegleitungen für klinische Versuche mit Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs)*, <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/besondere-arzneimittelgruppen--ham-/transplantation-products.html>, letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic): *Weisungen, Wegleitungen für klinische Versuche mit Arzneimitteln/ Medicinal Products*, <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/clinical-trials.html>, letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic): *Weisungen, Wegleitungen für klinische Versuche mit Medizinprodukten und In-vitro-Diagnostika*, <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/medizinprodukte/klinische-versuche.html>, letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics): *Themen*, <https://swissethics.ch/themen>, letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics) (2024): *Von swissethics akzeptierte Verschlüsselung (Codierung)*, Version 5.0, https://swissethics.ch/assets/themen/akzeptierte_verschlueselung_d.pdf

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics): *Vorlagen / Checklisten*, <https://swissethics.ch/templates>, letzter Abruf: Oktober 2024

Universitätsspital Zürich (USZ) – Clinical Trials Center (2021): *De-Identification of patient data - Concept DRS*, Weisung, <https://dmsusz.sp.usz.ch/Documents/CTC/DMSUSZ-1824642429-1728.pdf>

Forschungsethik und Richtlinien für die Humanforschung

Lernziele

Kursteilnehmende ...

- kennen den Begriff «Forschungsethik», relevante ethische Grundprinzipien sowie ethische Herausforderungen in der biomedizinischen Humanforschung.
- wissen, was «Gute Praxis»-Richtlinien sind und welche Richtlinien für die verschiedenen Arten an Humanforschungsversuchen in der Schweiz gelten.
- wissen, woher die «Gute Praxis»-Richtlinien stammen.
- haben einen Überblick über die Inhalte der «Good Clinical Practice»-Richtlinie ICH-E6 und entsprechende Richtlinien-Korrelate.

Forschungsethik in der biomedizinischen Humanforschung

«Forschungsethik» (Demko & Bruder Müller, 2014)

- betrachtet Spannungsfeld zwischen Forschungsinteressen und Einhaltung allgemeingültiger Normen und Werte
- beschäftigt sich mit Verantwortbarkeit von Forschung sowie Forschungsergebnissen und deren (möglichen) Auswirkungen auf die Gesellschaft
- Beispiele für typische forschungsethische Themen: Tierversuche, Datenschutz, Forschung zu Rüstungszwecken, Stammzellenforschung, Gentechnik, Humanforschung

Forschungsethische Grundprinzipien in der Schweizer Humanforschungsgesetzgebung

(HFG Art. 4, 6-9, 10-14, 19-20, Kap. 3, 4, Art. 41-43, 45, 56-60)

Das Humanforschungsgesetz (HFG) formuliert wichtige ethische Grundprinzipien für die Forschung am Menschen. Diese entstammen mehrheitlich anderen bioethisch relevanten Vorläuferdokumenten mit Richtliniencharakter, wie z.B. der «Deklaration von Helsinki» oder der «Bioethik-/ Biomedizinkonvention/ Oviedo-Konvention» (siehe Kapitel «Entwicklung von Forschungsethik und GCP»).

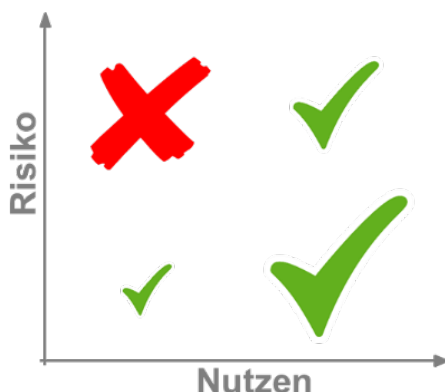
Mit der Aufnahme dieser Prinzipien ins HFG wurden diese rechtlich verbindlich.

Grundprinzipien:

- Interesse, Gesundheit und Wohlergehen des einzelnen Menschen haben Vorrang gegenüber Interessen der Wissenschaft und Gesellschaft (Frage nach der Notwendigkeit von Forschung an sich)
 - **gesellschaftlicher Nutzen** (Erkenntnis, Fortschritt)
 - **individueller Nutzen**
 - für Forschungsteilnehmende: Chance auf Symptommelinderung oder Heilung, höhere Lebenserwartung und / oder -qualität, altruistische Motive
 - für Forschende: Karrierebeförderung, z.B. durch hohe Publikationsaktivität
- Forschungsversuche mit Menschen dürfen nur durchgeführt werden, wenn gleichwertige Erkenntnisse anders nicht gewonnen werden können (**Subsidiaritätsprinzip**)
- Bewilligungspflicht für Humanforschungsvorhaben (siehe Kapitel «Bewilligungsverfahren»)
 - alle biomedizinischen Humanforschungsversuche müssen vorgängig von einer unabhängigen Ethikkommission begutachtet und bewilligt werden (Überprüfung des angedachten Forschungsvorhabens inkl. Studiendokumente, Eignung der Prüfperson/ des Prüfteams und des Prüfzentrums/ der study site, Methoden/ Material für Aufklärung/ Information und Einholen der Einwilligung)

- in Abhängigkeit von der Art des Humanforschungsversuchs ggf. zusätzliche vorgängige Begutachtung und Bewilligung durch Behörde(n) (in der Schweiz: Heilmittelbehörde Swissmedic, Bundesamt für Gesundheit (BAG), Bundesamt für Umwelt (BAFU), Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit (EFBS))
- Zustimmung / Einwilligung (siehe Kapitel «Aufklärung & Einwilligung»)
 - Forschung am und mit Menschen nur mit [Einwilligung der Versuchsteilnehmenden nach hinreichender Aufklärung](#) (oder ohne Widerspruch nach entsprechender Information)
 - Verweigerung der Einwilligung ohne Begründung möglich
 - Widerruf der Einwilligung ohne Begründung jederzeit möglich
- Diskriminierungsverbot und Vulnerabilität (siehe Kapitel «Aufklärung & Einwilligung»)
 - bei Auswahl der Versuchsteilnehmenden für die Forschung keine Personengruppe übermässig einbeziehen oder ausschliessen (z.B. in Bezug auf Geschlecht oder Alter)
 - ggf. Schutz [«vulnerabler \(= besonders schützenswerter\)»](#) Personengruppen, wie Ungeborene, Kinder, Schwangere, Urteilsunfähige, Strafgefangene
 - Forschung mit vulnerablen Personen darf nur durchgeführt werden, wenn gleichwertige Erkenntnisse anders nicht gewonnen werden können ([Subsidiaritätsprinzip](#))
- Vertraulichkeit und Datenschutz (siehe Kapitel «Datenschutz & Datensicherheit»)
 - Forschungsdaten aus der biomedizinischen Humanforschung sind i.d.R. [«gesundheitsbezogene Personendaten»](#) und damit besonders schützenswert
 - Vertraulichkeit muss gewahrt werden → z.B. durch Massnahmen der Verschlüsselung/ Pseudonymisierung/ Codierung
 - Anwendung der national (ggf. kantonal) geltenden Datenschutzrichtlinien (besondere Massnahmen des Datenmanagements)
- Auskunftsrecht sowie Recht auf Wissen / Nicht-Wissen (siehe Kapitel «Datenschutz & Datensicherheit», «Aufklärung & Einwilligung»)
 - Forschungsteilnehmende haben [Recht auf Auskunft](#) über alle Ihre erhobenen Forschungsdaten
 - Forschungsteilnehmende haben [Recht](#), über ihre Gesundheit betreffende Ergebnisse (z.B. auch Überschussinformationen, wie Zufallsbefunde/ incidental findings) [informiert zu werden](#) (oder auch nicht informiert werden zu wollen)
- Nutzen- / Risiko-Abwägung
 - Risiken und Belastungen für Forschungsteilnehmende so gering wie möglich halten → [Nutzen-Risiko-Analyse](#) (siehe Abb. 1)
 - voraussichtliche Risiken und Belastungen dürfen nicht im Missverhältnis zum erwarteten Nutzen stehen

Abb. 1: Nutzen-Risiko-Matrix



- Einsatz von Placebo / Nicht-Behandlung als Kontrolle (siehe Kapitel «Versuchsanordnung»)
 - Verwendung von **Placebo** (Scheinpräparat ohne Wirkstoff) / Anwendung einer **Sham-Intervention** (Als-ob-Intervention) oder **Nicht-Behandlung** als Kontrolle **nur dann, wenn:**
 - für Forschungsteilnehmende **kein zusätzliches Risiko** zu erwarten ist und keine dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechende Therapie/ Standard of Care (z.B. Vergleichsprodukt/ Comparator) verfügbar ist **oder**
 - **aus wissenschaftlich fundierten**, z.B. methodischen, **Gründen** notwendig ist, um die absolute Wirksamkeit / Sicherheit eines Prüfproduktes zu ermitteln
- Kommerzialisierungsverbot und Entschädigung
 - für menschlichen Körper oder Teile davon darf **kein Entgelt / geldwerter Vorteil** angeboten, gewährt, gefordert, oder angenommen werden
 - Entschädigungen:
 - für Forschungspersonal
 - von Forschungsteilnehmenden darf kein Entgelt / geldwerter Vorteil verlangt oder angenommen werden
 - für Versuchsteilnehmende:
 - nur für gesunde Probanden, z.B. in Phase I- / First in men (FIM)-Studien
 - keine Entschädigung (Entgelt / geldwerter Vorteil) bei **erwartetem direktem Nutzen** (ausser Aufwandsentschädigung, z.B. Reisekosten)
 - Haftung für Schäden aus Studienteilnahme (i.d.R. abgedeckt durch **Studienversicherung** = Haftpflicht)
- Transparenz (siehe Kapitel «Registrierung», «Veröffentlichung»)
 - Öffentlichkeit und Wissenschaft muss über Art, Umfang (und ggf. Ergebnisse) von klinischen Humanforschungsaktivitäten informiert sein → Eintragung klinischer Studien in **öffentliche Register**

Wissenschaftliche Anforderungen und Richtlinien für die Durchführungspraxis (HFG Art. 10; KlinV Art. 3; KlinV-Mep Art. 3; HFV Art. 2; Akademien der Wissenschaften Schweiz)

Jenseits der forschungsethischen Grundprinzipien formuliert das HFG zusätzlich konkrete Anforderungen/ Bedingungen in Bezug auf wissenschaftliche Kriterien für sowie die Durchführungspraxis von Humanforschungsversuchen:

- Einhalten der anerkannten **Regelungen über die wissenschaftliche Integrität** (v.a. bzgl. Umgang mit Interessenskonflikten)
 - Forschungsergebnisse nicht fälschen, erfinden oder unterdrücken
 - Interessenkonflikte hinsichtlich Planung, Bewilligungsverfahren, Durchführung und Publikation offenlegen
 - Forschungstätigkeiten nicht ungerechtfertigt ver- / behindern
 - Aufdeckung wissenschaftlichen Fehlverhaltens nicht verhindern oder sanktionieren
 - zusätzlich anzuwenden: Grundsätze und Verfahrensregeln über die wissenschaftliche Integrität der Akademien der Wissenschaften Schweiz («Kodex zur wissenschaftlichen Integrität»)
- Einhalten der **Anforderungen an die wissenschaftliche Qualität**
 - wissenschaftliche Fragestellung nach aktuellem Stand der Wissenschaft (siehe Kapitel «Forschungsfrage»)
 - Anwendung geeigneter wissenschaftlicher Methodik (siehe Kapitel «Versuchsanordnung»)
 - ausreichend Ressourcen zur Verfügung (entsprechend ausgebildetes/ trainiertes Personal, geeignete Infrastruktur) (siehe Kapitel «Finanzierung», «Machbarkeitsanalyse»)
- **Anwendung** der anerkannten internationalen Regeln der **«Guten Praxis über die Forschung am Menschen»**
 - «Gute Praxis» = «Good Clinical Practice (GCP)» (s.u.)

- Anwendung der GCP-Richtlinie / Richtlinien-Korrelate (s.u.) ist im HFG gesetzlich verankert und demnach rechtlich verbindlich
- Qualifizierung des Forschungspersonals entsprechend der Art des Forschungsversuchs
 - Forschungspersonal (siehe Kapitel «Akteure eines Humanforschungsversuchs») muss **fachlich hinreichend qualifiziert** sein
 - Hauptprüfperson/ Principal Investigator (PI)/ Projektleitung:
 - Berufsabschluss im Bereich der Forschungsthematik (eigenständige Ausübung des Berufes)
 - Aus-/ Fort- /Weiterbildung im Bereich der spezifischen Forschungsthematik
 - GCP-Training auf Investigator-Level (am Universitätsspital Zürich (USZ) verpflichtend für gesamte Ärzteschaft)
 - für Sponsor-Investigator (ggf. auch Projektleiter) zusätzlich GCP-Training auf Sponsor- / Sponsor-Investigator-Level (am USZ verpflichtend für leitende Ärzteschaft)
 - Projektteam:
 - ggf. spezifisch geschult durch Hauptprüfperson/ PI/ Projektleitung (training log)
 - GCP-Training auf Investigator-Level empfohlen (am USZ verpflichtend für jegliches Personal, das in Humanforschung am USZ involviert ist)

«Gute Praxis»-Richtlinien für die Humanforschung

In Bezug auf die Durchführungspraxis in Humanforschungsversuchen («Guten Praxis über die Forschung am Menschen», s.o.) verweist das HFG ganz konkret auf bestimmte **international anerkannte Richtlinien**, die mit ihrer Benennung im Gesetz trotz ihres Richtlinien-Charakters rechtliche Verbindlichkeit erlangen.

Für die **verschiedenen Arten Humanforschungsversuche** (siehe Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz») gelten **verschiedene Richtlinien**.

Richtlinien für klinische Versuche (KlinV Art. 5, Anhang 1)

Richtlinien für klinische Versuche mit Arzneimitteln und Transplantatprodukten

Für die Durchführung klinischer Versuche mit Arzneimitteln gilt explizit die Richtlinie:

- **ICH-E6 («Good Clinical Practice (GCP)-Richtlinie»):**
 - internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation, Berichterstattung von / in klinischen Studien mit Arzneimitteln
 - Teil der als «GxP» genannten Richtlinien für gute Arbeitspraxis in der Entwicklung / Herstellung von Arzneimitteln
 - erstmalig 1996 erlassen (Version: ICH-E6(R1))
 - aktuell gültige Version: ICH-E6(R2)
 - momentan unter Revision (Version ICH-E6(R3) → wird in 2025 erwartet)
 - Herausgeber = «**Internationale Harmonisierungs-Rat/ International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)**»

Exkurs: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (ICH)

Die ICH ist eine 1990 gegründete Gesellschaft nach Schweizer Recht mit Sekretariat in Genf. Sie beschreibt Anforderungen, Bedingungen, Beurteilungskriterien für die Bewertung von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Humanarzneimitteln als Basis ihrer Zulassung. Ihre Mitglieder sind Vertreter von Arzneimittelzulassungsbehörden und der Pharmaindustrie verschiedener Regionen / Länder der Welt sowie globaler Organisationen. Die Gründungsmitglieder waren je 3 regulatorische und je 3 Industrie-Vertreter aus den Regionen/ Ländern Europa, Japan und der USA (siehe Tab. 1).

Tab. 1: Gründungsmitglieder der ICH

Region / Land	Regulatorische Mitglieder	Industrie-Mitglieder
Europa	European Commission (EC)	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)
Japan	Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (MHLW)	Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA)
USA	Food and Drug Administration (FDA)	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA)

Seit 2015 wurde die ICH um weitere Mitglieder vergrössert, wie die regulatorischen Instanzen:

- Health Canada (Kanada)
- Swissmedic (Schweizerisches Heilmittelinstitut)
- Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Grossbritannien
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Brasilien
- National Medical Products Administration (NMPA), China
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), Mexiko
- Saudi Food and Drug Authority (SFDA), Saudi-Arabien
- Taiwan Food and Drug Administration (TFDA), Chinesisches Taipeh
- Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TITCK), Türkei
- Ministry of Food and Drug Safety (MFDS), Südkorea
- Health Sciences Authority Arzneimittel (HSA), Singapur
- Jordan Food and Drug Administration (JFDA), Jordanien
- Egyptian Drug Authority (EDA), Ägypten
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Argentinien

und die Industrievertreter:

- Biotechnology Innovation Organization (BIO)
- International Generic and Biosimilar Medicines Association (IGBA)
- Global Self-Care Federation

Zudem hat die ICH noch eine ganze Reihe Mitglieder mit Beobachterstatus, die oftmals ein Bindeglied zu Ländern und Organisationen jenseits des ICH-Raums und gleichzeitig potentielle zukünftige ICH-Mitglieder gelten. Vertreter sind u.a. die Arzneimittelzulassungsbehörden:

- Central Drugs Standard Control Organization (CDSCO), Indien
- CECMED (Centro para el Control Estatal de Me-di-ca-mentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), Kuba
- Center for Pharmaceuticals and Enforcement Division (CPED), Israel
- Egyptian Drug Authority (EDA), Ägypten
- Indonesian Food and Drug Authority (Indonesian FDA), Indonesien
- National Regulatory Authority (NRA), Iran
- Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor), Russland
- South African Health Products Regulatory Authority (SAHPRA), Süd-Afrika
- State Expert Center of the Ministry of Health (SECMOH), Ukraine
- Therapeutic Goods Administration (TGA), Australien

und globale Organisationen/ Industrie-Organisationen, wie bspw.:

- World Health Organisation (WHO)
- International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA)
- Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)

- European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM)
- Active Pharmaceutical Ingredients Committee of the European Chemical Industry Council (APIC)
- Bill & Melinda Gates Foundation

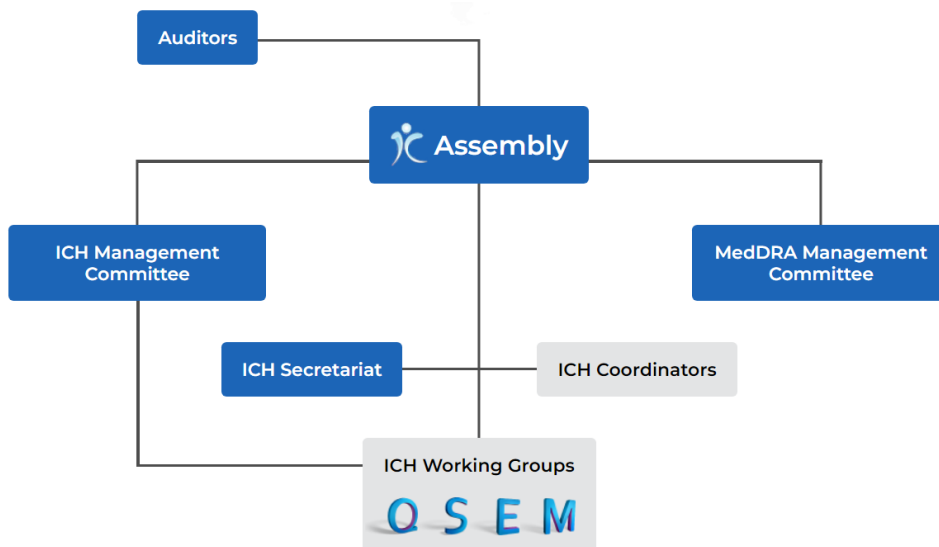
Die erklärten Ziele der ICH sind:

- **Harmonisierung der Anforderungen** an prä-/ nicht-klinische Entwicklung von Humanarzneimitteln, klinischen Arzneimittelstudien und Zulassungsunterlagen
- **effiziente Forschungs- und Entwicklungsprozesse** (Vermeiden von unnötigen Wiederholungen von Tests und / oder Studien, z.B. Tierversuchen, optimale Ausnutzung von Ressourcen)
- **rascher Zugang** von Patienten **zu neuen Arzneimitteln** unter Beibehaltung von Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit

Die wichtigsten Instanzen der ICH sind die:

- Generalversammlung (Assembly)
 - aus Vertretern der Mitglieder zusammengesetzt, für übergeordnete Strategie und Prozesse verantwortlich
 - bestimmt Themen für eine Harmonisierung
 - überwacht Harmonisierungsprozess respektive die Einhaltung der 5 Schritte/Stufen der ICH-Richtlinien-Entwicklung
- ICH-Arbeitsgruppen (Working Groups)
 - aus wissenschaftlichen Experten zusammengesetzt (über 500 Personen)
 - entwerfen Konzept für neue Richtlinien
 - entwickeln harmonisierte Richtlinien
 - fördern Implementierung bestehender Richtlinien

Abb. 2: Organigramm der ICH







In Abhängigkeit von ihrem Inhalt werden die ICH-Richtlinien den übergeordneten Bereichen Q, S, E oder M zugeordnet:

- **Q-Richtlinien** (Q = Quality/ Qualität) beschreiben Anforderungen für die chemisch-pharmazeutische Entwicklung, die Herstellung/ Produktion und Qualitätskontrolle von Arzneimitteln, wie Testprozeduren und Akzeptanzkriterien von neuen Wirkstoffen, Stabilitätsstudien, Grenzwerte für Verunreinigungstests, Analyseverfahren für biotechnologische Produkte sowie gute Herstellungspraxis/ Good Manufacturing Practice (GMP) (siehe Tab. 2, Spalte 1).

- **S-Richtlinien** (S = Safety/ Sicherheit) beschreiben Anforderungen für die prä-/ nicht-klinische Entwicklung in-vitro und in-vivo, um potentielle Risiken eines neuen Wirkstoffs, wie Karzinogenität, Genotoxizität oder Reproduktionstoxizität, aufdecken zu können (siehe Tab. 2, Spalte 2).
- **E-Richtlinien** (E = Efficacy/ Wirksamkeit) befassen sich v.a. mit dem Design (Art Kontrollen, Statistik), der Durchführung, den Sicherheitsanforderungen (Erhebung und Meldung von Nebenwirkungen) sowie der Finalisierung von klinischen Studien während der klinischen Entwicklung (siehe Tab. 2, Spalte 3).
- **M-Richtlinien** (M = Multidisciplinary/ Verschiedenes) beschäftigen sich mit Themen, die nicht in die 3 anderen Kategorien passen, wie z.B. das Common Technical Document (CTD) (siehe Kapitel «Forschung und Entwicklung»), die Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Terminologie (siehe Tab. 2, Spalte 4) oder auch die Entwicklung von elektronischen Standards für den Transfer von regulatorischen Informationen (ESTRI).

Tab. 2: Arten an ICH-Richtlinien und Beispiele

Quality Qualität 	Safety Sicherheit 	Efficacy Wirksamkeit 	Multidisciplinary Verschiedenes 
chemische und pharmazeutische Qualitätskontrolle	prä-/ nicht-klinische Entwicklung in-vitro und in-vivo	klinische Entwicklung inkl. Design, Planung, Durchführung von klinischen Studien	Themen, die nicht in die Q- S- E-Kategorie passen
<u>Beispiele:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Q1 Stability Testing ▪ Q3 Impurity Testing ▪ Q7 Good Manufacturing Practice (GMP) ▪ Q9 Quality Risk Management ▪ Q10 Pharmaceutical Quality System 	<u>Beispiele:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ S1 Carcinogenicity Testing ▪ S2 Genotoxicity Testing ▪ S5 Reproductive Toxicology 	<u>Beispiele:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ E2A Clinical Safety Data Management ▪ E3 Clinical Study Reports ▪ E6 Good Clinical Practice (GCP) ▪ E8 General Considerations for Clinical Trials ▪ E9 Statistical Principles for Clinical Trials 	<u>Beispiele:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ M1 MedDRA Terminology (Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology) ▪ M4 Organisation of the Common Technical Document (CTD)

Im Zentrum dieses Kurses steht die **Richtlinie E6**, also die GCP-Richtlinie. Zweck der Richtlinie ist die:

- Wahrung der **Rechte**, **Sicherheit** und des **Wohlergehens** von **Versuchsteilnehmenden** (steht an erster Stelle, noch über den Interessen von Gesellschaft und Wissenschaft)
- Einhaltung der **Prinzipien der «Deklaration von Helsinki»** (siehe Kapitel «Entwicklung von Forschungsethik und GCP»)
- **Validität** und **Qualität** der generierten **Forschungsdaten**

Sie beschreibt:

- grundlegende **GCP-Prinzipien** (siehe Abb. 3)
- **Verantwortlichkeiten** von verschiedenen Forschungsakteuren (Sponsor, Prüfperson/ Investigator, Durchführungsort/ study site, Monitor, Ethikkommission) (siehe Kapitel «Akteure eines Humanforschungsversuchs»)

- **zentrale Studiendokumente** (z.B. Prüfplan/ Protokoll, Patienteninformation/ PatInfo, Einwilligungserklärung/ Informed Consent Form (ICF), Investigator's Brochure (IB), etc.) (siehe Kapitel «Studiendokumente»)
- **Qualitätsmanagement (QM)-Massnahmen** für Versuche

Abb. 3: 13 GCP-Grundprinzipien – grober Überblick über Inhalte der ICH-GCP (ICH-E6(R2) 2.0)

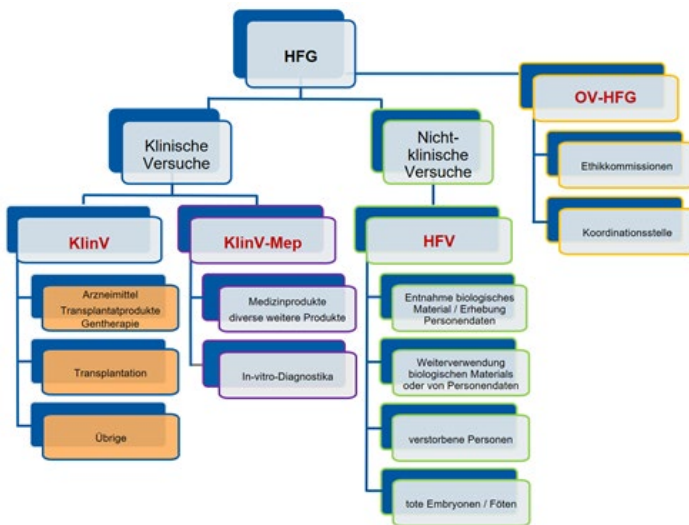
1. Durchführung von Studien gemäss Deklaration von Helsinki, GCP und nationale Regularien
2. positives Nutzen-Risiko-Verhältnis
3. Rechte, Sicherheit StudienteilnehmerInnen > wissenschaftliches / gesellschaftliches Interesse
4. Grundlage von klinischen Studien: prä-/ nicht-klinische / ggf. klinische Forschungsergebnisse
5. wissenschaftlich fundiertes Protokoll
6. Bewilligung durch unabhängige Ethikkommission
7. medizinische Versorgung durch qualifiziertes ärztliches Personal
8. qualifiziertes Studienpersonal
9. informiertes, freiwilliges Einverständnis von Forschungsteilnehmenden
10. Vertraulichkeit und Datenschutz
11. korrekte und transparente Studiendokumentation
12. Herstellung, Handhabung, Lagerung von Prüfprodukten gemäss GMP
13. Qualitätsmanagement auf allen Stufen des Studienablaufs

Richtlinien für klinische Versuche jenseits Arzneimittelstudien, Medizinprodukteprüfungen und IvD-Leistungsstudien

Gemäss HFG gilt die ICH-E6-Richtlinie **sinngemäss** auch für (siehe Abb. 4):

- klinische Versuche mit gentechnisch veränderten / pathogenen Organismen
- klinische Versuche der Gentherapie
- klinische Versuche der Transplantation
- Übrige klinische Versuche

Abb. 4: Art der klinischen Versuche, für die die ICH-E6 konkret oder sinngemäss gilt (orange)



Richtlinien für klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep Art. 4-5)

Für die Durchführung klinischer Versuche mit Medizinprodukten gilt ein Set an Dokumenten / Auszügen von Dokumenten aus der europäischen Medizinproduktegesetzgebung (siehe Kapitel «Forschung und Entwicklung»):

- (EU) 2017/745 (EU-MDR) Art. 72, Anhang XV
- MDCG-Dokument 2020-10/1
- Norm ISO 14155

Besonders relevant für die Versuchsdurchführung aber ist die:

- **Norm ISO 14155** («Clinical investigations of Medical devices for human subjects – Good Clinical Practice»):
 - internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation, Berichterstattung von / in klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten
 - = «Gute-klinische-Praxis»-Richtlinie für Medizinprodukteprüfungen
 - direktes Korrelat zur ICH-E6
 - erstmalig 1996 erlassen (ISO 14155:1996)
 - aktuell gültige Version (ISO 14155:2020) → vollständig mit ICH-E6(R2) harmonisiert
 - Herausgeber = **Technisches Komitee ISO/TC 194** der «Internationalen Normungsorganisation/ Internationalen Vereinigung von Normungsorganisationen (ISO)»

Exkurs: Internationale Normungsorganisation/ Internationale Vereinigung von Normungsorganisationen (ISO) (ISO)

Die **ISO** ist ein 1947 gegründeter Verein nach Schweizerischem Recht mit Sekretariat in Genf. Er erarbeitet internationale Normen (= **ISO-Normen**) in allen Bereichen mit Ausnahme der Elektrik und Elektronik sowie der Telekommunikation.

Normen entsprechen der Formulierung von Regeln, Leitlinien oder Merkmalen durch eine anerkannte Organisation und deren Normengremien. Sie sollen auf gesicherten Ergebnissen von Wissenschaft, Technik und Erfahrung basieren und auf die Förderung optimaler Vorteile für die Gesellschaft abzielen. Normen kommen vor allem zur Anwendung, wenn gleichartige oder ähnliche Gegenstände (z.B. Industrieprodukte) in vielen unterschiedlichen Zusammenhängen an verschiedenen Orten von verschiedenen Personenkreisen gebraucht werden. Durch die Aufstellung und Einführung von Festlegungen für die wiederkehrende Anwendung werden innerhalb des Interessentenkreises national wie international Vereinheitlichungen geschaffen.

Erreicht werden soll damit:

- Verbesserung der **Eignung** von **Produkten, Prozessen** und **Dienstleistungen** für ihren angedachten **Zweck**
- Förderung des **Austauschs von Waren und Dienstleistungen**
- Erleichterung der **technischen** und **kommunikativen Zusammenarbeit**

Die Gründungsmitglieder der ISO waren das Österreichische Normungsinstitut und die Schweizerische Normen-Vereinigung (SNV).

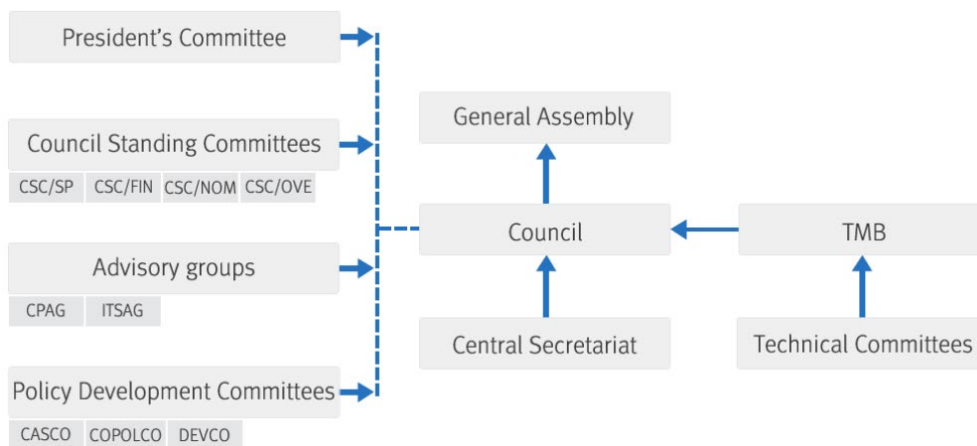
Aktuell (Stand: Januar 2024) umfasst die ISO 172 Länder, darunter:

- 129 Vollmitglieder (inkl. Schweizer Normen-Vereinigung (SNV))
- 39 korrespondierende Mitglieder
- 4 Mitglieder mit Beobachterstatus

Die wichtigsten Instanzen der ISO sind der/ die:

- Rat (ISO Council)
 - zentrales Führungsgremium → direkte Verantwortung für alle anderen Instanzen
 - u.a. aus 20 Vertretern der Mitglieder
 - bestimmt Strategie
 - rapportiert an die Generalversammlung (General Assembly)
- Technische Komitees/ Technical Committees (TCs)
 - bestehen aus verschiedenen Arbeitsgruppen mit wissenschaftlichen Experten
 - entwerfen Konzept für neue Normen
 - evaluieren und erneuern bestehende Normen
 - rapportieren ans Technical Management Board (TMB)

Abb. 5: Organigramm der ISO



Das «**Comité Européen de Normalisation (CEN)/ Europäisches Komitee für Normung**» ist die europäische Normungsorganisation mit 34 Mitgliedern inkl. aller EU-, EWG-, EFTA-Staaten, so auch der Schweiz mit der SNV (s.o.).

Es überführt ISO-Normen in das europäische Normensystem (= **EN-Normen**).

Nationale Normungsorganisationen der CEN-Staaten übersetzen und überführen ISO-Normen freiwillig und / oder EN-Normen obligatorisch in nationale Normungsgefüge.

Das [ISO/TC 194](#) ist ein technisches Komitee der ISO (s.o.) mit 18 assoziierten Arbeitsgruppen. Es ist verantwortlich für Entwicklung und Erlass von Normen im Bereich «[Biological and clinical evaluation of medical devices](#)» und fokussiert demnach auf Entwicklung/ Erlass von neuen/ innovativen Richtlinien für die Regulierung von Medizinprodukten, die Entwicklung von Biomaterialien und das Medizinprodukte-Design. Die Arbeitsgruppe [Working Group 4 \(WG4\)](#) ist dabei konkret für den Themenbereich «[Clinical investigations of medical devices in humans](#)» und damit für die Entwicklung und potentielle Renovation der ISO 14155 verantwortlich.

Der Zweck der ISO 14155 ist vom Grund her vergleichbar mit der ICH-E6-Richtlinie. Sie schützt / sichert:

- [Rechte, Sicherheit und Wohlergehen](#) von [Prüfungsteilnehmenden](#)
- [wissenschaftliche Integrität](#)
- [Qualität der Daten / Ergebnisse](#)

Dafür beschreibt sie:

- grundlegende [Termini/ Definitionen](#)
- [Verantwortlichkeiten](#) von verschiedenen Forschungsakteuren (Sponsor, Prüfperson/ Investigator, Monitor, Ethikkommission, etc.) (siehe Kapitel «Akteure eine Humanforschungsversuchs»)
- [zentrale Studiendokumente](#) (z.B. Clinical Investigation Plan (CIP)/ Prüfplan/ Protokoll, Patienteninformation/ PatInfo, Einwilligungserklärung/ Informed Consent Form (ICF), Investigator's Brochure (IB), etc.) (siehe Kapitel «Studiendokumente»)
- [Qualitätsmanagement \(QM\)-Regeln](#) für klinische Prüfungen

Ein Unterschied besteht nur bzgl. des Fokus` der Untersuchungen: bei der ICH-E6 geht es um die Bewertung von [Efficacy/ Wirksamkeit](#) (von Arzneimitteln) und bei der ISO 14155 geht es um die Bewertung der [klinischen Leistungsfähigkeit](#) (von Medizinprodukten).

Richtlinien für klinische Versuche mit IvD (KlinV-Mep Art. 4-5)

Für die Durchführung klinischer Versuche mit IvD gilt ein Set an Dokumenten / Auszügen von Dokumenten aus der europäischen Medizinproduktegesetzgebung (siehe Kapitel «Forschung und Entwicklung»):

- (EU) 2017/746 (EU-IVDR) Art. 68, Anhang XIII
- Norm ISO 20916

Besonders relevant innerhalb dieses Sets aber ist die:

- [Norm ISO 20916 «In vitro diagnostic medical devices – Clinical performance studies using specimens from human subjects – Good study practice»](#)
- internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation, Berichterstattung von / in Leistungsstudien mit IvD
- = «Gute-Praxis»-Richtlinie für IvD-Leistungsstudien
- direktes Korrelat zur ISO 14155 und ICH-E6
- erstmalig 2019 in Anlehnung an die ISO 14155 erlassen (ISO 20916:2019)
- Herausgeber = [Technisches Komitee ISO/TC 212](#) der «[Internationalen Normungsorganisation/ Internationalen Vereinigung von Normungsorganisationen \(ISO\)](#)»

Das [ISO/TC 212](#) ist ein technisches Komitee der ISO (s.o.) mit 6 assoziierten Arbeitsgruppen. Es ist verantwortlich für Entwicklung und Erlass von Normen im Bereich «[Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems](#)» und fokussiert demnach auf Standardisierung/ Wegleitung im Bereich Labormedizin und In-vitro-Diagnostik-Test-Systemen, z.B. Qualitätsmanagement und -sicherung, analytische Leistungsfähigkeit, Laborsicherheit und Referenzsysteme. Die Arbeitsgruppe [Working Group 3 \(WG3\)](#) ist dabei für den Themenbereich «[In vitro diagnostic products](#)» und damit für Entwicklung und potentielle Renovation der ISO 20916 verantwortlich.

Der Zweck der ISO 20916 ist vom Grund her vergleichbar mit der ISO 14155 und der ICH-E6-Richtlinie. Sie schützt / sichert die:

- Rechte, Sicherheit und Wohlergehen von Studienteilnehmenden, die biologisches Material/ Proben für IvD-Leistungsstudien zur Verfügung stellen
- wissenschaftliche Integrität
- Qualität der Daten / Ergebnisse

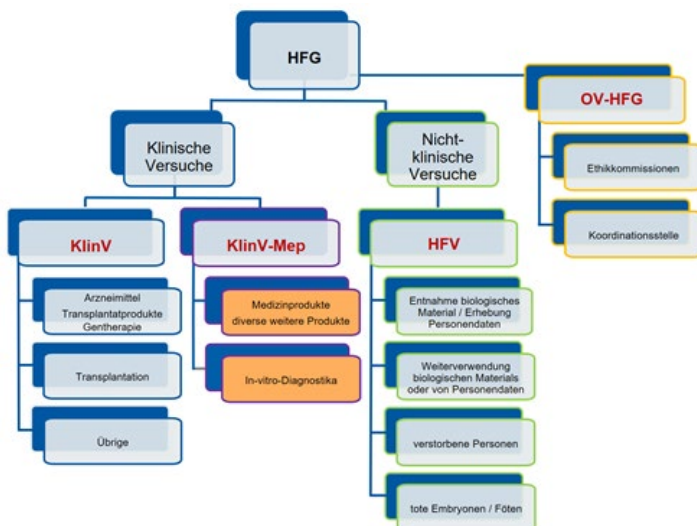
Dafür beschreibt sie:

- grundlegende Termini/ Definitionen
- Verantwortlichkeiten von verschiedenen Forschungsakteuren (Sponsor, Prüfperson/ Investigator, Monitor, Ethikkommission, etc.) (siehe Kapitel «Akteure in der Humanforschung»)
- zentrale Studiendokumente (z.B. Clinical Performance Study Protocol (CPSP)/ Prüfplan/ Protokoll, Patienteninformation/ PatInfo, Einwilligungserklärung/ Informed Consent Form (ICF), Investigator's Brochure (IB), etc.) (siehe Kapitel «Studiendokumente»)
- Qualitätsmanagement (QM)-Regeln für Studien

Ein Unterschied besteht bzgl. des Fokus` der Untersuchungen: während es bei der ICH-E6 um die Bewertung von Efficacy/ Wirksamkeit (von Arzneimitteln) und bei der ISO 14155 um die Bewertung der klinischen Leistungsfähigkeit (von Medizinprodukten) geht, dreht sich bei der ISO 20916 alles um die Bewertung der Analyseleistung und / oder klinischen Leistungsfähigkeit von IvD.

IvD-Leistungsstudien bergen im Vergleich zu klinischen Versuchen mit Arzneimitteln oder Medizinprodukten i.d.R. ein geringeres Risiko für Forschungsteilnehmende, da diese nicht direkt in Kontakt mit dem IvD kommen. Dennoch besteht auch für diese Teilnehmenden u.U. ein gewisses Risiko, wenn biologisches Material/ Proben mittels invasiver Massnahmen explizit für eine IvD-Leistungsstudie entnommen werden und / oder wenn die Ergebnisse aus der IvD-Leistungsstudie für Entscheidungen zum weiteren Patientenmanagement herangezogen werden und falsch-negative oder falsch-positive Ergebnisse inadäquate Entscheidungen zum weiteren Vorgehen (z.B. Start/ Stopp einer Behandlung) verursachen können.

Abb. 6: Art der klinischen Versuche, für die die ISO 14155 oder die ISO 20916 gilt (orange)



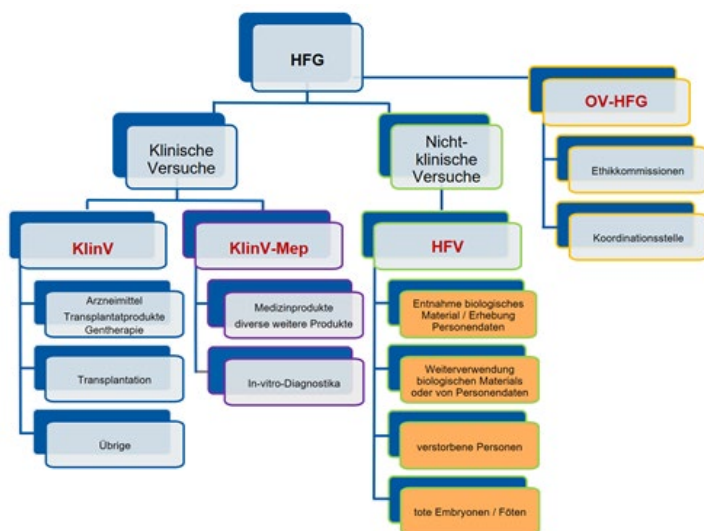
Richtlinien für nicht-klinische Versuche (HFG Art. 10; KlinV Art. 3-4; HFV Art. 2)

Für nicht-klinische Versuche nach der Humanforschungsverordnung (HFV) gibt es keine konkrete Richtlinie. Dennoch gelten auch für diese Art Versuche:

- forschungsethischen Grundprinzipien des HFG (s.o.)

- anerkannten Regelungen über die wissenschaftliche Integrität inkl. der Grundsätze und Verfahrensregeln über die wissenschaftliche Integrität der Akademien der Wissenschaften Schweiz («Kodex zur wissenschaftlichen Integrität») (s.o.)
- Anforderungen an die wissenschaftliche Qualität (s.o.).

Abb. 7: Art der nicht-klinischen Versuche, für die ebenfalls die forschungsethischen Grundprinzipien des HFG, die «Regelungen über die wissenschaftliche Integrität» sowie die «Anforderungen an die wissenschaftliche Qualität» gelten (orange)



Tab. 3: Zusammenfassung «gesetzlich verankerte» Richtlinien/ (Anforderungen) für die Durchführung von Humanforschungsversuchen in der Schweiz

klinische Versuche	KlinV	Arzneimittel, Transplantatprodukte	ICH-E6
		Gentherapie, gentechnisch veränderte / pathogene Organismen	ICH-E6 sinngemäss
		Transplantation	ICH-E6 sinngemäss
		Übrige	ICH-E6 sinngemäss
	KlinV-Mep	Medizinprodukte	(EU) 2017/745 Art. 72, Anhang XV; ISO 14155 ; MDCG 2020-10/1
		In-vitro-Diagnostika	(EU) 2017/746 Art. 68, Anhang XIII; ISO 20916
nicht-klinische Versuche	HFV	Humanforschungsprojekte nach HFV Kap. 2-5	<u>sinngemäss:</u> forschungsethische Prinzipien (HFG Art. 4-20), Bestimmungen über die wissenschaftliche Integrität (HFG Art. 10, KlinV Art. 3 inkl. SAMW-Richtlinie «Kodex zur wissenschaftlichen Integrität»), Bestimmungen über die wissenschaftliche Qualität (HFG Art. 10, KlinV Art. 4)

Weitere Richtlinien

Weitere für die Humanforschung in der Schweiz relevante Richtlinien sind die Richtlinien / Leitfäden / Positionspapiere / Kodizes der «Akademien der Wissenschaften Schweiz» mit der «Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW)», z.B.:

- Positionspapier zur Schriftlichen Aufklärung im Zusammenhang mit Forschungsprojekten (2012)
- Positionspapier «Open Access»: Für einen freien Zugang zu Forschungsergebnissen (2014) (siehe Kapitel «Veröffentlichung»)
- Leitfaden für die Forschung mit Menschen (2015)
- Abgrenzung von Standardtherapie und experimenteller Therapie im Einzelfall (2015)
- Ethikausbildung für Gesundheitsfachpersonen (2019)
- Urteilsunfähigkeit in der medizinischen Praxis (2019)
- White Paper «Clinical Research» (2021)
- Kodex zur wissenschaftlichen Integrität (2021) als Teil der Regelungen über die wissenschaftliche Integrität (siehe Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz» und s.o.)
- Zusammenarbeit von medizinischen Fachpersonen mit der Industrie (2022)

Hinweis:

Zur historischen Entwicklung von Forschungsethik/ bioethischer Grundprinzipien und Gute Praxis-Richtlinien → siehe Kapitel «**Entwicklung von Forschungsethik und GCP**»

Referenzen

Akademien der Wissenschaften Schweiz (2021): *Kodex zur wissenschaftlichen Integrität*,
file:///C:/Users/filcl/Downloads/swiss_academies_2021_code_scientific_integrity.pdf

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2011, Stand: 01.09.2023): *Bundesgesetz über die Forschung am Menschen - Humanforschungsgesetz (HFG)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/617/de>

Demko, D.; Brudermüller, G. (2014): *Forschungsethik*. 1. Aufl., Königshausen und Neumann, Würzburg

Europäisches Parlament und Rat (2017): *Europäische Verordnung für Medizinprodukte (EU) 2017/745/ EU-MDR*, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>

Europäisches Parlament und Rat (2017): *Europäische Verordnung für In-vitro-Diagnostika (EU) 2017/746/ EU-IVDR*, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0746>

International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2016): *Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2)*,
https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH): <https://www.ich.org/>, letzter Abruf: Oktober 2024

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 212 (2019): *ISO 20916:2019 - In vitro diagnostic medical devices - Clinical performance studies using specimens from human subjects - Good study practice*, <https://www.iso.org/standard/69455.html>

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 194 (2020): *ISO 14155:2020 - Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice*,
<https://www.iso.org/standard/71690.html>

International Organization of Standardization (ISO): [ISO - International Organization for Standardization](#), letzter Abruf: Oktober 2024

Medical Device Coordination Group (MDCG) (2020): *MDCG 2020-10/1 - Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745*, <file:///C:/Users/filcl/Downloads/10-1%20MDCG%202020-10-1%20Guidance%20on%20safety%20reporting%20in%20clinical%20investigations.pdf>

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW): *Richtlinien, Leitfäden, Positionspapiere, Kodices*, <https://www.samw.ch/de.html>, letzter Abruf: Januar 2024

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über die Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche - Humanforschungsverordnung (HFV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/642/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Ausnahme klinischer Versuche mit Medizinprodukten - Verordnung über klinische Versuche (KlinV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/643/de>

Schweizerischer Bundesrat (2020, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/553/de>

Entwicklung von Forschungsethik und Good Clinical Practice (GCP)

Lernziele

Kursteilnehmende ...

- wissen, warum die Entwicklung von Heilmitteln und neuen gesundheitsbezogenen Interventionen und damit auch der Bereich der Humanforschung/ Klinischen Forschung so streng reguliert ist.
- haben einen groben Überblick über Meilensteine in der Historischen Entwicklung von Forschungsethik im Bereich Arzneimittel und gesundheitsbezogene Interventionen sowie Medizinprodukte.
- kennen die wichtigsten historischen Vorläuferdokumente der heutigen «Good Clinical Practice (GCP)»-Richtlinien.

Regulierung der Humanforschung

Die biomedizinische Humanforschung sieht sich mehr und mehr einer Diskrepanz ausgesetzt zwischen:

- **Forschungsfreiheit** sowie dem immanenten **Anspruch der Gesellschaft** auf Bereitstellung innovativ wirksamer, sicherer/ nebenwirkungsarmer und letztlich auch bezahlbarer Therapien und
- **strikter Regulierung** der Heilmittelforschung inkl. klinischen Forschung durch (inter)nationale Richtlinien und Gesetze verbunden mit zeit- und kostenaufwändigen Dokumentations- und Überwachungsaktivitäten

Die Gründe für die strikte Regulierung der Humanforschung, die Implementierung und Anwendung forschungsethischer Prinzipien und letztlich die systematische Entwicklung von «Good Clinical Practice (GCP)» (siehe Kapitel «Forschungsethik und Richtlinien für die Humanforschung») beruhen auf einer Reihe von Marktwischenfällen in der Geschichte der Heilmittelentwicklung.

Um ein Verständnis für die Notwendigkeit der Regulierung zu erlangen bedarf es daher eines **Rückblicks in die Vergangenheit** auf einige ausgewählte, besonders medienwirksame Vorfälle entlang historischer Zeitachsen (siehe Abb. 1, 10).

Bereits bei flüchtiger Sichtung der Zeitachsen wird deutlich, dass der Erlass von immer wieder neuen und systematisch strenger werdenden Richtlinien und Gesetzen (jeweils unterhalb der Achse in gelb) durch vorausgehende tragische oder skandalöse Ereignisse im Sektor der Heilmittelentwicklung (jeweils oberhalb der Achse in blau) getriggert wird.

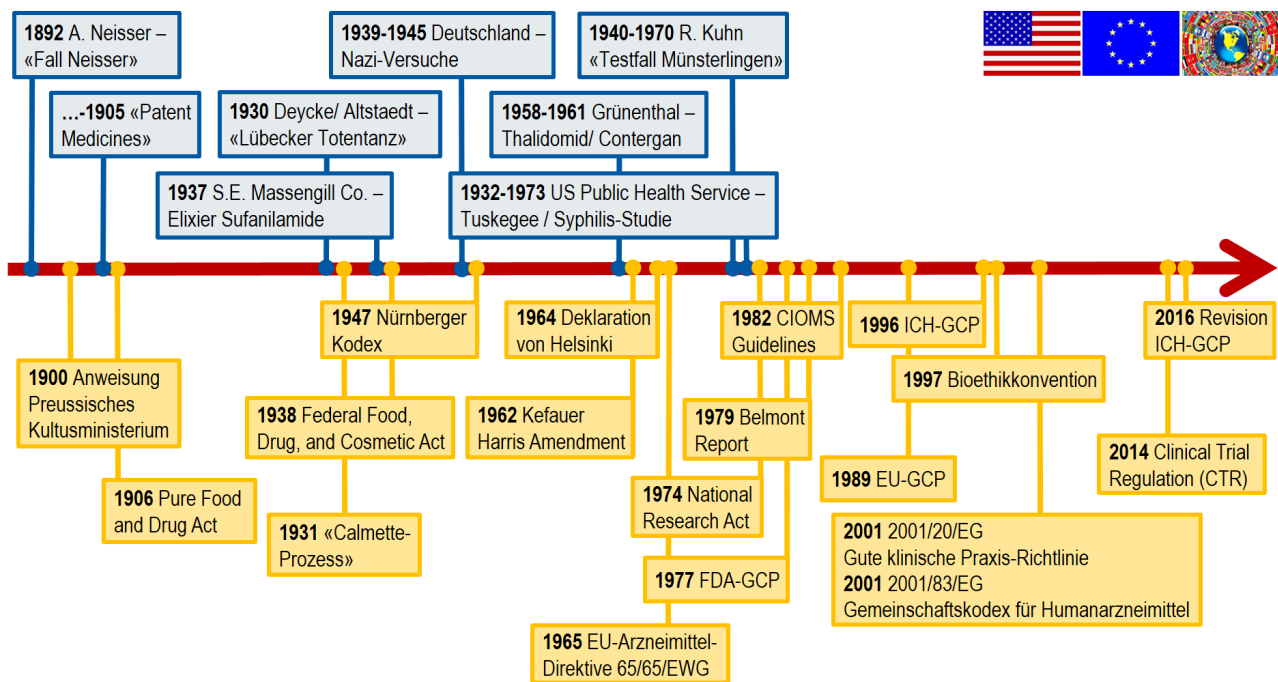
Historische Entwicklung von Forschungsethik und GCP-Richtlinien / Richtlinien-Korrelaten

Bis zu Beginn des 20. Jhd. wurde die biomedizinische Humanforschung als Teil des ärztlichen Handelns bei der Behandlung von Erkrankten aufgefasst. Wissenschaftliche Untersuchungen am Menschen bezogen sich mehrheitlich auf **standesethische Normen** sowie auf den aus dem 4. Jhd. vor Christus stammenden **hippokratischen Eid**, der auf die volle Autorität des Arztes und die passive Unterordnung der Patienten bzgl. der für sie gewählten Behandlungsansätze abzielte (**paternalistisches Arzt-Patient-Verhältnis**).

Dementsprechend wurde auch für wissenschaftliche Untersuchen eine Einwilligung/ Zustimmung der Patienten als nicht notwendig erachtet und potentielle Risiken/ Gefahren wurden mit der Rechtfertigung experimenteller Handlungen zugunsten einer Vielzahl profitierender PatientInnen abgetan.

Bereich Arzneimittel und andere gesundheitsbezogene Interventionen (Baker et. al.; Beauchamp & Childress; Carpenter & Sin; Ehni & Wiesing; Elkeles; Handelsblatt; Kleist & Zerobin-Kleist; Meier et. al.; Mitscherlich & Mielke; Universität Bern; West; CIOMS; Europarat / EWG / EG; FDA; ICH; EU-CTR; SAMW; HMG; HFG Art. 10; VKlin Art. 4; KlinV Art. 5, Anhang 1)

Abb. 1: Entwicklung der Regulierung im Bereich Arzneimittel oder andere gesundheitsbezogene Interventionen



Bis Ende des 19. Jhd./ Anfang des 20. Jhd. mündeten 2 Vorfälle an Krankenhäusern in Deutschland bei denen u.a. Minderjährige/ vulnerable Personen z.T. nicht-wissend fehlgeschlagenen Immunisierungs- und Impfversuchen gegen Syphilis bzw. Tuberkulose unterzogen wurden, in starken gesellschaftspolitischen Reaktionen.

1892 injizierte der Breslauer Dermatologe Albert Neisser im Rahmen seiner Forschung zu einem **Impfstoff gegen Syphilis** einer Reihe von Frauen (darunter auch Minderjährigen und Prostituierten), das Serum aus Blut syphilitischer Personen. Die Hälfte der Frauen erkrankte jedoch und Neisser geriet in die Schlagzeilen (**«Fall Neisser»**). Die Patientinnen waren über die Tragweite der experimentellen Intervention vorgängig nicht informiert/ aufgeklärt worden.

Neisser war sich keiner Schuld bewusst; schliesslich war es bis dato nicht üblich, sich als Forscher eine Einwilligung für derlei Versuche geben zu lassen.

Von staatlicher Seite her wurden daraufhin im Jahre 1900 Auflagen und Richtlinien mit Weisungscharakter für Klinikleitungen erlassen, die bereits klar formulierte **Bedingungen für die Durchführung von Forschungsversuchen mit Menschen**, wie z.B. Aufklärung/ Information sowie Einholen einer informierten Einwilligung von Versuchspersonen, als auch ein **Verbot experimenteller Forschungsreihen mit Minderjährigen/ Geschäftsunfähigen**, enthielten. Leider erlangten diese aber weder in Deutschland gesetzliche Verbindlichkeit noch waren sie wegbereitend für die Schaffung international gültiger Kodizes.

Ein weiterer Impf-Zwischenfall ereignete sich 1930 und hielt unter dem Namen **«Lübecker Totentanz»** Einzug in die Geschichte. Hierbei wurden in einer gross angelegten Kampagne in Lübeck mit einem bereits als wirksam und sicher geltenden Tuberkulose-Impfstoff über 250 Neugeborene mit Tuberkulose infiziert. Die Impfkulturen waren mit Tuberkelbazillen, die im gleichen Labor wie die Impfkulturen gehandhabt wurden, kontaminiert worden. Über 200 der Kinder erkrankten und 77 starben.

1931 wurden der Direktor des Allgemeinen Krankenhauses in Lübeck Georg Deycke sowie der Leiter des Lübecker Gesundheitsamtes Ernst Altstaedt im **«Calmette-Prozess»** aufgrund der Nutzung eines ungeeigneten Labors zur Impfstoffherstellung, dem Verzicht auf Kontaminationstest der Impfkulturen im

Tierversuch sowie einer unzureichenden Nachbeobachtung der Kinder angeklagt und wegen fahrlässiger Tötung und fahrlässiger Körperverletzung zu Gefängnisstrafen verurteilt.

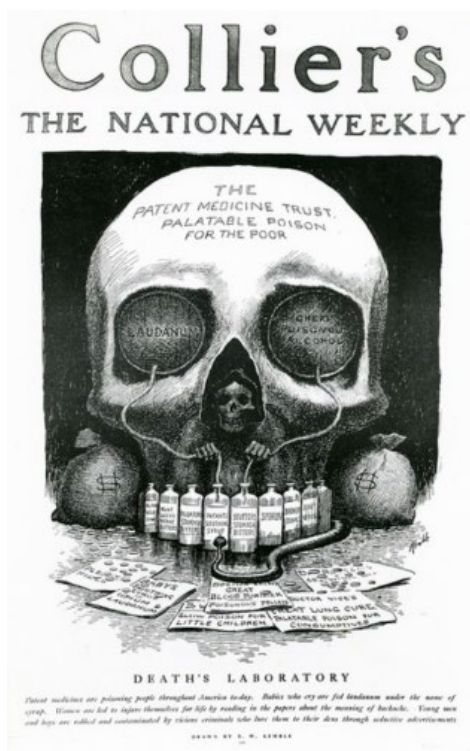
Die Wiege der gesetzlichen Regulation der Heilmittelentwicklung und Humanforschung liegt jedoch in den USA, die als erstes Land Anfang des 20. Jhd. mit dem «[Pure Food and Drug Act](#)» ein Verbraucherschutzgesetz verabschiedeten, das mit Auflagen für Herstellung und Vertrieb von bis dahin völlig undefinierten und unregulierten Arznei- und Nahrungsmitteln der Ära der sogenannten «[Patent Medicines](#)» (siehe Abb. 2) ein Ende setzte.

Unter «[Patent Medicines](#)» versteht man im 17.-19. Jhd. (v.a. im angloamerikanischen Raum) käuflich erwerbbar Produkte, welche als Medikamente angepriesen und vermarktet wurden. Bei diesen Produkten, für die keinerlei Forderung zur Angabe von Inhaltsstoffen bestand, wurde letztlich nicht die Wirksubstanz, sondern i.d.R. nur der Handelsname oder das Behältnis / die Etikettierung patentiert.

Ein einziges Produkt versprach dabei mitunter Wirksamkeit gegenüber einer Fülle an Unbefindlichkeiten - von Hautausschlag über Menstruationsbeschwerden bis hin zu Krebs.

Die Palette reichte dabei von hochverdünnten Alkohollösungen bis hin zu konzentrierten Elixieren, die auch toxische und / oder suchterzeugende Substanzen, wie Morphine, Kokain oder Chloroform, enthielten. Deren Einnahme endete v.a. bei Kindern aufgrund von Intoxikationen durch Überdosierung oftmals tödlich.

Abb. 2: Patent Medicine-Cartoon (FDA History)



Der Pure Food and Drug Act aus dem Jahre 1906 forderte erstmals in der Geschichte der Medikamentenentwicklung:

- korrektes Labelling der Produkte
- Angabe von Inhaltsstoffen, Wirkstoffkonzentrationen und Reinheitsgrad

Dennoch dauerte es nochmal nahezu 3 Jahrzehnte, bis mit der Gründung der «[Food and Drug Administration \(FDA\)](#)», der heute immer noch existenten Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde in den USA, eine behördliche Institution geschaffen wurde, die die Einhaltung und Durchsetzung dieses Gesetzes kontrollierte.

Dass es letztlich nicht ausreichte, Heilmittel allein nur vollständig zu beschriften, machte die sogenannte «Sulfanilamid-Tragödie» aus dem Jahre 1937 klar. Bei dieser kam es im Rahmen der Vermarktung eines vollständig beschrifteten Arzneimittels (siehe Abb. 3) zum Tod vieler Menschen, darunter auch Kindern. In dem Produkt, einem Antibiotikum-Sirup gegen Erkältungskrankheiten, wurde u.a. hoch-toxisches Diethylenglycol als Lösungsmittel (Hilfsstoff) verwendet, eine Substanz, die heutzutage als Wirkstoff in Frostschutzmitteln und Verneblungsgasen Verwendung findet.

Abb. 3: Dr. Massengill's Sulfanilamide Elixier (FDA History)



Die Sulfanilamid-Tragödie hatte letztlich im Jahre 1938 die Verabschiedung eines neuen gesetzlichen Konstrukts in den USA zur Folge, des «[Federal Food, Drug, and Cosmetic Act](#)».

Der Federal Food, Drug, and Cosmetic Act ist ein vielfach revidiertes, aber bis heute immer noch gültiges Gesetz in den USA, das die Grundlage der FDA für die Regulierung von Lebensmitteln, Arzneimitteln, Medizinprodukten, Tabak und Strahlen-emittierenden Produkten darstellt. Es ersetzte den Pure Food and Drug Act und forderte erstmals als Voraussetzung der Vermarktung eines Arzneimittels:

- einen Nachweis der Sicherheit durch die Auflage von Unbedenklichkeitsprüfungen
- die Beilage einer korrekten Gebrauchsanweisung zu jedem Produkt

Zudem stärkte es die Befugnisse der FDA derart, dass ab da jeglicher Vertrieb von Medikamenten eine Marktzulassung durch die FDA ([New Drug Application \(NDA\)](#)) bedurfte.

Zwischen 1933 und 1945 kam es im nationalsozialistischen (NS) Deutschland durch verbrecherische Versuche an internierten Konzentrationslager (KZ)-Häftlingen zu einem abartigen [Missbrauch der Humanforschung](#).

V.a. im Interesse des Militärs, z.B. der NS-Luftwaffe, wurden Tests, wie Unterdruckversuche (Simulationsfall aus 21000 m Höhe), Unterkühlungsversuche (Eintauchen in Eiswasser) und Meerwasserversuche (Ersatz für Trinkwasser) zur Auslotung physiologischer Grenzen bei Extrem-Kampfeinsätzen durchgeführt. Aber auch Impfstoffversuche (z.B. gegen Fleckfieber), Transplantationen (z.B. von Knochenmark) und antisemitisch motivierte Experimente im Sinne des Rassenhygiene- / Euthanasie-Programms der Nazis (Sterilisation von Juden, Roma und Sinti, Tötung von Häftlingen für die Anlage einer staatlichen Skelettsammlung, Massenmord an körperlich, geistig und seelisch Behinderten, etc.) wurden unter Zwang an Personen vorgenommen.

Nach Ende des 2. Weltkriegs wurden im Rahmen des «[Nürnberger Ärzteprozesses](#)» 1946/1947 zwar eine ganze Reihe Schutzstaffel (SS)- und KZ-Ärzte sowie hochrangige Beamte der staatlichen medizinischen Dienste des NS-Staates von einem amerikanischen Militärgericht verurteilt (siehe Abb. 4), aber es zeigte sich, dass den Richtern im Hinblick auf das Strafmass z.T. die Hände gebunden waren, da es bis zu diesem Zeitpunkt keinerlei international verbindliche Richtlinien oder Gesetze gab, die ethische Anforderungen an die Humanforschung stellten, auf die man sich hätte beziehen können.

Abb. 4: Nürnberger Ärzteprozess 1946/1947 (picture-alliance / dpa)



Das führte noch im gleichen Jahr (1947) zur Verabschiedung des «[Nürnberger Kodex](#)» durch den US-Militärgerichtshof, welcher erstmalig einige Grundregeln zum Schutz von Versuchspersonen in der Humanforschung definierte, die international Bedeutsamkeit erlangten, wie:

- Freiwilligkeit der Teilnahme an Forschungsversuchen
- Urteils- und Einwilligungsfähigkeit der Versuchspersonen
- informierte Einwilligung der Versuchspersonen
- Vermeidung unnötigen körperlichen und seelischen Leidens
- Erwartung von wichtigen Erkenntnissen zum Wohle der Gesellschaft durch die Forschung
- wissenschaftlich adäquate Qualifikation des Forschungspersonals
- Versuchsdurchführung nur auf Basis naturkundlichen Wissens und vorgängiger Tierversuche

Ein weiterer bekannter Zwischenfall im Marktgeschehen war die «[Thalidomid/ Contergan-Tragödie](#)». Thalidomid ist ein erstmals in Deutschland 1958 zugelassenes Barbiturat zur Behandlung von Schlafstörungen. Es wurde dabei u.a. auch schwangeren Frauen zur Behandlung von Schlafproblemen und Morgenübelkeit verschrieben.

In der Folge häuften sich Anzeichen, dass das Mittel kongenitale Anomalien verursache. Obwohl das Mittel ausserhalb Deutschlands nicht zugelassen war, wurden innert 3 Jahren weltweit rund 10000 Kinder mit Extremitäten-Deformationen (Dysmelie) (siehe Abb. 5) und z.T. auch Organfehlbildungen geboren.

Abb. 5: Contergan-bedingte Extremitäten-Missbildungen (planet wissen 2020)



Das Arzneimittel war vor Markteinführung intensiv in Tierversuchen, v.a. aber in Nagern, wie Mäusen und Ratten, getestet worden, wobei keinerlei teratogene Wirkungen auftraten. Es schien sich also um eine speziesspezifische Nebenwirkung zu handeln.

Dennoch waren der Herstellerfirma (Grünenthal) bis kurz vor Rückzug des Medikamentes vom Markt 1961 bereits ca. 1600 Warnungen und Verdachtsfälle bekannt, die eine Assoziation zwischen Thalidomid/Contergan und den Fehlbildungen vermuteten.

Die Thalidomid-/ Contergan-Tragödie verschärfte in der Folge das Arzneimittelrecht in vielen Ländern. In den USA löste es 1962 das «Kefauver-Harris-Amendment» am Federal Food, Drug, and Cosmetic Act aus. Es definierte strengere Bedingungen für die Neuzulassung von Medikamenten, wie:

- detaillierte Offenlegung von Nutzen und Risiken
- einen Beleg über die in klinischen Studien untersuchte Wirksamkeit und Sicherheit eines Medikamentes
- ein System zur Meldung unerwünschter Ereignisse und Signale an die FDA

Der letzte Punkt gilt als Geburtsstunde der «Pharmakovigilanz», wie wir sie heute von der Meldung, Zusammenführung und Bewertung von Auffälligkeiten und Signalen im Sinne von unbekannten Nebenwirkungen her kennen (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen»).

Auf Ebene Europäische Wirtschaftsgemeinschaft (EWG) wurde 1965 eine erste pharmazeutische Direktive (65/65/EWG: «Richtlinie zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneispezialitäten») erlassen, die mit der für europäische Direktiven typischen Auflage zur Umsetzung der Inhalte in nationales Recht der EWG-Staaten:

- einheitliche Standards für die Zulassung von Medikamenten im gesamten europäischen Wirtschaftsraum festsetzte
- den ersten Schritt in der Schaffung eines europäischen Binnenmarktes für Arzneimittel darstellte

Bis zum Jahre 2001 erfuhr die Richtlinie vielfache Revisionen und wurde dann mit 11 weiteren Humanarzneimittel betreffende Direktiven in einer neuen Direktive (2001/83/EG) als «Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel» zusammengefasst. Der Kodex seinerseits ist seither ebenfalls stetig erweitert und adaptiert worden.

In Deutschland kam es 1976 mit dem Erlass eines neuen «Arzneimittelgesetzes (AMG)» zur Implementierung der europäischen 65/65/EWG-Direktive sowie einer kompletten Neuordnung der Gesetzeslandschaft für Arzneimittel, die ähnlich zu den Bestimmungen in den USA:

- einen Nachweis über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vor einer Marktzulassung eines Arzneimittels verlangte
- ein Informationssystem zur Erkennung und Bewertung von Arzneimittelrisiken (Stufenplan) einführte
- eine Gefährdungshaftung der Pharmaunternehmen zur Deckung von Schadensersatzforderungen, die aus Schädigungen durch Arzneimittel entstehen können, vorschrieb
- Schutzmassnahmen für Probanden und Patienten, die an klinischen Prüfungen teilnehmen, z.B. Abschluss einer Probanden-/ Studienversicherung, festsetzte

Aber die Serie an unethischen Forschungsexperimenten, auch jenseits von Arzneimittel-Zwischenfällen, riss nicht ab. So wurde bspw. 1963 in den USA eine Studie («Jewish Chronic Disease Hospital Study») durchgeführt, bei der senilen und urteilsunfähigen Patienten, also einer vulnerablen Personengruppe, ohne Information und Aufklärung von Angehörigen oder gesetzlichen Vertretern lebende Tumorzellen injiziert wurden, um zu analysieren, ob die Zellen ggf. ansiedeln und einen soliden Tumor ausbilden.

Ähnlich wurden im Jahre 1963-1966 geistig behinderte Kinder, also erneut eine vulnerable Personengruppe, absichtlich mit Hepatitis infiziert, um im Rahmen einer Studie («Willowbrook State School Experiment», USA) die Abwehrreaktion des Körpers bei Hepatitis zu untersuchen.

Im Jahre 1964 wurde vom «Weltärztebund/ World Medical Association (WMA)» mit der «Deklaration von Helsinki» das bis dato gewichtigste forschungsethische Dokument für die biomedizinische Forschung am Menschen veröffentlicht.

Sie stellt eine Anpassung des Nürnberger Kodex an die jeweils aktuelle Situation in der Humanforschung dar und wurde durch vielfache Revisionen (letztmalig 2024) immer wieder weitergeführt, modifiziert und konkretisiert (siehe Abb. 6).

Sie bezieht sich auf therapeutische wie nicht-therapeutische respektive interventionelle wie nicht-interventionelle Humanforschung und schliesst damit auch Kriterien für die Weiterverwendungsforschung ein. Die wichtigsten Grundsätze der ersten Version waren:

- Unversehrtheit der Versuchsteilnehmenden als oberstes Gebot
- freiwillige und informierte Einwilligung zur Versuchsteilnahme
- positives Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Forschungsversuche

In der Folge kamen im Rahmen von Revisionen zunehmend weitere forschungsethische Grundsätze hinzu, wie:

- vorgängige Verfassung eines umfassenden Studienprotokolls
- vorgängige Begutachtung und Bewilligung des Studienprotokolls durch eine unabhängige Ethikkommission/ Institutional Review Board (IRB)
- Schutz von vulnerablen Personengruppen (Kinder, Schwangere, Gefangene, Urteilsunfähige)
- Bedingungen für die Forschung mit Placebo
- Registrierung von Forschungsprojekten in öffentlich zugänglichen Datenbanken
- Publikation negativer Ergebnisse

Im Jahre 2002 erliess der Weltärztebund ein weiteres, wenn auch nicht spezifisch auf die Humanforschung ausgerichtetes Dokument zu ethischen Anforderungen beim Aufbau und Betrieb von Gesundheitsdatenbanken, die «[Deklaration von Taipeh](#)». Diese wurde in 2016 revidiert und um das Thema «Biobanken» erweitert. Die Deklaration betont einerseits den potentiellen Nutzen solcher Infrastrukturen für die Humanforschung, fokussiert aber v.a. auf die individuellen Rechte (Autonomie, Vertraulichkeit und Privatsphäre) der Daten-/ Proben-SpenderInnen.

Abb. 6: Abhandlung zur Deklaration von Helsinki und Revisionen (Ehni & Wiesing, 2011)



Fast unglaublich, dass zeitgleich zum Erlass der Deklaration von Helsinki und darüber hinaus weltweit Humanforschungsversuche immer noch in einer Weise durchgeführt wurden, die selbst den Grundprinzipien der Deklaration diametral entgegenstanden.

So wurden bspw. von dem Psychiater Roland Kuhn zwischen 1940 und 1970 in der Psychiatrischen Klinik Münsterlingen (Kanton Thurgau, Schweiz) über Jahrzehnte hinweg nicht-zugelassene Psychopharmaka verschiedener Basler Pharmafirmen getestet («[Testfall Münsterlingen](#)»).

Weder wurden PatientInnen (ggf. Angehörige) vorgängig über diese Tests aufgeklärt/ informiert, noch eine Einwilligung zur Teilnahme eingeholt.

Leider entsprach die «Münsterlinger Einwilligungs-Politik» auch in anderen psychiatrischen Einrichtungen in der Schweiz dem Standard, wobei die Tatsache, dass es sich bei Psychiatrie-PatientInnen um eine vulnerable Personengruppe handelt, das Vorgehen besonders prekär erscheinen lässt.

Ähnlich dem Szenario «Testfall Münsterlingen» verhielt es sich mit der sogenannten «[Tuskegee-/ Syphilis-Studie](#)» in den USA, die über 40 Jahre hinweg und ebenfalls weit über den Zeitpunkt der Veröffentlichung der Deklaration von Helsinki hinaus als eine der unethischsten Forschungsstudien der Medizingeschichte gilt.

Die Studie wurde 1932 im Auftrag des Public Health Service der USA, also einer öffentlichen Gesundheitsbehörde, lanciert. Darin wurde an fast 400 Syphilis-Erkrankten der natürliche Verlauf der Krankheit bis zum Ableben der Erkrankten studiert.

Die Versuchsteilnehmenden waren ausschliesslich Afro-Amerikaner aus ärmlichen Verhältnissen, die z.T. weder lesen noch schreiben konnten, und mit falschen Informationen und Versprechungen auf Gratisbehandlungen, die sich letztlich nur auf diagnostische Untersuchungen, wie Lumbalpunktionen und Blutentnahmen, beschränkten, in die Studie geworben wurden.

Zudem wurde ihnen eine reelle Therapie-Option, welche mit Penicillin ab 1947 und ab den 1950-er Jahren sogar flächendeckend zur Verfügung stand, bewusst vorenthalten. Über 100 der 400 Testpersonen verstarben an den Symptomen der Erkrankung.

Erst der entlarvende Zeitungsartikel eines Journalisten in der New York Times 1972 (siehe Abb. 7) führte letztlich zur Aufdeckung des Skandals.

Abb. 7: Ausschnitt des Artikels von Jean Heller in New York Times vom Juli 1972 (Associated Press via Valeo Intellectual Property, Inc. aus Baker et al. 2004)



In Folge zu dieser Aufdeckung wurde 1974 in den USA ein neues Gesetz, der «[National Research Act](#)» erlassen. Dieser machte das informierte Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme an Forschungsversuchen sowie die vorgängige Begutachtung und Bewilligung durch eine unabhängige Ethikkommission/ IRB in den USA gesetzlich verbindlich.

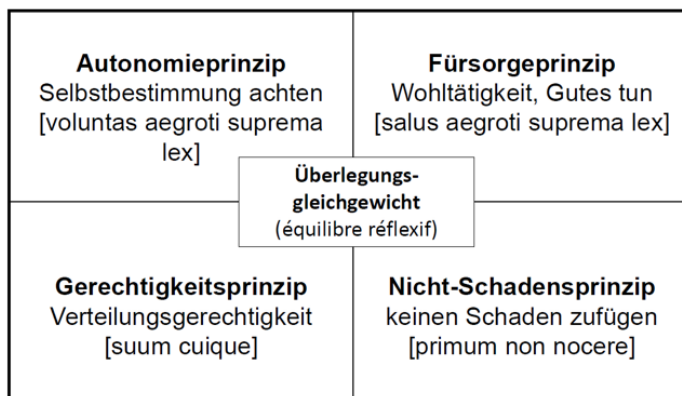
Zudem wurde mit dem Erlass die Bildung einer Kommission («[National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research](#)») beschlossen, die mit der Identifikation und Erarbeitung grundlegender ethischer Prinzipien für die biomedizinische Forschung beauftragt wurde.

Inspiriert wurde die Arbeit dieser Kommission von dem 1979 durch Tom Beauchamp und Jim Childress publizierten Buch «[Principles of Biomedical Ethics](#)», das mit der Festsetzung von 4 grundlegenden

Prinzipien (siehe Abb. 8) als klassische Normensetzung der Medizin-Ethik bekannt wurde und bis heute nicht nur für Ärztinnen und Ärzte, sondern für jegliches im Gesundheitswesen tätige Personal, Gültigkeit erlangt hat:

- **Respect for Autonomy** – Autonomie-Prinzip (Basis der Entscheidungsfreiheit und Selbstbestimmung des/r PatientIn)
- **Beneficence** – Fürsorge-Prinzip (Basis für aktives Handeln zum Wohle des/r PatientIn)
- **Non-Maleficence** – Nichtschadens-Prinzip (Basis für die Wahl der besten, also wirksamsten und verträglichsten, zur Verfügung stehenden Therapie für eine/n PatientIn)
- **Justice** – Gerechtigkeits-Prinzip (Basis für eine faire und ressourcenorientierte Verteilung von Gesundheitsleistungen für alle PatientInnen)

Abb. 8: Medizinethische Prinzipien nach Beauchamp & Childress von 1979



1979 verabschiedete die beauftragte Kommission (s.o.) ein Dokument, welches als **«Belmont Report»/ «Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research»** bekannt ist und in dem 3 der 4 klassischen Medizinethik-Prinzipien von Beauchamp und Childress herauskristallisiert und auf die biomedizinische Forschung übertragen wurden:

- **Autonomie-Prinzip** als Ausdruck der informierten und freiwilligen Entscheidung von Studienteilnehmenden an einem Forschungsversuch
- **Fürsorge-Prinzip** als Ausdruck des Schutzes der Unversehrtheit von Versuchspersonen in Forschungsprojekten mit maximalem Nutzen und minimalen Risiken für den Teilnehmenden
- **Gerechtigkeits-Prinzip** als Ausdruck der gerechten und fairen Auswahl von Versuchspersonen

Diese Prinzipien wurden im Rahmen der 1981 von der amerikanischen Gesundheitsbehörde erlassenen **«Common Rule»** zu grundlegenden Kriterien bei der Begutachtung und Bewilligung von v.a. öffentlich finanzierten Humanforschungsprojekten durch IRBs in den USA.

Um forschungsethische Kriterien (v.a. die der Deklaration von Helsinki) nicht nur in Ländern mit Vorreiterrolle, sondern auch in Entwicklungsländern mit niedrigerem sozio-ökonomischem Status und geringeren Gesundheitsstandards zu fördern, erlies der **«Rat für internationale Organisationen der medizinischen Wissenschaften/ Council for International Organisations of Medical Sciences (CIOMS)»**, welcher 1949 von der «Weltgesundheitsorganisation/ World Health Organisation (WHO)» und der «Organisation der Vereinten Nationen für Erziehung, Wissenschaft und Kultur/ United Nations Educational, Scientific and Cultural Organisation (UNESCO)» gegründet wurde, 1982 eine zentrale Richtlinie **«Proposed International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects»**.

Diese wurde 1993 in **«International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects»** umbenannt und seither mit Blick auf die Herausforderungen multinationaler Feldstudien, v.a. während der Human Deficiency Virus (HIV)-Pandemie, vielfach (1993, 2002, ...) revidiert.

Besondere Bedeutung erlangte für die Länder Europas das «[Übereinkommen über Menschenrechte und Medizin/ Bioethikkonvention](#)», ein völkerrechtlicher Vertrag des Europarates, der 1997 zur Unterzeichnung vorgelegt wurde und 1999 in Kraft ging.

Das Übereinkommen soll im Bereich Biomedizin einen Mindeststandard zum Schutz der Menschenwürde und Menschenrechte in Europa sicherstellen, konkretisiert also die «Europäische Menschenrechtskonvention» für den Sektor Biologie und Medizin.

Ihr Geltungsbereich erstreckt sich auf die Humanmedizin unter Einschluss der Transplantationsmedizin, auf gentechnologische Verfahren im Humanbereich und auf die Fortpflanzungsmedizin beim Menschen. Sie umfasst präventive, diagnostische oder therapeutische Maßnahmen und die Forschung am Menschen. Von den 47 Mitgliedstaaten des Europarates haben bisher 34 Staaten die «Biomedizinkonvention» unterzeichnet und 29 Staaten, darunter die Schweiz, haben sie zusätzlich ratifiziert.

Der Nürnberger Kodex, die Deklaration von Helsinki und der Belmont-Report sind die direkten historischen Vorläuferdokumente zu GCP.

Wiederum waren es die USA, die 1977 mit dem Erlass von Grundprinzipien für Sponsor, Investigator und Monitore sowie dem Start des «FDA Bioresearch Monitoring Program» eine erste GCP-Richtlinie «[General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs \(FDA-GCP\)](#)» auf den Weg brachten.

Bis 1989 erliessen nach und nach auch Länder in Europa «[Gute klinische Praxis](#)»-Richtlinien (EU-GCP), was letztlich in eine europäische Richtlinie der EWG (91/507/EWG) mündete.

Schliesslich erliess 1996 die ICH (siehe Kapitel: «Forschungsethik und Richtlinien für die Humanforschung») die uns heute bekannte GCP-Richtlinie «[ICH-E6\(R1\)](#)» (ICH-GCP).

Die Inhalte der ICH-GCP-Richtlinie (s.o.) wurden wiederum über den Erlass einer europäischen Richtlinie (2001/20/EG: «[Richtlinie zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln](#)») inkl. einer europaweit einheitlichen Genehmigungspflicht für klinische Arzneimittelstudien in die nationalen Gesetzgebungen aller EU-Staaten eingebettet.

2014 wurde die Richtlinie 2001/20/EG (s.o.) durch eine europäische Verordnung/ EU regulation, die (EU) 2014/536: «[Regulation on clinical trials on medicinal products for human use \(EU-CTR\)](#)» ersetzt. Darüber erlangten nicht zuletzt auch die ICH-GCP-Regeln in allen EU-Staaten unmittelbar Gültigkeit.

In 2016 erfolgte erstmals nach über 25 Jahren ein Amendment (Änderung) der ersten Version der GCP-Richtlinie (ICH-E6(R1)) in Form eines «[Integrated Addendum \(ICH-E6\(R2\)\)](#)».

D.h., es wurden keine Änderungen vorgenommen, sondern nur zusätzliche Aspekte in die Richtlinie aufgenommen, wie:

- weiterführende Anforderungen bzgl. Studienplanung und -durchführung
- Standards für elektronische Aufzeichnungen
- weitere Aspekte bzgl. essentieller Dokumente (siehe Kapitel «Studiendokumente»)

Zusätzlich aufgenommene Aspekte sind in der Richtlinie jeweils durch einen vertikalen Strich entlang des linken Textrandes markiert (siehe Abb. 9).

Abb. 9: Auszug aus der ICH-E6(R2)

1.61 Vulnerable Subjects

Individuals whose willingness to volunteer in a clinical trial may be unduly influenced by the expectation, whether justified or not, of benefits associated with participation, or of a retaliatory response from senior members of a hierarchy in case of refusal to participate. Examples are members of a group with a hierarchical structure, such as medical, pharmacy, dental, and nursing students, subordinate hospital and laboratory personnel, employees of the pharmaceutical industry, members of the armed forces, and persons kept in detention. Other vulnerable subjects include patients with incurable diseases, persons in nursing homes, unemployed or impoverished persons, patients in emergency situations, ethnic minority groups, homeless persons, nomads, refugees, minors, and those incapable of giving consent.

1.62 Well-being (of the trial subjects)

The physical and mental integrity of the subjects participating in a clinical trial.

ADDENDUM

1.63 Certified Copy

A copy (irrespective of the type of media used) of the original record that has been verified (i.e., by a dated signature or by generation through a validated process) to have the same information, including data that describe the context, content, and structure, as the original.

1.64 Monitoring Plan

A document that describes the strategy, methods, responsibilities, and requirements for monitoring the trial.

1.65 Validation of Computerized Systems

A process of establishing and documenting that the specified requirements of a computerized system can be consistently fulfilled from design until decommissioning of the system or

GCP in der Schweiz

Auch in der Schweiz wurde GCP zunehmend zu einem relevanten Thema. Interessanterweise wurden bereits 1970 erste «[Richtlinien für Forschungsuntersuchungen am Menschen](#)» seitens der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) als zentraler Schaltstelle für medizin- und bioethische Fragen, erarbeitet, welche erst fachintern via dem Berufsverband der Schweizer Ärzteschaft (FMH), aber dann doch mit wachsender Ausstrahlung in Politik, Gesetzgebung und medialer Öffentlichkeit diskutiert wurden. Diese Richtlinien subsumierten alle Prinzipien aus dem Nürnberger Kodex (s.o.) sowie der Deklaration von Helsinki (s.o.).

Unter Umständen zeichnete sich mit dem frühen Erlass der Richtlinien im Hinblick auf den «Testfall Münsterlingen» (s.o.) auch ein entsprechender Bedarf ab.

So war es letztlich auch der Kanton Thurgau, in dem die [erste «Kantonale Ethikkommission»](#) der Schweiz 1987 ihre Tätigkeit aufnahm.

Zu den kantonalen Ethikkommissionen kam in 2001 auch die vom Bundesrat geschaffene «[Nationale Ethikkommission](#)» hinzu.

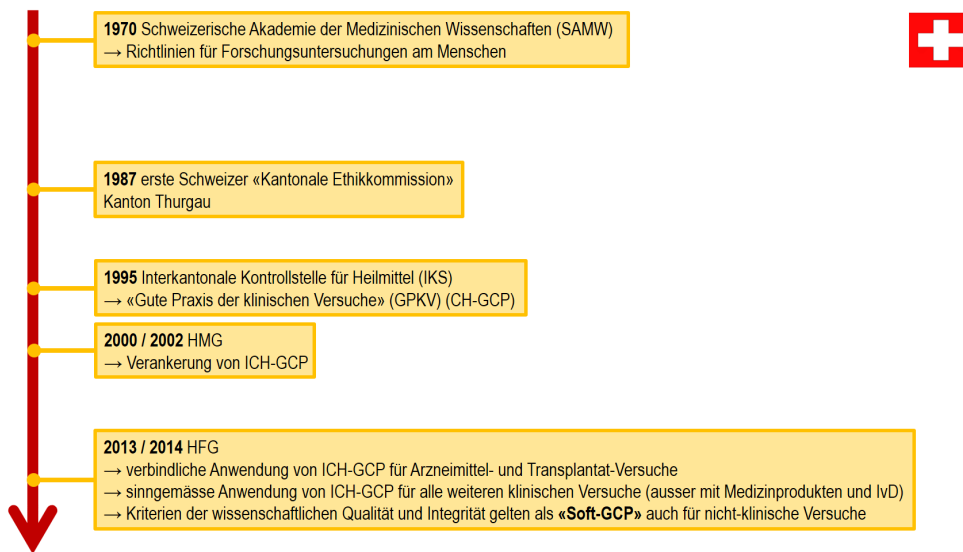
So wie die europäischen Länder begannen, konkrete GCP-Richtlinien zu erlassen und die EU mit Ihrer GCP-Direktive 91/507/EWG aufwarten liess (s.o.), folgte auch die Schweiz dem Vorsatz und verabschiedete seitens der «[Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel \(IKS\)](#)» (Vorläufer-Institution der Swissmedic), die «[Gute Praxis der klinischen Versuche \(GPKV\)](#)» mit dem Schwerpunkt der Durchführung von Arzneimittelstudien.

Die in der Zwischenzeit veröffentlichte ICH-GCP-Richtlinie (s.o.) wurde mit dem Erlass des [Heilmittelgesetzes \(HMG\)](#) und der damals assoziierten «Verordnung über klinische Versuche mit Heilmitteln (VKlin)» 2002 letztlich auch erstmalig gesetzlich verankert. Sie galt explizit für Arzneimittelstudien.

Mit Inkraftgehen des [Humanforschungsgesetzes \(HFG\)](#) in 2014 erfolgte die Bezugnahme auf ICH-GCP ab da dann im HFG und der assoziierten «Verordnung über klinische Versuche (KlinV)». ICH-GCP wurde damit für klinische Versuche mit Arzneimitteln und Transplantatprodukten konkret sowie für Studien mit gentechnisch modifizierten oder pathogenen Organismen sowie klinische Versuche der Transplantation und Übrige klinische Versuche sinngemäss gesetzlich verbindlich (siehe Kapitel «Forschungsethik und Richtlinien für die Humanforschung»).

Seit der Erneuerung in 2016 gilt die aktuelle Version ICH-E6(R2) (s.o.).

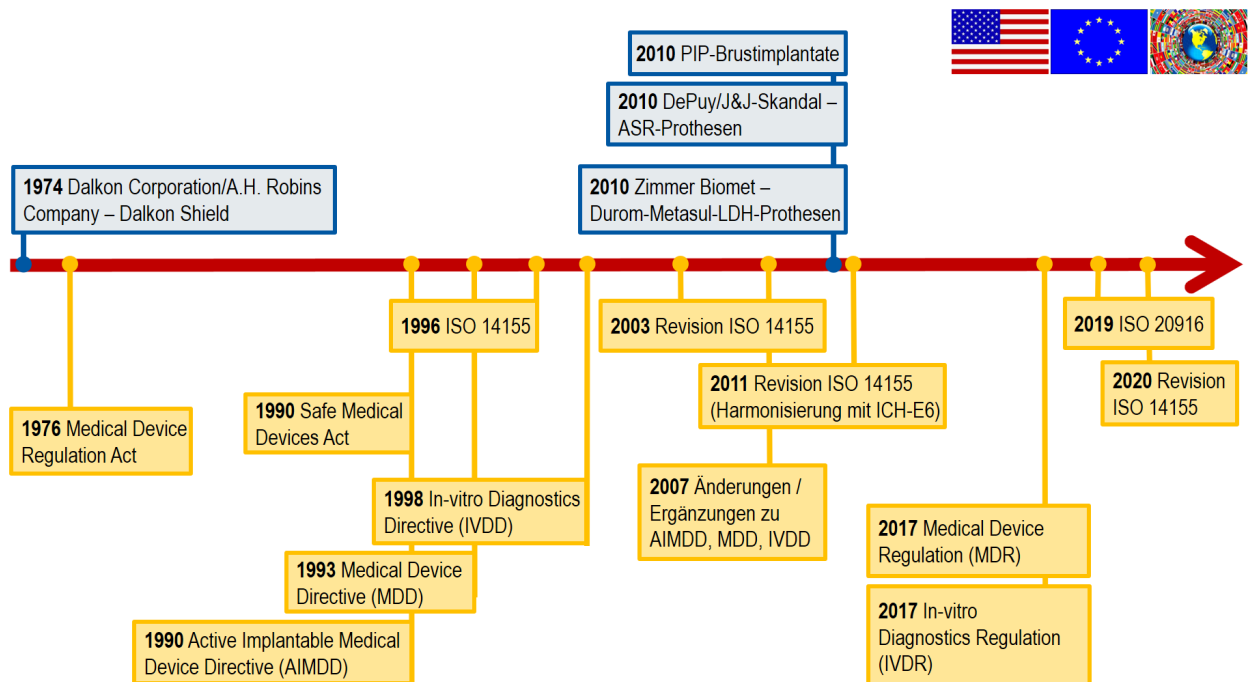
Abb. 10: GCP in der Schweizer Gesetzgebung



Bereich Medizinprodukte (Brauers et. al.; Deutsches Ärzteblatt; Grund & Theravajah; ISO; Europarat / EWG / EG / EU; FDA; WMA; EU-MDR; EU-IVDR; HMG Art. 10; VKlin Art 4; KlinV-Mep Art. 4-5)

Im Gegensatz zur Regulierung von Arzneimitteln begann die Regulierung von Medizinprodukten, in den USA als auch in Europa, deutlich später (siehe Abb. 11).

Abb. 11: Entwicklung der Regulierung von Medizinprodukteprüfungen



Mitte des 19. Jhd. wurde mit der zunehmenden Entwicklung und Lizenzierung von antiseptischen Verbandstoffen, (z.B. hydrophile Wundwatte, Lister'sche Carbolgaze und Verbandjute), Pflastern, Elastik- und Gipsbinden, Erzeugnissen für die feuchte Wundbehandlung, Windeln zum Einmalgebrauch, chirurgischen Stahlinstrumenten, Metall- und Glaskolbenspritzen, Hörrohre/-trichter sowie Nahtmaterialien der Startschuss für die industrielle Produktion von Medizinprodukten und deren Abgrenzung zu Arzneimitteln gelegt.

Seit Mitte des 20. Jhd. wurden viele dieser Produkte von Artikeln aus Kunststoff, wie Spritzen, Katheter, Implantate, Absaugvorrichtungen sowie Nahtmaterial, abgelöst. Die Erfindung innovativer Geräte, wie Röntgenapparate, Endoskope, Stethoskope, Mikroskope, des Elektrokardiogramms (EKG) oder des Elektroenzephalogramms (EEG) führte zu einer immensen Erweiterung der Medizinprodukte-Palette und zu gravierenden Änderungen in der medizinischen Diagnostik wie Therapie.

Heute befinden sich allein auf dem europäischen Markt über 500000 verschiedene Medizinprodukte (inkl. In-vitro-Diagnostika (IvD)) versus nur ca. 4000 verschiedene Arzneimittelwirkstoffe.

Anfang der 1970-er Jahre kam es in den USA mit dem von der Firma «Dalkon Corporation» entwickelten und später von der «A.H. Robins Company» hergestellten Intrauterinpessar zur Schwangerschaftsverhütung (siehe Abb. 12), zu einem grossen Eklat, dem «**Dalkon Shield-Skandal**».

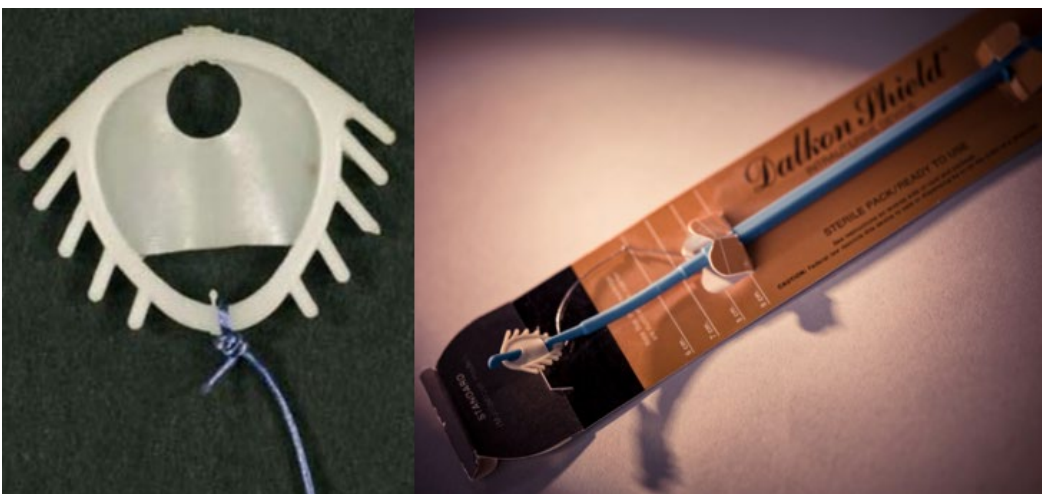
Begleitet von einer riesigen Kampagne wurde das Produkt **1971** in den USA und Puerto Rico auf den Markt gebracht, obwohl zu diesem Zeitpunkt kaum relevante Studienergebnisse über Wirksamkeit und Sicherheit vorlagen.

Zur Entfernung des Pessars wurde aufgrund seiner neuartigen Form relativ viel Kraft benötigt. Daher bestand der Rückholfaden aus einem festen, verflochtenen Faserstrang anstatt aus einem monofilen Faden wie bei anderen Spiralen.

Da sich in dem multiple verflochtenen Faden erleichtert Bakterien einnisten konnten, sorgte das Pessar relativ häufig für gravierende aufsteigende Gebärmutter-Infektionen, die allein bis **1974** knapp 20 Todesopfer forderten.

Mit mehr als 300000 Klagen gegen die Vertriebsfirma A.H. Robins Company steht der Dalkon Shield, nach Asbest, für den bis heute grössten Schadenersatzklagefall in den USA. Zudem wurde durch dieses Ereignis das Vertrauen amerikanischer Frauen und ÄrztInnen in Spiralen zur Kontrazeption für Jahrzehnte nachhaltig getrübt.

Abb. 12: Dalkon Shield IUD (FDA History)



Der Dalkon Shield-Skandal war nur einer von vielen Vorfällen, der aufzeigte, dass nicht nur Arzneimittel, sondern auch Medizinprodukte eine strikte Regulierung und staatliche Überwachung benötigten.

1976 wurde in den USA mit dem Erlass des «[Medical Device Regulation Act](#)» der «Federal Food, Drug, and Cosmetic Act» (s.o.) geändert (= Title 21-Amendment). Dieser beinhaltete seither nun auch Vorschriften zur Gewähr der Leistung und Sicherheit von Medizinprodukten (inkl. IvD), wie:

- Risiko-basiertes Klassifizierungssystem (3 Klassen: I, II, III)
- Anforderung von «Good Manufacturing Practice (GMP)» für die Herstellung/ Produktion von Medizinprodukten (inkl. Registrierung als Medizinproduktehersteller bei der FDA)
- Einführung eines ersten Zulassungsverfahrens für neuartige und kritische Medizinprodukte: «Pre-Market Approval (PMA)»
- Ausnahme einer Zulassung von Medizinprodukten als Prüfprodukt in klinischen Prüfungen: «Investigational Device Exemption (IDE)»
- Registrierung/ Listung von Medizinprodukten bei der FDA nach Zulassung
- Anforderungen für Überwachung nach dem Inverkehrbringen (Post-Market Surveillance (PMS))

1990 wurden mit Erlass des «[Safe Medical Devices Act](#)» in den USA v.a. die Anforderungen an die Überwachung nach dem Inverkehrbringen von Medizinprodukten weiter verschärft. Das Gesetz forderte die strikte Meldung von Vorkommnissen bei der Anwendung von Medizinprodukten an die FDA seitens Gesundheitseinrichtungen (Praxen, Spitäler, Reha-Einrichtungen, Pflegeheime, etc.) und legt damit den Grundstein für die uns heute bekannte «Materiovigilanz» (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen»).

In Europa wurden bis 1990 Medizinprodukte in Abhängigkeit von der Produktkategorie sehr heterogen nach unterschiedlichen Vorgaben geregelt.

In Deutschland bspw. ergaben sich die Anforderungen entweder aus der «Medizingeräteverordnung», dem «Arzneimittelgesetz», dem «Gerätesicherheitsgesetz», dem «Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz», den Verordnungen zum «Atomgesetz» oder dem «Eich- und Messrecht». Diese verschiedenen Regularien mit ihren unterschiedlichen Anforderungen sowie einer fehlenden Definition des Begriffs «Medizinprodukt» machten eine einheitliche Rechtsanwendung schwer.

Im Interesse einer Harmonisierung wurden in den 1990-er Jahren vom Rat der EWG deshalb 3 europäische Richtlinien/ EU-Direktiven für Medizinprodukte und IvD erlassen:

- «[90/385/EWG: Richtlinie für aktive implantierbare medizinische Geräte \(AIMDD\)](#)»
- «[93/42/EWG: Richtlinie für Medizinprodukte \(MDD\)](#)»
- «[98/79/EG: Richtlinie für In-vitro-Diagnostika \(IVDD\)](#)»

Als europäische Richtlinien/ EU-Direktiven mussten auch sie systematisch in die nationalen Gesetzgebungen der EU-Länder implementiert werden. In Deutschland bspw. wurden sie im 1995 in Kraft getretenen «[Medizinproduktegesetz \(MPG\)](#)», dem Gegenstück zum AMG (s.o.), ausgelegt.

Die beiden EU-Richtlinien/ -Direktiven 90/385/EWG sowie 93/42/EWG beinhalteten u.a. auch forschungsethische Prinzipien und wiesen auf die Einhaltung der Inhalte der Deklaration von Helsinki (s.o.) bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit medizinischen Geräten hin (z.B. 93/42/EWG §15 Abs. 2.2).

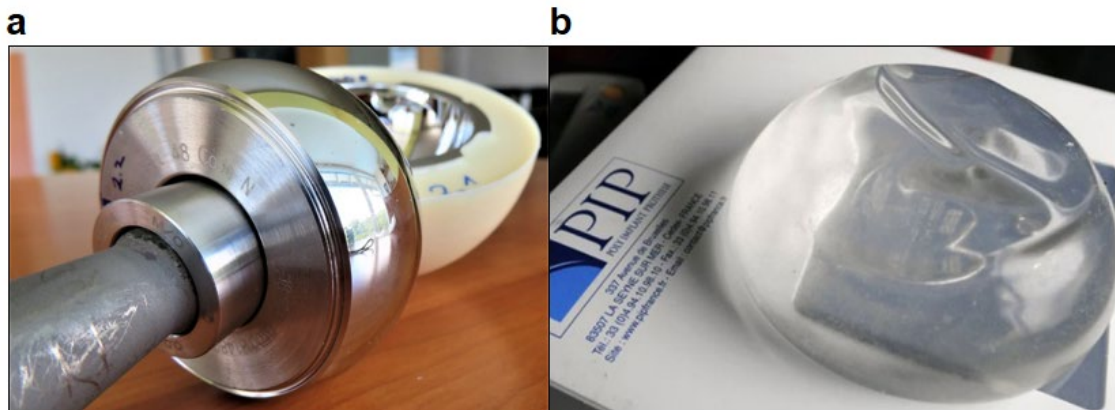
2007 wurde eine weitere Medizinprodukte-Richtlinie, die «[2007/47/EG](#)» erlassen, welche die 3 vorherigen Richtlinien, v.a. im Hinblick auf Software als Stand alone-Medizinprodukt, ergänzte.

Bis 2010 häuften sich international Marktzwischenfälle, v.a. mit implantierbaren Medizinprodukten, wie z.B. undichten [Brustimplantaten](#) der französischen Firma «[Poly Implant Prothèse \(PIP\)](#)», die mit billigem, für diese Produkte unzulässigem Industriesilikon gefüllt worden waren (siehe Abb. 13b).

Ausserdem kam es zu Problemen mit [Hüftgelenkprothesen](#) (ASR, Durom Metasul-LDH) der Firmen «[DePuy](#)» (Tochterunternehmen von «Johnson & Johnson») und «[Zimmer Biomet](#)», bei denen es zu

substanziellem Metallabrieb mit -freisetzung gefolgt von entzündungsbedingtem Knochenfrass und Implantat-Lockerungen kam (siehe Abb. 13a).

Abb. 13: a) Metasul-LDH-Hüftgelenkprothese mit DUROM-Azetabulumkomponente (DUROM-Selbsthilfegruppe); b) PIP-Brustimplantat (Ärzteblatt 2014)

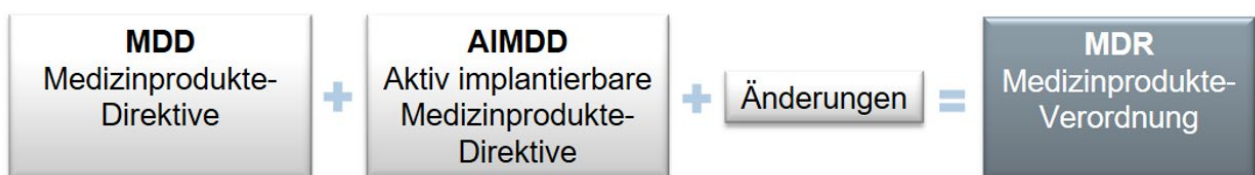


Diese Vorfälle lösten ein Umdenken im Medizinproduktesektor aus, welches eine komplette Renovation und Umgestaltung des europäischen Medizinprodukterechtes zur Folge hatte.

2017 wurden 2 europäische Verordnungen/ EU regulations erlassen, die die europäischen Richtlinien/ EU directives ablösen und nach einer Übergangszeit im Mai 2021 respektive Mai 2022 vollständig in Kraft gingen (siehe Abb. 14):

- 1 für Medizinprodukte – die «(EU) 2017/745: Medical Device Regulation (EU-MDR)»
- 1 für In-vitro-Diagnostika – die «(EU) 2017/746: In vitro Diagnostic Medical Device Regulation (EU-IVDR)»

Abb. 14: Kompletterneuerung des Europäischen Medizinprodukterechtes (europäische Verordnungen/ EU regulations statt europäische Direktiven/ EU directives)



➤ **Anwendung ab 26. Mai 2021**



➤ **Anwendung ab 26. Mai 2022**

Die EU-MDR als auch die EU-IVDR sahen mit einer Reihe von Änderungen eine enorme Verschärfung der Anforderungen für die Entwicklung von Medizinprodukten / IvD für fast alle Akteure in diesem Bereich vor, wie:

- Erweiterung des Geltungsbereiches um Produkte, die keine Medizinprodukte sind, aber ein ähnliches Risikoprofil haben (z.B. farbige Kontaktlinsen ohne Korrekturfunktion)
- Umklassierung vieler Medizinprodukte in eine höhere Risikoklasse und damit notwendige Einbindung einer benannten Stelle in das Konformitätsbewertungsverfahren für diese Produkte (siehe Kapitel «Forschung & Entwicklung»)
- neues Klassifizierungssystem für IvD (siehe Kapitel «Forschung & Entwicklung»)
- Re-Zertifizierung von Medizinprodukten / IvD, die nach den (alten) europäischen Richtlinien/ Direktiven konformitätsbewertet wurden
- Verschärfung der Anforderungen für die klinische Bewertung durch Generierung neuer klinischer Daten, was mehr klinische Prüfungen und Leistungsstudien zur Folge hat/ haben wird
- Verschärfung der Anforderungen an die Nachbeobachtung nach dem Inverkehrbringen «Post-Market-Surveillance (PMS)» (siehe Kapitel «Forschung & Entwicklung»)
- eindeutige Produktmarkierung mittels «Unique Device Identifier (UDI)» zur lückenlosen Rückverfolgbarkeit von Medizinprodukten
- Erweiterung des europäischen Medizinprodukte-Registers «EUDAMED» durch Registrierung aller beteiligten Akteure sowie Einbindung des Bewilligungsverfahrens für klinische Prüfungen und IvD-Leistungsstudien, die im EU/ EWG-Raum durchgeführt werden
- striktere Verantwortlichkeiten der zuständigen Behörden und privatwirtschaftlich organisierten Konformitätsbewertungsstellen

Da die in den 1990-er Jahren erlassenen EU-Richtlinien für Medizinprodukte nur marginal forschungsethische Prinzipien beinhalteten und sich die GCP-Regeln für Arzneimittelstudien nicht 1:1 auf Medizinprodukteprüfungen übertragen lassen, wurde bereits 1993 ein adaptierter forschungsethischer Standard, die europäische Norm «[EN 540 \(Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects\)](#)» erlassen, damit auch die Hersteller von Medizinprodukten einen Leitfaden für die Durchführung klinischer Studien in Europa zur Hand hatten.

Im Vergleich zur EU-GCP-Richtlinie von 1989 (s.o.) mangelte es der EN 540 aber an wichtigen Details bzgl. des Prozesses der Patienteneinwilligung sowie Methoden der qualitativen Kontrolle von Studiendaten.

Mehr oder weniger zeitgleich mit dem Erlass der ersten ICH-GCP-Richtlinie (s.o.) wurde deshalb auch für Medizinprodukte ein neuer, zudem international geltender, Standard, die «[ISO 14155:1996 \(Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects\)](#)», verfasst.

2003 folgte eine völlig neue Version der ISO 14155, die aus 2 Teilen bestand. Der erste Teil («[ISO 14155-1:2003](#)») beinhaltete ganz allgemeine Anforderungen an die Durchführung von klinischen Prüfungen mit medizinischen Geräten. Der Teil 2 («[ISO 14155-2:2003](#)») beschrieb Inhalte eines Prüfprotokolls und des Prüfbogens/ Case Report Form (CRF).

Die überarbeitete Fassung von «[ISO 14155:2011](#)» von 2011 wies erstmals eine starke Harmonisierung der Richtlinie mit der ICH-E6-Richtlinie für Arzneimittelstudien auf, was nunmehr auch seitens der FDA eine vollständige Akzeptanz und Anerkennung der ISO-Richtlinie als GCP-Richtlinien-Korrelat für die Prüfung von Medizinprodukten bedingte.

Die aktuell gültige «[ISO 14155:2020 \(Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects - Good clinical practice\)](#)» ist zu ihrer Vorgängerversion nochmals stark überarbeitet worden und ist intensiv mit den Inhalten der EU-MDR abgeglichen. So beinhaltet auch sie nun:

- einen zusammenfassenden Abschnitt der GCP-Grundsätze
- einen Verweis auf die Registrierung klinischer Prüfungen in einer öffentlich zugänglichen Datenbank
- Anforderungen für das Risikomanagement
- das Vorliegen eines risikobasierten Qualitätsmanagementsystems mit Querverweis in die «ISO 14971» und die «ISO 13485»
- Leitlinien für die Ethikkommissionen

- Leitlinien für Audits klinischer Prüfungen

In der ISO 14155 wird gleich am Anfang des Dokumentes darauf hingewiesen, dass diese Norm nicht auf die Durchführung von Leistungsstudien mit IvD anwendbar ist.

Daher wurde 2019 mit der «[ISO 20916:2019 \(In vitro diagnostic medical devices - Clinical performance studies using specimens from human subjects - Good study practice\)](#)» eine erste Version für die gute Durchführungspraxis von IvD-Leistungsstudien erlassen, die bereits gut an die Inhalte der neuen EU-IVDR angepasst ist.

GCP-Richtlinien-Korrelate in der Schweiz

Auch die Schweiz hatte mit dem Erlass des HMG und der assoziierten «[Medizinprodukteverordnung \(MepV\)](#)» die europarechtlichen Bestimmungen aus den 3 Richtlinien/ directives 90/385/EWG (AIMDD), 93/42/EWG (MDD) und 98/79/EG (IVDD) 2002 gesetzlich verankert. Die HMG-assozierte Verordnung VKlin (s.o.) schrieb zudem die Anwendung der beiden Teile ISO [14155-1:2003](#) und [ISO 14155-2:2003](#) als [Gute klinische Praxis-Richtlinie](#) für [Medizinprodukteprüfungen](#) fest (siehe Abb. 15).

Die Implementierung des Europäischen Medizinprodukterechtes beruhte auf dem «[Mutual Recognition Agreement \(MRA\)](#)», einem Instrument zur gegenseitigen Anerkennung von Konformitätsbewertungen für Industrieprodukte (u.a. für Medizinprodukte / IvD) und Gewährleistung des freien Warenaustausches zwischen Europa und der Schweiz als Freihandelsassoziation/ European Free Trade Association (EFTA)-Staat.

Ab 2014 wurden auch die forschungsbezogenen Aspekte für Medizinprodukteprüfungen und IvD-Leistungsstudien aus dem HMG ins [HFG](#) aufgenommen. Dieses sah weiterhin die Anwendung des Europäischen Medizinprodukterechtes vor.

Dabei galten die [ISO 14155:2011](#) und [Auszüge](#) aus der [EU-Richtlinie 93/42/EWG \(MDD\)](#) als [GCP-Korrelat](#) für [Medizinprodukteprüfungen](#) und [Auszüge](#) aus der [98/79/EG](#) als [GCP-Korrelat](#) für [IvD-Leistungsstudien](#) (siehe Abb. 15).

Im Zuge der Renovation des europäischen Medizinprodukterechtes 2021 (s.o.) hätte das MRA (s.o.) für die Medizinprodukte im Mai 2021 erneuert werden müssen. Die Erneuerung des MRA war wiederum aber an die zeitgleich anstehende Ratifizierung eines grundlegenden «[Rahmenabkommens \(InstA\)](#)» zwischen der EU und der Schweiz gebunden, was aufgrund neuer Anforderungen von Seiten der EU bis heute nicht zustande kam. Demzufolge wurde auch das MRA nicht erneuert. Seither gilt die Schweiz im Sektor Medizinprodukte (und seit 2022 auch im Sektor IvD) als [Drittstaat zur EU](#).

Für den gegenseitigen Handel bzw. Import sind seither nun immense Hürden zu überwinden. So braucht es z.B. beim Import von in der Schweiz hergestellten Medizinprodukten in die EU einen [europäischen Bevollmächtigten/ EU representative \(EC-REP\)](#) und vice versa beim Import von in der EU hergestellten Medizinprodukten in die Schweiz einen [Schweizer Bevollmächtigten/ CH representative \(CH-REP\)](#). Die Bevollmächtigten übernehmen im Sinne einer Mandatsübertragung dabei jeweils die Verantwortlichkeiten des Produkt-Herstellers.

Zudem hat die Swissmedic keinen Zugriff auf [EUDAMED](#) mehr, die von der Europäischen Kommission und den EU-Mitgliedsstaaten seit 2010 betriebenen Datenbank zur zentralen Verwaltung von Medizinprodukten (Medizinprodukte-Register) (siehe Kapitel «[Bewilligungsverfahren](#)»).

D.h. die Schweiz benötigt nun ein eigenes Medizinprodukteregister, welches selektiv Schweizer Medizinprodukt-Akteure und in der Schweiz in Verkehr gebrachte Medizinprodukte verwaltet.

Dennoch hat die Schweiz in 2021 und 2022 mittels gravierender Anpassungen ihrer Gesetzeslandschaft den Grossteil der Renovation des Europäischen Medizinprodukterechtes übernommen (siehe Abb. 15), so z.B. durch:

- eine [Totalrevision](#) des Heilmittelgesetzes ([HMG](#)) inkl. Verankerung der EU-MDR und EU-IVDR

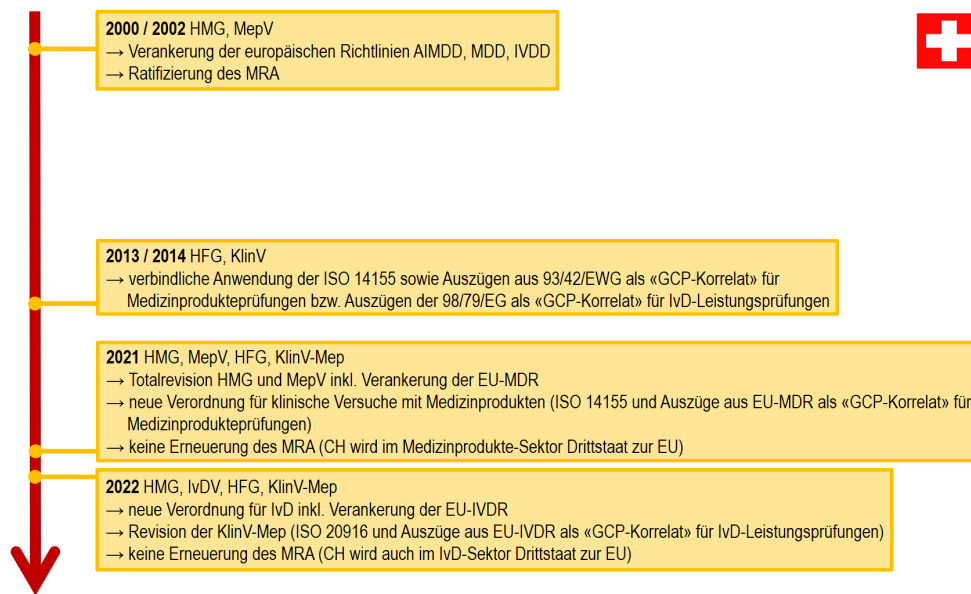
- die **Anpassung** der HMG-assozierte Medizinprodukte-Verordnung (**MepV**) inkl. Verankerung der EU-MDR
- den **Erlass** einer neuen «**Verordnung für In-vitro-Diagnostika (IvDV)**» inkl. Verankerung der EU-IVDR
- den **Erlass** einer neuen «**Verordnung für klinische Versuche mit Medizinprodukten** (und IvD) (**KlinV-Mep**)» inkl. Verankerung der aktuell gültigen Gute klinische Praxis-Normen

Die auf die EU-MDR (s.o.) optimal abgestimmte **ISO 14155:2020** (s.o.) gilt nunmehr als **direktes GCP-Richtlinien-Korrelat** für **Medizinprodukteprüfungen**. Die auf die EU-IVDR (s.o.) abgestimmte **ISO 20916:2019** (s.o.) gilt als **direktes GCP-Richtlinien-Korrelat** für **IvD-Leistungsstudien** (siehe Abb. 15; Kapitel «Forschungsethik und Richtlinien für die Humanforschung»).

Die sich aus dem fehlenden MRA ergebenden Nachteile für die Schweizer Medtech-Branche und sich eventuell ergebende Versorgungsengpässe mit Medizinprodukten aus der EU wurden mittels verschiedener behördlicher Auffangmassnahmen versucht abzufedern, wie:

- Übergangsfristen für die Re-Zertifizierung (s.o.) nach EU-MDR und EU-IVDR (in Abhängigkeit von der Risikoklasse der Medizinprodukte / IvD)
- Übergangsfristen für die Mandatierung eines CH-REP für den Importprozess durch EU-Hersteller (in Abhängigkeit von der Risikoklasse der Medizinprodukte / IvD)
- Erleichterungen bei der Kennzeichnungspflicht von Medizinprodukten (vereinfachtes Re-Labeling nach Import, kein Re-Packaging)
- Anerkennung der Verkehrsfähigkeit von Medizinprodukten mit einer EU-Konformitätsbewertung/ -CE-Kennzeichnung

Abb. 15: GCP-Richtlinien-Korrelate in der Schweizer Gesetzgebung



Referenzen

Baker, S.M.; Brawley O.W.; Marks, L.S. (2005): *Effects of untreated syphilis in the negro male, 1932 to 1972: A closure comes to the Tuskegee study*, Urology 65, https://www.usrf.org/uro-video/Tuskegee_2004/Tuskegee_study.pdf

Beauchamp T.I. & Childress J.F. (1979) *Principles of Biomedical Ethics*, New York, Oxford University Press, U.S.

Brauers D., Rüttschi M., Pagenstert G. (2016): *Wissenschaftliche Auswertung von 350 fehlgeschlagenen Metasul-LDH®-Hüftprothesen mit DUROM®-Azetabulumkomponente bei Verdacht auf Konusinsuffizienz, implantiert in einem einzelnen Zentrum 2003 bis 2008*, Thieme Verlag, Stuttgart, Deutschland, <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0042-106474.pdf>

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2000, Stand: 01.01.2025): *Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte - Heilmittelgesetz (HMG)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2001/422/de>

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2011, Stand: 01.09.2023): *Bundesgesetz über die Forschung am Menschen - Humanforschungsgesetz (HFG)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/617/de>

Carpenter, D. & Sin, G. (2007): *Policy Tragedy and the Emergence of Regulation: The Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938*, Studies in American Political Development, Cambridge University Press, U.S.

Deutsches Ärzteblatt (2014): *Skandal um PIP-Brustimplantate erreicht Bundesgerichtshof*, [Skandal um PIP-Brustimplantate erreicht Bundesgerichtshof \(aerzteblatt.de\)](https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/58484/Skandal-um-PIP-Brustimplantate-erreicht-Bundesgerichtshof)

DUROM Selbsthilfegruppe Deutschland: *Medien, Kommentare*, <https://durom-hueftprobleme.de/>, last retrieval: January 2024

Ehni H.-J. & Wiesing U. (2011): *Die Deklaration von Helsinki: Revisionen und Kontroversen (Medizin-Ethik)*, Deutscher Ärzteverlag – Hans Heuffer Stiftung, Deutschland

Elkeles, B. (1985): *Medizinische Menschenversuche gegen Ende des 19. Jahrhunderts und der Fall Neisser: Rechtfertigung und Kritik einer wissenschaftlichen Methode*, *Medizinhistorisches Journal*, Bd. 20, H. 1/2., Franz Steiner Verlag, <https://www.jstor.org/stable/pdf/25803824.pdf>

Europäisches Parlament und Rat (2017): *Europäische Verordnung für Medizinprodukte (EU) 2017/745/ EU-MDR*, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>

Europäisches Parlament und Rat (2017): *Europäische Verordnung für In-vitro-Diagnostika (EU) 2017/746/ EU-IVDR*, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0746>

Grund A. & Thevarajah J. (2007): *Klinische Studien mit medizinischen Geräten in Deutschland: Regulatorische und gesetzliche Aspekte*, Aufsatz, *Zeitschrift für das gesamte Medizinprodukterecht*, https://www.mpr.nomos.de/fileadmin/mpr/doc/2007/MPR_07_04_02.pdf

Handelsblatt (2008): *MENSCHENVERSUCHE IN DER MEDIZIN - Versuchsobjekt Mensch*, <https://www.handelsblatt.com/technik/medizin/menschenversuche-in-der-medizin-versuchsobjekt-mensch-seite-3/3070056-3.html>

International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2016): *Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2)*, https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH): <https://www.ich.org/>, letzter Abruf: Oktober 2024

International Organization of Standardization (ISO): [ISO - International Organization for Standardization](https://www.iso.org/), letzter Abruf: Oktober 2024

Kleist, P.; Zerobin Kleist, C. (2005): *Eine kurze Geschichte der klinischen Studie – Meilensteine evidenzbasierter Arzneimittelpfahrungen*, Schweizerische Ärztezzeitung,

https://www.blutspendezurich.ch/fileadmin/pdf/Weiterbildung/Journalclubs/2021/Geschichte_der_klinischen_Studie.pdf

Kleist, P.; Zerobin Kleist, C. (2009): *Vom ethischen Prinzip zur gesetzlichen Norm – Historische Meilensteine der Guten Klinischen Praxis von Heilmittelstudien – Teil 1: Die erste Hälfte des 20. Jahrhunderts*, Schweizerische Ärztezeitung, https://saez.ch/journalfile/view/article/ezm_saez/de/saez.2009.14224/5f07bc96007d1b9966aaf5b96339445f4073dd50/saez_2009_14224.pdf/rsrc/jf

Kleist, P.; Zerobin Kleist, C. (2009): *Vom ethischen Prinzip zur gesetzlichen Norm – Historische Meilensteine der Guten Klinischen Praxis von Heilmittelstudien – Teil 2: Von der Helsinki-Deklaration bis heute*, Schweizerische Ärztezeitung, https://saez.ch/journalfile/view/article/ezm_saez/de/saez.2009.14243/d0624a6591ab3e0cc1bfc4ccfbe32a607ec1ce33/saez_2009_14243.pdf/rsrc/jf

Meier, M.; König, M.; Tornay, M. (2019): *Testfall Münsterlingen - Klinische Versuche in der Psychiatrie, 1940–1980*, Chronos Verlag

Mitscherlich, A.; Mielke, F. (1960): *Medizin ohne Menschlichkeit: Dokumente des Nürnberger Ärzteprozesses*, 1. Aufl., Fischer Verlag, Heidelberg

planet wissen (2020): *Der Fall Contergan*, Pharmaindustrie, Pharmaindustrie: Der Fall Contergan – Pharmaindustrie, <https://www.planet-wissen.de/gesellschaft/medizin/pharmaindustrie/pwiederfallcontergan102.html>

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) (2015): *Forschung mit Menschen*, Leitfaden, file:///C:/Users/filcl/Downloads/leitfaden_samw_forschung_menschen_2_auflage_2015.pdf

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW): *Geschichte der SAMW*, <https://www.samw.ch/de/Portraet/Geschichte.html>, letzter Abruf: Januar 2024

Schweizerischer Bundesrat (2001, Stand: 01.06.2012): *Verordnung über klinische Versuche mit Heilmitteln (VKlin)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2001/521/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Ausnahme klinischer Versuche mit Medizinprodukten - Verordnung über klinische Versuche (KlinV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/643/de>

Schweizerischer Bundesrat (2020, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/553/de>

Universität Bern: *Zur Geschichte der Medizin- und Bioethik in der Schweiz, Forschungsprojekt*, https://www.oefre.unibe.ch/e7593/e50192/e72922/e72923/pane804807/e804971/files804972/GoverningbyValues_Projektbeschreibung_ger.pdf

US Food and Drug Administration (FDA) (2019): *A History of Medical Device Regulation & Oversight in the United States*, <https://www.fda.gov/medical-devices/overview-device-regulation/history-medical-device-regulation-oversight-united-states>

U.S. Food and Drug Administration (FDA): *Historical Images*, FDA History, <https://www.flickr.com/photos/fdaphotos/sets/72157624615595535/>, letzter Abruf: Januar 2024

Weltärztebund/ World Medical Association (WMA) (1964, Status: 10.2024): *WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen*, <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>

West J.G. (2018): *The Accidental Poison That Founded the Modern FDA - Elixir Sulfanilamide was a breakthrough antibiotic - until it killed more than 100 people*, The Atlantic, US,
<https://www.bunkhistory.org/resources/the-accidental-poison-that-founded-the-modern-fda>

Datenschutz & Datensicherheit

Lernziele:

Kursteilnehmende ...

- kennen die rechtlichen Grundlagen (Gesetze und Verordnungen) für den Datenschutz in der Humanforschung in der Schweiz.
- wissen um die Voraussetzungen/ Bedingungen für die Bearbeitung von gesundheitsbezogenen Personendaten.
- haben einen Überblick über Massnahmen und Werkzeuge des Datenschutzes in der Humanforschung.
- kennen die Voraussetzungen für die Bekannt-/ Weitergabe von gesundheitsbezogenen Daten ins Ausland (= Ausfuhr).
- wissen um relevante Universitätsspital Zürich (USZ)-interne Kriterien für den Umgang mit / die Bearbeitung von Forschungsdaten aus der Perspektive der Daten- / Informationssicherheit.

Relevante Gesetze und Verordnungen (DSGVO Art. 3; Bundesverfassung Art. 3; DSG; StGB Art. 321-321^{bis}; HFG Art. 58-60; GUMG Art. 3, 23, 42-44; IDG)

Für die Humanforschung, die in der Schweiz durchgeführt wird, gilt explizit Schweizer Recht ([Territorialitätsprinzip](#)). Das betrifft auch Aspekte des Datenschutzes, die in verschiedenen Rechtskonstrukten verankert sind (siehe auch Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz»). Dazu zählen:

- Bundesverfassung der Schweizerischen Eidgenossenschaft
- Schweizer Strafgesetzbuch (StGB)
- Bundesgesetz über den Datenschutz/ Datenschutzgesetz (DSG) und Datenschutzverordnung (DSV)
- kantonale Datenschutzgesetze, z.B. «Gesetz über die Information und den Datenschutz (IDG)» sowie «Verordnung über die Information und den Datenschutz (IDV)» im Kanton Zürich
- Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)
- Humanforschungsgesetz (HFG) und Ausführungsbestimmungen (KlinV, KlinV-Mep, HFV, OV-HFG)

Wenn das HFG, welches als Spezialgesetz bereits umfassende Datenschutzaspekte für den Bereich der Humanforschung adressiert, keine Regelungen zu einem bestimmten datenschutzrechtlichen Thema enthält, kommen das DSG und / oder kantonale Datenschutzgesetze (oder auch andere Spezialgesetze, z.B. das GUMG) ergänzend zur Anwendung.

Für Humanforschungsversuche, bei denen der Sponsor eine kantonale Einrichtung (öffentliches Organ) ist, wie z.B. das Universitätsspital Zürich (USZ) oder die Universität Zürich (UZH), gilt dann in dem Fall explizit das jeweilige kantonale Datenschutzgesetz, z.B. das IDG (s.o.) im Kanton Zürich. Für vom Bund verwaltete Einrichtungen, z.B. die Eidgenössisch Technischen Hochschulen (ETHs) gilt hingegen dann das eidgenössische Datenschutzgesetz, also das DSG.

Das DSG und die kantonalen Datenschutzgesetze sind sich in Struktur und Inhalt aber sehr ähnlich.

Werden im Rahmen von Humanforschungsaktivitäten gesundheitsbezogene Personendaten von Bürgern der Europäischen Union (EU) erhoben und bearbeitet, kann die Europäische Datenschutz-Grundverordnung ((EU) 2016/679 bzw. EU-DSGVO) massgebend sein.

Bedeutung des Datenschutzes in der Humanforschung (Bundesverfassung Art. 13; StGB Art. 321-321^{bis}; DSG Art. 5, 62; HFG Art. 41)

Der Datenschutz in der Humanforschung spielt eine ausserordentlich wichtige Rolle, da im Rahmen der Forschungsversuche i.d.R. [«gesundheitsbezogene Personendaten»](#) erhoben, bearbeitet und ggf. auch

bekanntgegeben werden, die gemäss DSG und kantonale Datenschutzgesetze als «**besonders schützenswert**» gelten (siehe Abb. 1).

Der Begriff «**Bearbeitung**» umfasst dabei:

- jeden Umgang mit Personendaten, wie das Beschaffen, Aufbewahren, Verwenden, Umarbeiten, Vervielfältigen, Archivieren oder Vernichten/ Löschen von Daten

Der Begriff «**Bekanntgeben**» bedeutet:

- das Zugänglichmachen von Personendaten für Dritte, wie das Einsichtgewähren, Weitergeben und Veröffentlichen.

Abb. 1: Besonders hoher Schutzbedarf von gesundheitsbezogenen Personendaten (CollaborateMD)



Gesundheitsbezogene Personendaten unterliegen aufgrund ihrer Sensibilität erhöhten Datenschutzanforderungen und fallen unter das medizinische und psychologische **Berufsgeheimnis**. Gesundheitsfachpersonal obliegt in Bezug auf solche Daten, mit denen es im Rahmen der Berufsausübung (inkl. Tätigkeiten in der Forschung am Menschen) in Kontakt kommt, die Wahrung der **Schweigepflicht**. Eine Offenbarung (= Bekanntgabe/ Offenlegung) von Berufsgeheimnissen ist gemäss StGB strafbar.

Im Rahmen der Humanforschung ist eine Offenbarung unter bestimmten Bedingungen erlaubt, die das HFG definiert:

- es besteht eine **gesetzliche Grundlage**, z.B. Melde-/ Zeugnis-/ Auskunftspflicht ggü. Behörden (z.B. Meldepflichten übertragbarer Krankheiten, Notstandssituation)
oder
- es gibt eine ausdrückliche, freiwillige und informierte **Einwilligung** der betroffenen Personen/ Versuchsteilnehmenden (inkl. Recht auf Widerruf, Auskunfts-/ Informationsrecht, Selbstbestimmungsrecht, z.B. Recht auf Wissen / Nicht-Wissen) oder Surrogateinwilligung durch die zuständige kantonale Ethikkommission für die Forschung am Menschen
und
- die Forschungsaktivität inkl. Datenbearbeitung und / oder Datenbekanntgabe ist **durch** die zuständige **kantonale Ethikkommission** für die Forschung am Menschen **bewilligt**

Das HFG setzt dabei einerseits Grundprinzipien der Bundesverfassung zum Schutz der Persönlichkeit um, wie das / den:

- Recht auf Wahrung der Privatsphäre
- Recht auf informationelle Selbstbestimmung
- Recht auf Vertraulichkeit und Integrität
- Schutz vor Missbrauch von Daten

als auch weitere Anforderungen des DSG und der kantonalen Datenschutzgesetze zur Bearbeitung von Personendaten im Allgemeinen sowie von gesundheitsbezogenen Personendaten im Speziellen.

Voraussetzungen / Bedingungen für die Bearbeitung oder Bekanntgabe von Personendaten (ICH-E6(R2) 8.3.21, 8.4.3; ISO 14155:2020 7.5.2, 7.8.2; DSG Art. 6-9, 12, 14-15; HFG Art. 34, 41, 43, 58-60; GUMG Art. 42-44; DSV Art. 2-5, 7, 13-22; IDG §8-13; KlinV Art. 18-18a; KlinV-Mep Art. 3; HFV Art. 5-5a, 29-32; OV-HFG Art. 11-11a)

Für die Bearbeitung und ggf. Bekanntgabe von Personendaten gelten gemäss DSG und DSV bzw. IDG und IDV verschiedene Bedingungen:

- **Verhältnismässigkeit:** Datenbearbeitung muss **angemessen** sein (Motto: So wenig Daten wie möglich, so viel Daten wie nötig!)
 - z.B. ausschliesslich Verarbeitung von Daten, die zur Beantwortung der Forschungsfrage/ wissenschaftlichen Fragestellung erforderlich und geeignet sind
- **Rechtfertigungsgrund:** Bearbeitung von Personendaten greift ins Grundrecht der informationellen Selbstbestimmung ein und deshalb braucht es dafür einen Rechtfertigungsgrund, wie:
 - überwiegendes privates oder öffentliches Interesse (z.B. Forschung generiert Erkenntnisse für die Allgemeinheit (nicht-personenbezogener Zweck))
oder
 - gesetzlich Grundlage (z.B. Melde-/ Zeugnis- oder Auskunftspflicht ggü. Behörden)
oder
 - Einwilligung/ Zustimmung seitens der betroffenen Personen (= wichtigster Rechtfertigungsgrund); alternativ unter bestimmten Bedingungen ggf. Einwilligung durch Ethikkommission für die Forschung am Menschen
- **Zweckbindung:** Datenbearbeitung und Nutzung **nur zu dem Zweck** erlaubt, der zum Zeitpunkt der Erhebung oder Beschaffung **angegeben wurde**
 - z.B. für Patientenversorgung versus für Weiterverwendungsforschung (siehe Kapitel «Aufklärung & Einwilligung»)
 - z.B. für Forschung versus für Versicherungsbedingungen (= Nutzung / Bearbeitung genetischer Daten aus präsymptomatischen genetischen Untersuchungen im Rahmen von Humanforschungsversuchen vor Abschluss bestimmter Arten von Privatversicherungen (siehe KlinV Art. 18a, KlinV-Mep Art. 3, HFV Art. 5a in Kombination mit GUMG Art. 42-44) (siehe Kapitel «Studiendokumente»)
 - Bearbeitungszweck oder Rechtsgrundlage für Bekanntgabe muss betroffenen Personen bekannt sein
 - via Aufklärung/ Information und Einwilligung durch Angabe der Art der Daten, Beschaffer der Daten (= Verantwortlicher), Beteiligte der Datenbearbeitung
- **Datenschutz und Datensicherheit:** Bearbeitende von Daten, die diese beschaffen, speichern und / oder zur Verfügung stellen, sind **verantwortlich** für deren adäquate Aufbewahrung, Verfügbarkeit, Integrität und Vertraulichkeit
 - Schutz vor Beschädigung oder **versehentlicher/ zufälliger** Bearbeitung oder Offenlegung
 - **sachgerechte Aufbewahrung** der Daten (in Abhängigkeit vom Zweck, der Art, dem Umfang, möglichen Risiken und dem aktuellen Stand der Technik (siehe auch Kapitel «Datenmanagement», «Archivierung»)
 - ggf. **rollenbasierte Zugangs-/ Zugriffsregeln** (getrennte Administration verschiedener Datenbanken)
 - **Dokumentation der Datenbearbeitung** zur Sicherstellung der Rückverfolgbarkeit
 - Schutz vor **unbefugter** Bearbeitung oder Offenlegung (inkl. Fälschung, Diebstahl, widerrechtlicher Verwendung)
 - **Zugangsbeschränkung** auf die Personen, die die Daten zur Erfüllung ihrer Aufgabe benötigen, z.B. rollenbasierte Zugangs-/ Zugriffsregeln, getrennte Administration verschiedener Datenbanken
 - **Transfer/ Übergabe an Dritte:**

- damit diese sie für Zwecke des Herausgebers bearbeiten (= [Auftragsdatenbearbeitung](#)), z.B. Transfer an und Bearbeitung durch DatenmanagerIn, StatistikerIn, ForschungspartnerIn
 - basierend auf Vereinbarung, z.B. Data Processing Agreement (DPA), zwischen den Akteuren
- die diese für ihre eigenen Zwecke bearbeiten (= [Datenbekanntgabe](#)), z.B. zur Weiterverwendung für Forschungszwecke oder andere Forschungsversuche oder zur Weiterverwendung für andere als Forschungszwecke
 - basierend auf vertraglicher Vereinbarung zwischen den Akteuren, z.B. Data Transfer Agreement (DTA) oder Data Transfer and Use Agreement (DTUA)
- und**
- nur nach Information und Einwilligung der betroffenen Personen (in Informations-Schreiben Angabe der Beschaffer, Zweck der Datenbearbeitung, potentieller Datenempfänger (siehe auch Kapitel «Studiendokumente», «Aufklärung & Einwilligung»))

Besondere Massnahmen / Werkzeuge für die Bearbeitung von gesundheitsbezogenen Personendaten in der Humanforschung (HFG Art. 41, 59; HFV Art. 24-27; swissethics; USZ)

Jenseits der allgemeingültigen Bedingungen für die Bearbeitung von Personendaten (s.o.) macht man sich aufgrund des hohen Sensibilitätsgrades gesundheitsbezogener Personendaten in der Humanforschung wenn möglich verschiedene Formen der [«De-Identifizierung»](#) zu Nutze (siehe Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz»). Dabei unterscheidet man:

- [Verschlüsselung/ Pseudonymisierung/ Codierung](#) (De-Identifizierung bspw. gemäss: [De-Identification of patient data - Concept DRS \(usz.ch\)](#)):
 - [nicht-genetischer oder genetischer Quelldaten/ source data](#) aus [klinischen Versuchen](#) oder [nicht-klinischen Versuchen](#) nach Humanforschungsverordnung Kapitel 2 bei Übertrag ins Case Report Form (CRF):
 - korrekte Verschlüsselung gemäss swissethics: im Pseudonym/ Code kein vollständiges Geburtsdatum, keine Initialen, sondern maximal Geburtsjahr in Kombination mit Codierungsnummer
 - **CAVE:** falls in internationalen Studien im CRF Initialen und Geburtsdatum verlangt werden/ vorgesehen sind, muss für Versuche in der Schweiz das Initialen-Feld mit fiktiver Buchstabenkombination (= Dummy-Initialen) ohne Zusammenhang mit reellen Initialen und die Felder für Geburtstag und Geburtsmonat gestrichen oder mit 01.01. befüllt werden (*Ausnahme:* z.B. Angabe von Geburtsmonat und -jahr oder vollständiges Geburtsdatum mit Codierungsnummer in pädiatrischen Studien)
 - Schlüsselliste/ subject identification log verbleibt während der Versuchsdurchführung bei der Prüfperson/ dem PI/ Projektleiter → Ablage im Investigator Site File (ISF)/ Projektordner am Prüfzentrum/ der study site (siehe Kapitel «Studiendokumentation»)
 - [nicht-genetischer oder genetischer Daten](#) aus der [Patientenversorgung](#) oder [Forschungsdaten](#) aus klinischen / nicht-klinischen Versuchen [vor Aushändigung/ Bereitstellung an Dritte](#)
 - z.B. für Weiterverwendungsversuche nach Humanforschungsverordnung (HFV) Kapitel 3
 - korrekte Verschlüsselung gemäss swissethics (s.o.)
 - Schlüssel verbleibt beim Beschaffer/ Herausgeber der Daten (= vom Projekt unabhängiger Datentreuhänder)
 - Forschende/ Datenempfänger haben keinen Zugang zum Schlüssel (Daten liegen aus Sicht des Forschenden/ des Empfängers anonymisiert vor)
- [Anonymisierung](#) (= irreversible Verschlüsselung/ Pseudonymisierung/ Codierung → Re-Identifizierung/ Entschlüsselung nicht mehr möglich - es gibt keinen Schlüssel mehr):
 - [nicht-genetischer Daten aus der Patientenversorgung oder aus klinischen / nicht-klinischen Forschungsversuchen](#)
 - fallen nicht mehr in den Geltungsbereich des HFG, da kein Schutzbedarf besteht (selten in Spitalpraxis)

- **genetischer Daten (Proben) aus der Patientenversorgung oder aus klinischen / nicht-klinischen Forschungsversuchen**
 - es besteht eine vorgängige Informationspflicht mit Recht auf Widerspruch der betroffenen Personen, da mit der Anonymisierung bestimmte Rechte, z.B. Auskunfts-/ Informationsrecht, Recht auf Wissen / Nicht-Wissen, verloren gehen (selten bis unmöglich in Spitalpraxis)

Ausfuhr gesundheitsbezogener Personendaten ins Ausland (DSG Art. 16-18; DSV 8-12, Anhang 1; EDÖB; HFG Art. 33, 41-42, 60; OV-HFG Art. 12; IDG §19)

Die Beteiligung ausländischer Forschungspartner und eine angedachte Bekannt-/ Weitergabe von Daten / Proben an solche ist immer im Gesuch für die Bewilligung seitens der Ethikkommission als auch in der Studien-/ Projektinformation für die Versuchsteilnehmenden zu thematisieren.

Vor allem die Angabe des Empfängerstaates bzw. der dort geltenden Datenschutzregelungen spielt hierbei eine entscheidende Rolle.

Bei der Ausfuhr unterscheidet man die beiden Fälle:

- **Ausfuhr genetischer Daten (und Proben) zu Forschungszwecken**
 - nur erlaubt, wenn betroffene Personen nach Aufklärung in die Ausfuhr eingewilligt haben (inkl. Angabe von Zweck, Empfängerstaat, Empfängerinstitution in der Studien- / Projektinformation)
- **Ausfuhr nicht-genetischer Daten zu Forschungszwecken**
 - in Länder mit angemessenem Datenschutz möglich
 - Länder, die dazu zählen finden sich in der Liste («white list») im Anhang 1 der DSV (siehe Abb. 2)
 - das Schweizer Datenschutzniveau wird v.a. im Hinblick auf EU-Gesetzgebungen (z.B. die Europäische Datenschutzgrundverordnung (EU) 2016/679 (EU-DSGVO)) aktuell als äquivalent anerkannt

Abb. 2: Auszug aus der Liste im Anhang 1 der DSV zu Ländern mit adäquatem Datenschutz (Stand: Januar 2024)

		<i>Anhang 1</i> (Art. 8 Abs. 1)
Staaten, Gebiete, spezifische Sektoren in einem Staat und internationale Organe mit einem angemessenen Datenschutz		
1	Deutschland*	
2	Andorra***	
3	Argentinien***	
4	Österreich*	
5	Belgien*	
6	Bulgarien***	

- in Länder ohne angemessenen Datenschutz (Länder, die nicht auf der Liste, s.o., stehen, z.B. USA) unter bestimmten Bedingungen möglich:
 - mit **ausdrücklicher Einwilligung** der betroffenen Personen/ Versuchsteilnehmenden (inkl. Information über Datenempfänger, Zweck der Datenübermittlung und über das Fehlen eines Schweiz-vergleichbaren Datenschutzes in der Studien- / Projektinformation)
 - oder**
 - bei Anwendung entsprechender Datenschutzklauseln (vorgängige Prüfung durch Eidgenössischen Datenschutz- und Öffentlichkeitsbeauftragten (EDÖB) (Standard-Datenschutzklauseln verfügbar auf der Website des EDÖB: [Bekanntgabe von Personendaten ins Ausland \(admin.ch\)](#))
 - oder**

- wenn entsprechende unternehmens-/ konzerninterne Datenschutzvorschriften (Binding Corporate Rules) des Empfängers im Ausland angemessenen Schutz gewährleisten (Beratung durch EDÖB)
- oder**
- wenn [völkerrechtlicher Vertrag](#) zwischen den Ländern abgeschlossen wurden
 - **CAVE:** das «Swiss.-U.S. Privacy Shield Framework», ein Abkommen zwischen USA und der Schweiz zur Ausfuhr und kommerziellen Nutzung von Personendaten, ist seit September 2020 nicht mehr in Kraft → bei Transfers in die USA empfiehlt sich der Beizug von Rechtsexperten zur Abklärung der jeweils geltenden aktuellen Rechtslage

Hinweis:

Bei spezifischen Fragen zu datenschutzrechtlichen Aspekten in der Humanforschung können die **USZ-Datenschutzbeauftragten/ Data Protection Officer (DPOs)** [Data Protection \(Datenschutz\) \(usz.ch\)](#) unter: datenschutz@usz.ch oder die **Corporate Compliance Officer (CCO)** [Corporate Compliance \(usz.ch\)](#) unter: compliance@usz.ch kontaktiert werden.

Datenschutz und Datensicherheit am USZ (USZ-Weisungen: [Informationssicherheit und Datenschutz - USZ-weit geltende Vorgabedokumente](#))

Jede Einrichtung verfügt im Interesse der [Daten- und Informationssicherheit](#) über Weisungen im Hinblick auf die Handhabung von intern generierten Informationen / Daten sowie die Art und Weise der Datenbearbeitung.

Vor allem das USZ, das mehrheitlich gesundheitsbezogene und damit besonders schützenswerte Personendaten generiert / bearbeitet (s.o.), die aus Datenschutzperspektive als **«besonders streng vertraulich»** gelten ([Datenschutzklasse \(DSK\) 4](#)) (siehe Tab. 1), verfügt über ein Set solcher Weisungen, die dazu dienen sollen:

- Qualität und Quantität der für die medizinische Versorgung und Forschung benötigten Systeme und Informationen / Daten sicherzustellen
- Richtigkeit der Informationen / Daten, die für Versorgung von PatientInnen, Durchführung von Forschungsvorhaben und rechtskonforme Geschäftsführung erforderlich sind, sicherzustellen
- Zugang zu Informationen / Daten so zu regeln, dass «vertrauliche» oder höher klassifizierte Informationen / Daten (ab DSK 3, s.u.) nur befugten internen oder externen Personen zugänglich sind
- nachvollziehen zu können, wer wann welche Informationen / Daten verändert oder gelöscht hat, die für die medizinische Versorgung von PatientInnen, die Durchführung von Forschungsvorhaben oder die rechtskonforme Geschäftsführung relevant sind

Tab. 1: Datenschutzklassen (DSK) am USZ inkl. Beispielen und Zugangsregeln

Datenschutzklasse (DSK)	Anforderungen	Beispiele
DSK 5 - geheim	➤ nur individuell berechtigter Gruppe zugänglich	▪ Geschäftsgeheimnisse
DSK 4 - streng vertraulich	➤ müssen besonders geschützt werden (Berufs- / Amtsgeheimnis) ➤ nur bestimmten Personengruppen zugänglich, welche die Daten für die Ausübung ihrer Rolle/ Funktion benötigen (need-to-know-Prinzip)	▪ unverschlüsselte gesundheitsbezogene Personendaten (PatientInnen-Daten)
DSK 3 - vertraulich	➤ nur bestimmten Personengruppen zugänglich, welche die Daten für die Ausübung ihrer Rolle/ Funktion benötigen (need-to-know-Prinzip)	▪ Personendaten von Mitarbeitenden, Finanzdaten, strategische Daten, Projektunterlagen
DSK 2 - intern	➤ nur USZ-Mitarbeitenden zugänglich	▪ USZ-Intranet, interne Weisungen, Guidelines
DSK 1 - öffentlich	➤ der Öffentlichkeit/ Externen zugänglich	▪ USZ-Internet ▪ Werbe-/ PR-Material

Für die Humanforschung besonders relevante Auflagen (**DOs & DON'Ts**) aus den USZ-Weisungen sind:

- Dokumente mit Informationen / Daten ab DSK 4 und höher nur über «[Follow-me Printing](#)» drucken
- USZ-interne Informationen / Daten ab DSK 2 und höher ausschliesslich innerhalb des [USZ-Netzwerks](#) oder auf durch das USZ zur Verfügung gestellten / [zugelassenen Online-Informatik-Dienstleistungen](#) speichern (Netzwerkverbindungen zur Universität Zürich oder zu ETH Zürich fallen nicht darunter!)
- Bearbeitung von USZ-Informationen / Daten der DSK 4 ausserhalb des USZ nur über [Abnahme](#) der dafür verwendeten [informationstechnischen Lösung](#) durch das Information Security Office (ISO) und Abschluss eines USZ-Rechtsdienst- und USZ-Data Protection Officer (DPO)-geprüften [Vertrags](#) zur Datenbearbeitung (Data Transfer and Use Agreement (DTUA))
- [kein](#) Austausch von Informationen / Daten ab DSK 3 und höher über [private Messenger Services](#)
- keine betriebliche Nutzung von nicht durch die USZ-ICT zugelassenen Informatikmitteln (ausgenommen lokale Speichermedien zur temporären Nutzung für geschäftliche Zwecke)
- Speicherung von Daten / Informationen ab DSK 3 und höher auf lokalem Speichermedium nur [kryptografisch verschlüsselt/ chiffriert](#) (siehe Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz») oder [Medium verschlossen](#) aufbewahren
 - alternativ: Datenaustausch über sicheren USZ-Transfer Service (<https://transfer.usz.ch>) → verläuft ebenfalls kryptiert und Passwort-gestützt)
- Entsorgung von Dokumenten mit Informationen / Daten ab DSK 3 und höher nur über die zur Verfügung stehenden [Behälter für die Entsorgung von Diskret-Makulatur](#)
- ausschliessliche Nutzung von USZ-ICT-bereitgestellter Hard- und Software (Ausnahme-Bewilligungen durch USZ-ISO)
- [Vermeidung](#) der Nutzung von [Cloud-Diensten](#) für Informationen / Daten ab DSK 4 und höher (Abnahme und Prüfung via Rechtsdienst und ISO) (keinesfalls über Google docs, Dropbox, etc.)
- ausschliesslich Nutzung von durch die [USZ-ICT](#) zur Verfügung gestellte [Videokonferenz-Tools](#)
- Email-Versand von Informationen / Daten ab DSK 3 und höher an externe Empfänger nur [kryptografisch verschlüsselt/ chiffriert](#) (zwingend via [HIN Secure E-Mail Service](#))
- Prüfung und Bewilligung angedachter [Weiterverwendung](#) von USZ-intern generierten gesundheitsbezogenen Personendaten nur über [Data Governance Board \(DGB\)](#) (siehe Kapitel «Datenmanagement»)

Hinweis:

Bei spezifischen Fragen zur Datensicherheit/ IT-Sicherheit kann das «**Information Security Office (ISO)**» [Informationssicherheit – Homepage \(usz.ch\)](#) unter: information.security@usz.ch oder ictsec@usz.ch kontaktiert werden.

Referenzen

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (1937, Stand: 01.01.2024): *Schweizerisches Strafgesetzbuch (StGB)*, https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/54/757_781_799/de

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2011, Stand: 01.09.2023): *Bundesgesetz über die Forschung am Menschen - Humanforschungsgesetz (HFG)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/617/de>

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2018, Stand: 01.12.2022): *Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2022/537/de>

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2020, Stand: 01.09.2023): *Bundesgesetz über den Datenschutz (DSG)*, https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1993/1945_1945_1945/de

CollaborateMD: *5 Tactics to Increase Your Medical Practice Revenue*,
<https://www.collaboratemd.com/blog/medical-practice-revenue/>, letzter Abruf: Januar 2024

Eidgenössischer Datenschutz- und Öffentlichkeitsbeauftragter (EDÖB): *Datenbekanntgabe ins Ausland*,
https://www.edoeb.admin.ch/edoeb/de/home/datenschutz/arbeit_wirtschaft/datenuebermittlung_ausland.html,
letzter Abruf: Januar 2014

Europäisches Parlament und Rat (2016): *Europäische Datenschutz-Grundverordnung (EU) 2016/679/ EU-DSGVO*, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679>

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2016): *Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2)*,
https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

International Trade Administration - U.S. Department of Commerce: *Privacy Shield Framework*,
<https://www.privacyshield.gov/welcome>

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 194 (2020): *ISO 14155:2020 - Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice*,
<https://www.iso.org/standard/71690.html>

Kantonsrat (2007): *Gesetz über die Information und den Datenschutz (IDG)*, https://www.zh.ch/de/politik-staat/gesetze-beschluesse/gesetzessammlung/zhlex-ls/erlass-170_4-2007_02_12-2008_10_01-109.html

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über die Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche - Humanforschungsverordnung (HFV)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/642/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Ausnahme klinischer Versuche mit Medizinprodukten - Verordnung über klinische Versuche (KlinV)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/643/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Organisationsverordnung zum Humanforschungsgesetz (OV-HFG)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/644/de>

Schweizerischer Bundesrat (2020, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/553/de>

Schweizerischer Bundesrat (2022, Stand: 01.01.2024): *Verordnung über den Datenschutz - Datenschutzverordnung (DSV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2022/568/de>

Schweizerische Eidgenossenschaft (1999, Stand: 01.01.2024): *Bundesverfassung der Schweizerischen Eidgenossenschaft*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1999/404/de>

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics) (2024): *Von swissethics akzeptierte Verschlüsselung (Codierung)*, Version 5.0,
https://swissethics.ch/assets/themen/akzeptierte_verschlueselung_d.pdf

Universitätsspital Zürich (USZ) – Clinical Trials Center (2021): *De-Identification of patient data - Concept DRS*, Weisung, <https://dmsusz.sp.usz.ch/Documents/CTC/DMSUSZ-1824642429-1728.pdf>

Universitätsspital Zürich (USZ) – Information Security Office (ISO) und Rechtsdienst (2022): *Nutzung von Cloud-Lösungen*, Merkblatt,
<https://intranet.sp.usz.ch/sites/InformationssicherheitServices/SiteAssets/SitePages/Home/Nutzung%20von%20Cloud-L%c3%b6sungen%20-%20Datenschutz-Anforderungen%20am%20USZ.pdf>

Universitätsspital Zürich (USZ) – Spitaldirektion (2022): *Merkblatt betreffend Weitergabe von Daten und/oder Proben für HFG Forschung ohne USZ Beteiligung sowie für nicht-HFG Forschungsprojekte*, Merkblatt, <https://intranet.sp.usz.ch/sites/Services/DFL/DFL%20Gesundheitsbezogene%20Daten/Weitergabe%20von%20Daten%20und%20oder%20Proben%20f%C3%BCr%20HFG%20Forschung%20ohne%20USZ%20Beteiligung%20sowie%20f%C3%BCr%20nicht-HFG%20Forschungsprojekte%20-%20Merkblatt.pdf>

Universitätsspital Zürich (USZ) – Spitaldirektion (2023): *Informationssicherheit - Nutzung der IT Mittel*, Weisung, <https://dmsusz.sp.usz.ch/Documents/DMSUSZ-1890703468-830.pdf>

THEMENBEREICH 2: Ablauf & Akteure eines Humanforschungsversuchs

Ablauf eines Humanforschungsversuchs

Lernziele:

Kursteilnehmende ...

- kennen die einzelnen Phasen/ Abschnitte eines Humanforschungsversuchs.
- wissen, welche Aktivitäten im Verlauf eines Humanforschungsversuchs mit welchen Versuchsphasen korrelieren respektive welche Aufgaben in den einzelnen Versuchsabschnitten wahrgenommen werden müssen.

Phasen/ Abschnitte (KlinV Art. 23a, 38, 51, 57, 62; KlinV-Mep Art. 36; HFV Art. 6a; SCTO; CTC; Easy-GCS)

Man kann einen prospektiven Humanforschungsversuch in verschiedene Phasen/ Abschnitte einteilen (siehe Abb. 1). Man unterscheidet dabei die vorbereitenden Versuchsabschnitte:

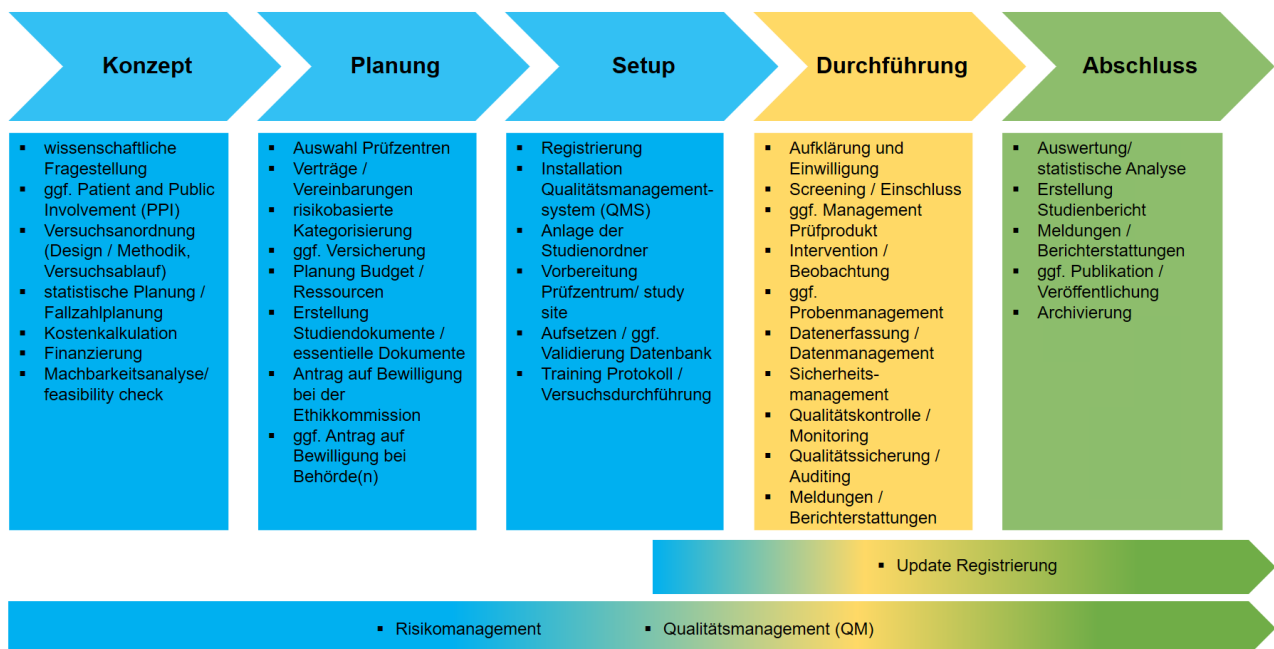
- Konzept
- Planung
- Setup

und die operativen Versuchsabschnitte:

- Durchführung
- Abschluss

In den einzelnen Phasen/ Abschnitten sind von den in einen Humanforschungsversuch involvierten Akteuren (siehe Kapitel «Akteure eines Humanforschungsversuchs») verschiedene Aktivitäten / Aufgaben wahrzunehmen bzw. Meilensteine zu erreichen (siehe Abb. 1).

Abb. 1: Phasen/ Abschnitte eines prospektiven Humanforschungsversuches und phasenspezifische Aktivitäten / Aufgaben (SCTO, 2018)



Konzept-Phase

Die Konzept-Phase beginnt mit der [Idee für einen Humanforschungsversuch](#) und endet mit [Feststellung der Machbarkeit/ feasibility](#) des angedachten Vorhabens. Dafür muss/ müssen:

- die Forschungsidee in eine geeignete wissenschaftliche Fragestellung transferiert
- Möglichkeiten der Einbindung von Versuchsteilnehmenden/ PatientInnen (Patient and Public Involvement (PPI)) überlegt
- gemäss der Fragestellung eine passende Versuchsanordnung (Design / Methodik, Anzahl Prüfzentren/ study sites, Versuchsablauf mit Zeitrahmen / Meilensteinen / Fristen) entwickelt
- die Fallzahl/ Stichprobengrösse und ggf. der Einsatz ausgewählter Medizininformatik-Tools geplant (siehe auch GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3)
- eine Kostenkalkulation angestellt (siehe GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3)
- Quellen der Finanzierung des Forschungsversuchs aufgetan werden.

Ziel dieser Phase ist eine [Machbarkeitsanalyse/ feasibility check](#) bestimmter elementarer Aspekte/ Faktoren, welche eine Indikation liefern soll, ob die Vorbereitung des angedachten Forschungsvorhabens fortgesetzt werden sollte und der Versuch generell durchführbar ist als auch erfolgreich abgeschlossen werden könnte (siehe Kapitel «Machbarkeitsanalyse»).

Planungs-Phase

Die Planungs-Phase beginnt mit dem [Nachweis der Machbarkeit/ feasibility](#) und endet mit der [Bewilligung des Humanforschungsversuchs](#) seitens der Ethikkommission und ggf. bestimmter autorisierter Behörden.

Das Ziel dieser Phase ist die vollumfassende Bewilligung zur Versuchsdurchführung, welche i.d.R. abhängig ist von der Vollständigkeit und Qualität des Forschungsdossiers und bestimmten organisatorischen Aktivitäten, wie:

- Auswahl/ Festlegung der Prüfzentren gemäss fachlicher Expertise, Ausstattung und Qualifikation
- Abschluss von Verträgen / Vereinbarungen mit Kooperationspartnern und Drittparteien (siehe GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3)
- risikobasierte Kategorisierung des Versuchs
- konkrete Budget- / Ressourcenplanung (siehe GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3)
- Erstellung aller Studiendokumente / essentiellen Dokumente
 - z.B. Studienprotokoll/ Projektplan, Patienteninformation mit Einwilligungserklärung, ggf. Inserate/ Flyer zum Einwerben von Versuchsteilnehmenden, Investigator's Brochure (IB), Prüfbogen/ Case Report Form (CRF)
- ggf. Abschluss einer Studienversicherung (Haft- und Sicherstellungspflicht) als spezieller Vertrag (siehe GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3)
- Einreichung des Forschungsdossiers bei der Ethikkommission
- ggf. Einreichung des Forschungsdossiers bei Behörden

Setup-Phase

Die Setup-Phase beginnt mit der [Bewilligung](#) des Humanforschungsversuchs durch alle beteiligten Bewilligungsinstitutionen und endet mit dem Einschluss des ersten Patienten als offiziellem [Start \(First Patient First Visit \(FPFV\)\)](#) des Versuchs.

Das Ziel dieser Phase ist die Organisation und Koordination verschiedener Aspekte, um den Versuch zeitnah beginnen zu können, wie:

- Registrierung des Versuchs (im Falle eines klinischen Versuchs)
- Installation eines risikobasierten projektspezifischen Qualitätsmanagementsystems (QMS) (siehe auch GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3)
- Vorbereitung des Prüfzentrums

- Aufsetzen und ggf. Validierung der Datenbank
- Schulung/ Training der kompletten Versuchsdurchführung und Studiendokumente an das Prüfteam

Durchführungs-Phase

Die Durchführungs-Phase beginnt mit der [Rekrutierung von Versuchsteilnehmenden \(FPFV\)](#) und endet mit der Durchführung der [letzten Studienvisite des letzten Patienten \(Last Patient Last Visit \(LPLV\)\)](#) bzw. mit der letzten Erhebung von Daten oder der letzten Entnahme biologischen Materials im Rahmen von Humanforschungsprojekten nach Humanforschungsverordnung (HFV) Kapitel 2.

Das Ziel dieser Phase ist die gesetzes- und richtlinienkonforme sowie Protokoll-gemässe Durchführung des Humanforschungsversuchs, welche Aktivitäten umfasst, wie:

- Aufklärung der Versuchsteilnehmenden und Einholen der Einwilligung
- Screening auf Ein- / Ausschlusskriterien und Einschluss der Versuchsteilnehmenden in den Versuch
- ggf. Management des Prüfprodukts (im Fall von Versuchen mit Heilmitteln)
- Anwendung der Intervention / Beobachtung und ggf. medizinische Analysen
- ggf. Probenentnahme
- Datenerhebung/ -generierung
- Datenmanagement
- Sicherheitsmanagement
- ggf. Probenmanagement (im Falle von Versuchen mit Gewinnung flüssigen oder festen biologischen Materials)
- adäquate Studiendokumentation
- Qualitätskontrolle/ Monitoring (im Fall von klinischen Versuchen) als Teil des Qualitätsmanagements
- Qualitätssicherung/ Auditing als Teil des Qualitätsmanagements (siehe GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3)
- Meldungen und Berichterstattungen (v.a. an Ethikkommission und ggf. Behörden)
- Schliessung/ Finalisierung der Datenbank

Abschluss-Phase

Die Abschluss-Phase beginnt im [Anschluss](#) an die [letzte Visite des letzten Versuchsteilnehmenden \(LPLV\)](#) (oder die letzte Erhebung gesundheitsbezogener Daten bzw. Entnahme biologischen Materials) sowie der [Schliessung der Datenbank](#) und endet mit [Ablage aller studienrelevanten Dokumente und Forschungsdaten](#) zur Langzeitarchivierung.

Es umfasst weitere finalisierende Aspekte, wie:

- Auswertung/ statistische Analyse der Versuchsdaten (siehe GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3)
- Erstellung Studien-/ Abschlussbericht (siehe GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3)
- weitere Meldungen (z.B. Versuchsende) / Berichterstattungen (z.B. Studienbericht)
- ggf. Publikation / Veröffentlichung der Versuchsergebnisse
- Archivierung der Studiendokumente

Es gibt Aspekte, die für mehrere, z.T. sogar alle Versuchsphasen Bedeutsamkeit haben, z.B., weil sie übergeordnete Regulierungsmechanismen für die phasenspezifischen Aktivitäten / Massnahmen darstellen, wie:

- Risikomanagement (siehe auch GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3)
- Qualitätsmanagement (siehe v.a. GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3)
- Aktualisierung/ Update der Registrierung des Versuchs (bei klinischen Versuchen)

Der Grossteil der Aktivitäten / Aufgaben / Aspekte wird entsprechend ihrer chronologischen Abfolge in den nachfolgenden Themenbereichen «Konzept-Phase», «Planungs-Phase», «Setup-Phase», «Durchführungs-Phase» und «Abschluss-Phase» detailliert betrachtet. Ein kleinerer Anteil ist z.T. oder ausschliesslich Inhalt des GCP-Aufbaukurses/ GCP-Modul 3 (s.o.).

Eine Zuteilung der phasenspezifischen Aktivitäten / Aufgaben zu den verschiedenen verantwortlichen Akteuren eines Humanforschungsversuches erfolgt im 2. Kapitel dieses Themenbereiches (siehe Kapitel «Akteure eines Humanforschungsversuchs»).

Referenzen

Easy Guide to Clinical Studies (Easy-GCS): <https://www.easy-gcs.ch/entrypage.html>, letzter Abruf: Januar 2024

Swiss Clinical Trial Organisation (SCTO) (2018): *Guidelines for Good Operational Practice (GGOP)*, Version 3.0, [file:///C:/Users/filcl/Downloads/SCTO_GGOP_2017_V3%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/filcl/Downloads/SCTO_GGOP_2017_V3%20(1).pdf)

Universitätsspital Zürich (USZ) - Clinical Trials Center (CTC) Zürich (2022): *Leitfaden zur Durchführung von Forschungsprojekten mit Erhebung von Daten und Entnahme von Proben (HFV2)*, Version 2.0, [https://intranet.sp.usz.ch/sites/Services/DFL/CTC/Leitfaden%20zur%20Durchf%C3%BChrung%20von%20Forschungsprojekten%20mit%20Erhebung%20von%20Daten%20und%20Entnahme%20von%20Proben%20\(HFV2\).pdf](https://intranet.sp.usz.ch/sites/Services/DFL/CTC/Leitfaden%20zur%20Durchf%C3%BChrung%20von%20Forschungsprojekten%20mit%20Erhebung%20von%20Daten%20und%20Entnahme%20von%20Proben%20(HFV2).pdf)

Universitätsspital Zürich (USZ) - Clinical Trials Center (CTC) Zürich (2023): *Leitfaden zur Weiterverwendung biologischen Materials und gesundheitsbezogener Personendaten für die Forschung (HFV Kap 3)*, Version 3.0, <https://dmsusz.sp.usz.ch/Documents/DMSUSZ-1824642429-1438.pdf>

Akteure eines Humanforschungsversuches

Lernziele:

Kursteilnehmende ...

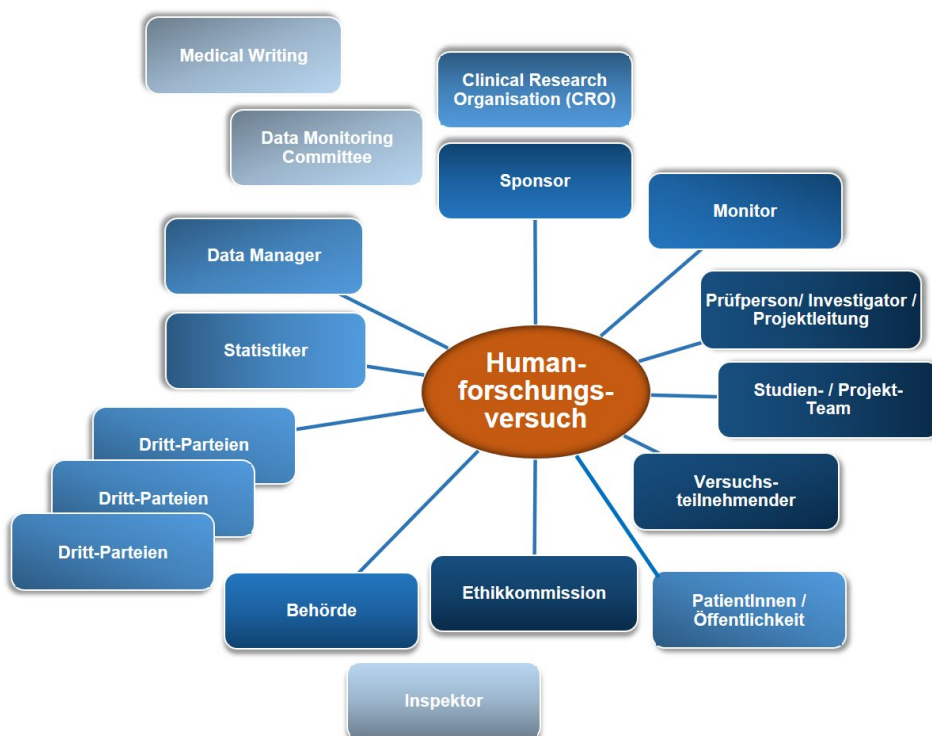
- kennen alle Akteure, die in Humanforschungsversuche direkt oder indirekt involviert sind / sein können.
- haben einen groben Überblick über die Funktionen/ Verantwortlichkeiten der verschiedenen Akteure.
- wissen was ein Sponsor-Investigator ist und was Investigator Initiated Trials (IITs) sind.

Akteursgruppen

In Abhängigkeit von der Notwendigkeit sowie dem Grad/ Ausmass der Involvierung in einen Humanforschungsversuch kann man verschiedene Gruppen an Akteuren unterscheiden:

- **essentielle Akteure**
 - Beteiligte, die es für jeden Humanforschungsversuch zwingend braucht
 - i.d.R. sind diese auch direkt in die Planung, Durchführung oder die Bewilligung des Forschungsversuches involviert (siehe Abb. 1 in dunkelblau)
- **potentielle Akteure**
 - Beteiligte, die es in Abhängigkeit von der Art des Forschungsversuches ggf. braucht
 - i.d.R. sind diese auch direkt in die Planung, Durchführung oder die Bewilligung des Forschungsversuches involviert (siehe Abb. 1 in dunkelblau oder blau)
- **mögliche Akteure**
 - Beteiligte, die für den Versuch eine Rolle spielen können
 - i.d.R. sind diese nicht in Planung, Durchführung und Bewilligung des Forschungsversuches involviert, sondern sind Dienstleister oder Abgeordnete von direkt involvierten Akteuren (s.o.) (siehe Abb. 1 in blau oder hellblau)

Abb. 1: Akteure/ Beteiligte an einem Humanforschungsversuch – Abstand zum Versuch symbolisiert Notwendigkeit und Grad/ Ausmass der Involvierung



Essentielle Akteure – primär / direkt involviert

Sponsor (ICH-E6(R2) 1.53-1.54; ISO 14155:2020 3.49; ISO 20916:2019 3.49; KlinV Art. 2, 6; KlinV-Mep Art. 2; HFV Art. 3-4)

- eine **Person, Firma** (z.B. Pharma- / Biotech-Unternehmen), **Institution** oder **Organisation**, die einen Humanforschungsversuch veranlasst und dessen **Planung, Initiation, das Management** und die **Finanzierung** übernimmt
- braucht mindestens eine Landesvertretung in den Ländern der Durchführung des Versuchs
- Sponsor kann Aufgaben und Verantwortlichkeiten delegieren (z.B. an eine Clinical Research Organisation (CRO) (s.u.), aber hat immer die Gesamtverantwortung (diese ist nicht delegierbar!)
- gemäss Schweizer Humanforschungsgesetz (HFG) gibt es keine Co-Sponsoren!
- **CAVE:** ein **«Sponsor-Investigator»** übernimmt beide Rollen - die des Sponsors (s.o.) und die der Hauptprüfperson/ des Principal Investigator (s.u.) → sehr zeitaufwändige Rolle aufgrund doppelter Funktionen und Verantwortlichkeiten
 - bei akademischen nicht-klinischen Versuchen nach Humanforschungsverordnung (HFV) (siehe Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz») übernimmt Projektleitung (s.u.) oftmals auch die Rolle des Sponsors (= **«Sponsor-Projektleitung»**)
 - die von Sponsor-Investigator / Sponsor-Projektleitung aufgeführte Humanforschungsversuche = **«Investigator Initiated Trials (IITs)»**
- detaillierte Funktionen/ Aufgaben des Sponsors → siehe Kapitel «Verantwortlichkeiten Investigator & Sponsor»

Prüfperson/ Investigator / Projektleitung (ICH-E6(R2) 1.18, 1.34, 1.45; ISO 14155:2020 3.16, 3.30, 3.39; ISO 20916:2019 3.23, 3.32; KlinV Art. 2, 6; KlinV-Mep Art. 2, 5; HFV Art. 3-4)

- eine **Person**, die die **praktische Durchführung** eines Humanforschungsversuchs inkl. **Rekrutierung, Aufklärung, Einschluss** und studien-/ projekt-spezifische **medizinische Betreuung** der Versuchsteilnehmenden innehat
- leitender Investigator/ Hauptprüfperson = **«Principal Investigator (PI)»** → Leitung des Prüfzentrums/ der study site und ggf. des Prüfteams
- mitarbeitender Investigator im Prüfteam = **«Sub-/ Co-Investigator»**
- PI kann entsprechend der fachlichen Qualifizierung oder nach gezielter Schulung Aufgaben und Verantwortlichkeiten an Mitglieder des Studien-/ Projektteams (s.u.) übertragen/ delegieren
- Prüfperson/ Investigator bei nicht-klinischen Humanforschungsversuchen nach HFV = **«Projektleitung»**
- leitender PI in **«multizentrischen Versuchen»** (an mehreren Prüfzentren/ study sites) entspricht der/ dem **«koordinierenden Prüfperson/ koordinierenden PI»**
- **CAVE:** ein/e Sponsor-Investigator / Sponsor-Projektleitung übernimmt beide Rollen - die des Sponsors (s.o.) und die der Hauptprüfperson/ des PIs / der Projektleitung (s.o.) → sehr zeitaufwändige Rolle aufgrund doppelter Funktionen und Verantwortlichkeiten
 - die von Sponsor-Investigator / Sponsor-Projektleitung (s.o.) aufgeführten Humanforschungsversuche = Investigator Initiated Trials (IITs)
- detaillierte Funktionen/ Aufgaben der Hauptprüfperson / des PI/ der Projektleitung → siehe Kapitel «Verantwortlichkeiten Investigator & Sponsor»

Prüf-/ Studien-/ Projektteam

- Team aus **assistierenden Prüfpersonen/ Investigator** (Co-Investigator, Sub-Investigator) sowie **Studienkoordinatoren / study nurses**, das die Prüfperson / den PI/ die Projektleitung am Prüfzentrum/ der study site unterstützt

- PI kann entsprechend der fachlichen Qualifizierung oder nach gezielter Schulung Aufgaben und Verantwortlichkeiten an Mitglieder des Studien-/ Projektteams übertragen/ delegieren

Versuchsteilnehmender

- Arten:
 - gesunder **Proband** (z.B. Phase I-Arzneimittelstudien, Kontrollgruppe in Humanforschungsversuchen nach HFV)
 - oder
 - **PatientIn**, der/ die an einer Studie/ einem Forschungsprojekt mit auf sie zutreffenden Einschlusskriterien teilnimmt (z.B. mit einer bestimmten Krankheit)
- besonders schützenswerte Versuchsteilnehmende = vulnerable Personen (z.B. Kinder, Schwangere, Urteilsunfähige, etc.)

Ethikkommission (ICH-E6(R2) 1.27, 1.31, 3.1-3.4; ISO 14155:2020 3.24; ISO 20916:2019 3.18; HFG Kap. 8-9; OV-HFG Kap. 1)

- behördliche **Institution**, die Anträge auf Durchführung von Forschungsvorhaben im Hinblick auf **ethische**, **wissenschaftliche** und **rechtliche Kriterien** begutachtet und bewilligt oder ablehnt
- in der Schweiz jeweils vom Kanton berufen (7 verschiedene Kommissionen): **«Kantonale Ethikkommission für die Forschung am Menschen»** → verantwortlich für die Begutachtung von in den Geltungsbereich des HFG fallende klinische und nicht-klinische Humanforschungsversuche
 - Beispiel: «Kantonale Ethikkommission (KEK) Zürich» ([Kantonale Ethikkommission Zürich | Kanton Zürich \(zh.ch\)](#))
 - Dachorganisation der KEKs: «Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics)» ([swissethics.ch](#))
- detaillierte Kompetenzen/ Funktionen/ Aufgaben der Ethikkommission → siehe Kapitel «Verantwortlichkeiten Ethikkommission & Behörden»

Potentielle Akteure – primär / direkt involviert

(Bio)StatistikerIn

- **Person** mit oftmals biomathematischem oder informationstechnologischem Ausbildungsprofil, die ein Forschungsvorhaben mit Blick auf **Stichprobengrösse/ Fallzahl/ Anzahl Versuchsteilnehmende** und **Signifikanzkriterien** begutachtet und / oder plant sowie die **statistische Analyse/ Auswertung** der Studiendaten übernimmt
- Einbezug (bio)statistischer Expertise nicht zwingend, aber bei jedem Humanforschungsversuch frühzeitig sehr empfohlen
- detaillierte Informationen → siehe GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3

Behörde (HMG Art. 53-54, HFG Art. 55, 61, OV-HFG Kap. 2)

- autorisierte **Bundesbehörde**, die u.a. Anträge für die Durchführung von Forschungsvorhaben begutachtet und bewilligt oder ablehnt oder Stellungnahmen zu ausgewählten Aspekten der beantragten Forschungsvorhaben abgibt
- in der Schweiz 4 relevante Behörden (= Bundesbehörden):
 - **Heilmittelinstitut «Swissmedic»**: [Homepage \(swissmedic.ch\)](#)
 - Begutachtung von klinischen Versuchen mit nicht-zugelassenen Arzneimitteln oder nicht-konformitätsbewerteten Medizinprodukten (inkl. IvD) im Hinblick auf qualitäts- und sicherheitsrelevante Kriterien
 - **«Bundesamt für Gesundheit (BAG)»** [Bundesamt für Gesundheit BAG \(admin.ch\)](#)

- Begutachtung bestimmter klinischer Versuche der Transplantation
- Stellungnahmen zu bestimmten klinischen Versuchen mit Heilmitteln, die ionisierende Strahlung aussenden können
- Stellungnahmen zu bestimmten klinischen oder nicht-klinischen Versuchen inkl. Begleituntersuchungen mit ionisierender Strahlung
- Stellungnahmen zu bestimmten Aspekten von Forschungsgesuchen für Studien der Gentherapie oder Studien mit genetisch modifizierten / pathogenen Organismen
- **«Bundesamt für Umwelt (BAFU)»**
 - Stellungnahmen zu bestimmten Aspekten von Forschungsgesuchen für Studien der Gentherapie oder Studien mit gentechnisch veränderten / pathogenen Organismen
- **Eidgenössische Fachkommission für Biologische Sicherheit (EFBS)**
 - Stellungnahmen zu bestimmten Aspekten von Forschungsgesuchen für Studien der Gentherapie oder Studien mit gentechnisch veränderten / pathogenen Organismen
- detaillierte Kompetenzen/ Funktionen/ Aufgaben der Behörden → siehe Kapitel «Verantwortlichkeiten Ethikkommission & Behörden»

MonitorIn (ICH-E6(R2) 1.38, 1.47, 5.18; ISO 14155:2020 3.35, 3.41, 6.7, 7.3, 9.2.4; ISO 20916:2019 3.29-3.30, 5.1, 5.10, 7.3)

- **Person**, die im Auftrag des Sponsors einen klinischen Versuch bzgl. der erhobenen Studiendaten, des Studienfortschritts und der Durchführung entsprechend geltender gesetzlicher Bestimmungen überprüft
- Monitoring = **Qualitätskontrolle**, Teil des Qualitätsmanagements (QM)
- detaillierte Funktionen/ Aufgaben des/ der MonitorIn → siehe Kapitel «Monitoring»

DatenmanagerIn

- **Person**, oftmals mit Bioemtrie-Ausbildungsprofil
- agiert im Auftrag des Sponsors
- schafft Voraussetzungen für korrekte und vollständige **Erfassung, Aufbewahrung, Aufbereitung** und ggf. **Weitergabe der Daten** eines Humanforschungsversuchs
 - z.B. Validierung von GCP-konformen Datenmanagementsystemen (DMS)/ Datenbanken, wie SecuTrial, REDCap, etc.
 - ggf. involviert in Aufsetzen von Datenbanken und / oder Entwicklung von Datenerhebungs-/ Prüfbögen/ Case Report Forms (CRFs)
 - ggf. Erarbeitung von Datenmanagement-Plänen
- oft direkt involviert in Verwaltung, Validierung, Analyse/ Auswertung von Studiendaten
- detaillierte Informationen zu Funktionen/ Aufgaben eines/r DatenmanagerIn → siehe Kapitel «Datenmanagement»

PatientInnen- / Öffentlichkeits-VertreterIn (SCTO)

- fördern den Dialog zwischen Forschenden und Betroffenen
- **unterstützen** punktuell bei der **Vorbereitung, Durchführung** als auch nach **Abschluss von Humanforschungsprojekten**
 - z.B. Mitglieder von PatientInnen-Organisationen/ Selbsthilfegruppen oder Vertreter von Medien
 - v.a. PatientInnen können durch spezifische Perspektive ggü. Humanforschung und ihre Erfahrungen mit einer Krankheit/ Beeinträchtigung eine wertvolle Teilhabe leisten
- detaillierte Informationen zur Beteiligung von PatientInnen oder ÖffentlichkeitsvertreterInnen → siehe Kapitel «Patient and Public Involvement»

Mögliche Akteure – sekundär / indirekt involviert

Clinical Research Organisation/ Contract Research Organisation (CRO)

- **Institution**/ Auftragsforschungsinstitut
- = privates oder akademisches Dienstleistungsunternehmen
- Übernahme von **Sponsor-Verantwortlichkeiten** v.a. im Bereich Planung, Organisation, Begleitung, Überwachung und Auswertung von Versuchen
- Sponsor muss Aufgaben **vertragsbasiert** an CRO **delegieren**
- Beispiele private CROs: IQVIA (weltweit grösste CRO durch Zusammenschluss von IMS Health und Quintiles), Covance, Parexel, PRA Health Sciences
- Beispiele akademische CROs: Clinical Trial Center (CTC) Zürich, Department für Klinische Forschung (DKF) Basel, Department of Clinical Research Bern (Dach-Organisation der akademischen CROs in der Schweiz = Swiss Clinical Trials Organisation (SCTO))

Drittparteien

- **Personen** oder **Institutionen**, die Teilaspekte der Durchführung von Humanforschungsversuchen vertragsbasiert als Dienstleister im Sinne eines Outsourcings seitens des Sponsors / des PIs übernehmen
- verschiedene Arten von Drittparteien, z.B.:
 - CRO (s.o.)
 - Apotheke oder Pharmafirma als Hersteller von Prüfprodukten
 - evtl. Randomisierungszentrum
 - Labor
 - Bildgebung/ Radiologie
 - Pathologie
 - Funktionsdiagnostik (für Elektrokardiogramm (EKG), Elektroenzephalogramm (EEG), Lungenfunktionstest, Endoskopie, etc.)
 - Physiotherapie
 - Ergotherapie
 - Medizininformatik
 - Register (Speicherung von Daten)
 - Biobank (Lagerung von biologischem Material/ Proben)
 - Kurier (Transportdienste)

Data Monitoring Committee (DMC)

- **unabhängiges Komitee aus Personen** mit Expertise im Bereich Humanforschung
- vom Sponsor eingesetzt/ berufen
- bewertet in bestimmten Abständen den Fortgang eines Humanforschungsversuchs
- v.a. Überwachung der Sicherheitsdaten und Hauptzielparameter für die Wirksamkeit
- gibt Sponsor basierend darauf Empfehlungen, ob Studie fortgesetzt, geändert oder abgebrochen werden sollte
- v.a. bei komplexen klinischen Studien
- alternativ als «Data Safety Monitoring Board (DSMB)» bezeichnet

AuditorIn

- **unabhängige Person**, die im Auftrag des Sponsors von ihm initiierte Humanforschungsversuche bzgl. der Umsetzung des Prüfplans/ Protokolls sowie der geltenden Regularien (z.B. GCP-Richtlinie) und Gesetze (z.B. HFG und entsprechende Verordnung) überprüft

- kontrolliert aber auch die Existenz, Anwendung und Unterhaltung eines Qualitätsmanagementsystems (QMS)
- gewährleistet im Rahmen von «Mock-Audits» adäquate Vorbereitung auf eine anstehende Inspektion (s.u.) an
- Auditing = **Qualitätssicherung**, Teil des Qualitätsmanagements (QM)
- detaillierte Informationen zu Aufgaben/ Funktionen des Auditing → siehe GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3

InspektorIn

- **Person**, die **im Auftrag einer zuständigen Behörde** (i.d.R. Bundesoberbehörde, in der Schweiz «Swissmedic») eine amtliche Überprüfung klinischer Studien/ Prüfungen bzgl. ihrer gesetz- und GCP-konformen Durchführung vornimmt
- Sponsor als auch Prüfzentren können inspiziert werden
- kontrolliert v.a. Unterlagen und Dokumente zum Aufklärungs- / Einwilligungsprozess, Qualitätsmanagementsystem (QMS), Management und Handling des Prüfprodukts/ Investigational Products, Sicherheitsmeldungen
- detaillierte Informationen zu Inspektionen → siehe GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3

Medical Writer

- **im Kontext von Humanforschung/ Klinische Forschung = Person**, die mit dem Verfassen studienbezogener Dokumente (Studienprotokoll, Investigator's Brochure (IB), Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD), Studien-/ Abschlussbericht, Publikation) betraut wird (= Regulatory Medical Writing)
- oftmals Teil einer CRO (s.o.)

Referenzen

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2000, Stand: 01.01.2025): *Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte - Heilmittelgesetz (HMG)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2001/422/de>

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2011, Stand: 01.09.2023): *Bundesgesetz über die Forschung am Menschen - Humanforschungsgesetz (HFG)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/617/de>

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2016): *Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2)*,
https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 212 (2019): *ISO 20916:2019 - In vitro diagnostic medical devices - Clinical performance studies using specimens from human subjects - Good study practice*, <https://www.iso.org/standard/69455.html>

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 194 (2020): *ISO 14155:2020 - Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice*,
<https://www.iso.org/standard/71690.html>

Kantonale Ethikkommission (KEK) Zürich: <https://www.zh.ch/de/gesundheitsdirektion/ethikkommission.html>,
letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über die Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche - Humanforschungsverordnung (HFV)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/642/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Ausnahme klinischer Versuche mit Medizinprodukten - Verordnung über klinische Versuche (KlinV)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/643/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Organisationsverordnung zum Humanforschungsgesetz (OV-HFG)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/644/de>

Schweizerischer Bundesrat (2020, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/553/de>

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic): <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home.html>,
letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics): <https://swissethics.ch/>, letzter
Abruf: Oktober 2024

Swiss Clinical Trials Organisation (SCTO) (2021): *Guide for researchers to address patient and public involvement (PPI) in clinical trials*,
file:///C:/Users/filcl/Downloads/SCTO%20PPI%20Guide%20Researchers_210713.pdf

Verantwortlichkeiten Investigator & Sponsor

Lernziele

Kursteilnehmende ...

- sind mit der Rolle und den Verantwortlichkeiten der Hauptprüfperson / der Projektleitung bei der Durchführung von Humanforschungsversuchen vertraut.
- wissen, welche Rolle und Verantwortlichkeiten ein Sponsor im Rahmen von Humanforschungsversuchen wahrnimmt.
- sind mit dem Begriff des «Sponsor-Investigators» vertraut und wissen, was die Übernahme dieser Rolle im Bereich der Humanforschung bedeutet.

Im Rahmen des «GCP-Basiskurses für Investigator» sind vor allem die Rolle und die Verantwortlichkeiten der «[Prüfperson/ des Principal Investigators \(PI\)/ der Projektleitung](#)» sowie des «[Sponsors](#)» detailliert zu betrachten.

Im Falle des klassischen Szenarios von Auftragsforschung, bei dem ein externer Sponsor einen von ihm angedachten Humanforschungsversuch durch eine Prüfperson/ einen Investigator/ eine Projektleitung an einem Prüfzentrum durchführen lässt, sind die Aufgaben und Verantwortlichkeiten beider Akteure klar definiert und voneinander abgegrenzt (s.u.).

Sie ergeben sich aus der GCP-Richtlinie ICH-E6 (für Arzneimittelstudien) oder entsprechenden GCP-Richtlinien-Korrelaten, wie ISO-Normen (für Medizinprodukteprüfungen oder In-vitro-Diagnostika (IvD)-Leistungsstudien) und / oder gesetzlichen Bestimmungen, wie dem Humanforschungsgesetz (HFG) und seinen Verordnungen (siehe Kapitel «Forschungsethik und Richtlinien für die Humanforschung»).

Prüfperson / PI / Projektleitung

Qualifikation der Prüfperson / des PI / der Projektleitung (KlinV Art. 6; KlinV-Mep Art. 5; HFV Art. 4)

Eine Prüfperson/ ein PI / eine Projektleitung muss basierend auf Ausbildung, Weiterbildung/ Training und Erfahrung eine bestimmte Expertise vorweisen, um die Durchführung eines Humanforschungsversuches übernehmen zu können, wie:

- Ausübung des [Berufs](#) im Bereich des Humanforschungsversuchs [in eigener fachlicher Verantwortung](#) (z.B. ÄrztIn, PsychologIn, PhysiotherapeutIn, Pflegefachperson)
 - bei klinischen Versuchen mit Arzneimitteln und der Transplantation [nur ärztliches Personal!](#)
- Berufserfahrung
 - z.B. ärztliches Personal laut Kantonale Ethikkommission (KEK) Zürich mindestens Level «OberärztIn» wegen Weisungsbefugnis
- Kenntnisse und Fertigkeiten in den Bereichen Datenschutz und Datensicherheit (ggf. Einbezug externer Expertise) (siehe Kapitel «Datenschutz & Datensicherheit»)
- Weiterbildung im Bereich Humanforschung / Klinische Forschung
 - [GCP-Training auf Investigator-Level = GCP-Basiskurs](#) (am Universitätsspital (USZ)/ CTC: = Modul 1 und 2) inkl. Kenntnisse geltender gesetzlicher Bestimmungen, wie HFG, Heilmittelgesetz (HMG) und deren Verordnungen
 - Laufbahn-Entwicklung im Bereich Klinische Forschung – siehe u.a.: [Clinical researchers careers in Switzerland: all information in a single place \(cr-careers.ch\)](#) oder [Nachwuchsförderung und Chancengleichheit | Medizinische Fakultät | UZH](#)

Verantwortlichkeiten der Prüfperson/ des PI / der Projektleitung (ICH-E6(R2) 4.1-4.13; ISO 14155:2020 10.1-10.8; ISO 20916:2019 5.5.2; KlinV Art. 2, 6, 44a; KlinV-Mep Art. 2, 5, 10; HFV Art. 3-4; CTC)

Folgende Aufgaben/ Funktionen/ Tasks fallen in den Verantwortlichkeitsbereich einer Prüfperson/ des PI bei klinischen Versuchen respektive der Projektleitung im Falle eines nicht-klinischen Versuchs nach Humanforschungsverordnung (HFV):

- Sicherstellung angemessener **Ressourcen**
 - ausreichend geeignete und verfügbare **Infrastruktur** (Raum- / Geräteauslastung) am Prüfzentrum
 - ausreichend **Zeit** für die Durchführung des Versuchs
 - ausreichend hohe **Rekrutierungskapazität**/ Anzahl geeigneter Prüfungsteilnehmender (Achtung: notwendige Stichprobengrösse/ Fallzahl)
 - ausreichend qualifiziertes **Personal** (umfasst auch Dienstleister/ Drittparteien)
- **Kommunikation** mit der **Ethikkommission** (ausser bei klinischen Versuchen mit Medizinprodukten und IvDs) → grundsätzlich kann auch der Sponsor (oder bei Medizinprodukte- / IvD-Versuchen vice versa der PI) die Kommunikation mit der Ethikkommission (Gesuchseinreichung und / oder Meldungen und Berichterstattungen) übernehmen, wenn dies vertraglich so vereinbart wurde
 - Gesuchseinreichung und Einholen der Bewilligung für die Versuchsdurchführung (siehe Kapitel «Bewilligungsverfahren»)
 - ggf. Beantragung von wesentlichen Änderungen/ substanziellen Amendments (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen»)
 - ggf. Einreichung einer revidierten Investigator`s Brochure (IB) (siehe Kapitel «Studiendokumente»)
 - Meldung von unerwünschten Ereignissen und Vorkommnissen (Serious Adverse Event (SAE)-Reporting) und anderer Sicherheitsmassnahmen (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen»)
 - Berichterstattung zum Fortgang des Versuchs (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen»)
 - jährlicher Sicherheitsbericht/ Annual Safety Report (ASR)
 - vorzeitige oder reguläre Beendigung eines Versuchs
 - Unterbrechung eines Versuchs
 - Schlussbericht/ study report (siehe GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3)
- Verantwortung für den **Schutz** der **Versuchsteilnehmenden** am Prüfzentrum
- **Aufklärung** der Versuchsteilnehmenden und **Einholen der Einwilligungserklärung** (bzw. Information von Versuchsteilnehmenden und Verweis auf Widerspruchsrecht bei Weiterverwendungsprojekten nach HFV) / **Rekrutierung** (siehe Kapitel «Aufklärung & Einwilligung»)
- **medizinische Versorgung** der **Versuchsteilnehmenden** (in Bezug auf den Versuch)
 - z.B. Bewertung des Schweregrades/ der seriousness und des Kausalbezugs/ relatedness von unerwünschten Ereignissen
 - Entscheidungen zur Behandlung von unerwünschten Ereignissen (auch in der Follow up-Phase)
 - ggf. Einleitung unverzüglicher Sicherheits- und Schutzmassnahmen
- **Delegation** von **Prüfer-Verantwortlichkeiten**
 - an Co- / Sub-Investigator oder Studienkoordination des Prüfteams (delegation list)
 - vorgängig Training/ Schulung der Aufgaben/ Funktionen, von Dokumenten (Protokoll, SOPs, etc.) → Trainings dokumentieren (training log)
- **Prüfplan-/ Protokoll-konforme Durchführung**
 - Abweichungen / Änderungen vom Prüfplan nur mit Zustimmung des Sponsors und ggf. nach Bewilligung durch Ethikkommission und evtl. Behörden bei wesentlichen Änderungen/ substanziellen Amendments (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen»)
- **Sicherstellung** der **wissenschaftlichen Integrität** bei der Versuchsdurchführung (Implementierung von Massnahmen)
- **Management Prüfprodukt/ Investigational product / zu testender Intervention** (siehe Kapitel «Prüfprodukt-Management»)
 - bestimmungsgemässer Gebrauch
 - Verwendung/ Anwendung gemäss Prüfplan und / oder Gebrauchsanweisungen
 - korrekte Lagerung (z.B. Temperature log, Inventur, etc.)
 - Dokumentation/ Prüfprodukt-Buchführung/ IP accountability
- **Sicherstellung** der **Datenqualität** und **«Guten Dokumentationspraxis»** (siehe Kapitel «Datenmanagement», «Studiendokumentation», «Monitoring»)

- Gewährleistung von Genauigkeit, Vollständigkeit, Lesbarkeit, Aktualität und Nachvollziehbarkeit der Daten (ALCOA-Prinzipien)
- Verantwortlichkeit für Eintragungen, Vollständigkeit, Änderungen/ Korrekturen in Case Report Forms (CRFs)
- Führen des Prüferordners/ Investigator site file (ISF) am Prüfzentrum
- Aufbewahrung des Schlüssels bei prospektiven Versuchen mit verschlüsselten/ pseudonymisierten/ codierten Daten
- Begründungen für Unstimmigkeiten zwischen Studiendaten im CRF und Quelldaten/ source data in Quelldokumenten/ source documents
- **Gewähr** und **Unterstützung** von **Monitoring**, **Audits** oder **Inspektionen** (siehe Kapitel «Monitoring», GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3)
- ggf. **Entscheidung** für **vorzeitige Beendigung/ Abbruch** oder **Unterbrechung** des Versuchs (z.B. aus Sicherheitsgründen)
 - Information der Versuchsteilnehmenden
 - Gewährleistung einer angemessenen Therapie und Nachbeobachtung der Versuchsteilnehmenden im Anschluss
- **Finalisierung** des Versuchs
 - Vervollständigung der ISFs (siehe Kapitel «Studiendokumentation»)
 - ggf. Ablage und Archivierung von Daten(banken) und ISFs entsprechend vertraglicher Festlegung mit Sponsor (siehe Kapitel «Archivierung»)

Sponsor

Qualifikation des Sponsors (ICH-E6(R2) 5.3; KlinV Art. 6; KlinV-Mep Art. 5; HFV Art. 4)

Auch der Sponsor muss über eine bestimmte Expertise verfügen, um einen Humanforschungsversuch aufgleisen und vollumfänglich überwachen und verantworten zu können, wie:

- **(bio)medizinische Fachkenntnisse/ Expertise** im **Fachbereich** des Humanforschungsversuchs
 - durch Einbindung spezifisch ausgebildeten Personals (z.B. Fachärzte für Pharmazeutische Medizin) oder Inanspruchnahme fachlicher Beratung durch externe Consultants
- Weiterbildung im Bereich Humanforschung / Klinische Forschung
 - **GCP-Training auf Investigator- UND Sponsor- / Sponsor-Investigator-Level = GCP-Basis- UND -Aufbaukurs** (am USZ/ CTC: = Modul 3) inkl. Kenntnisse geltender gesetzlicher Bestimmungen, wie HMG, HFG und Verordnungen

Verantwortlichkeiten des Sponsors (ICH-E6(R2) 5.1-5.23; ISO 14155:2020 9.1-9.4; ISO 20916:2019 7.2; KlinV Art. 2-6, 24, 31, 44a; KlinV-Mep Art. 2, 10; HFV Art. 3-4; CTC)

Folgende Aufgaben/ Funktionen/ Tasks fallen in den Verantwortungsbereich eines Sponsors:

- **Planung, Initiation und Management** des Forschungsversuches
- **Sicherstellung der Finanzierung**
- **Erstellen von Verträgen / Vereinbarungen** mit beteiligten Akteuren/ Drittparteien (siehe GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3)
 - auch mit Subcontracting-Einrichtungen, die Aufgaben beteiligter Drittparteien, z.B. einer CRO, übernehmen
- **Abschluss Studienversicherung** (siehe GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3)
- **Planung des Forschungsversuches** (siehe Themenbereiche «Konzept-Phase», «Planungs-Phase», «Setup-Phase»)
 - Verfassen des Prüfplans/ Protokolls (siehe Kapitel «Studiendokumente»)
 - Verfassen aller notwendigen Studiendokumente/ essentiellen Dokumente (siehe Kapitel «Studiendokumente»)
 - Installation und Unterhaltung eines Risiko-basierten Qualitätsmanagement-Systems (QMS) – (alle Aspekte von Planung bis Ende der Studie eingeschlossen) (siehe GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3)

- **Auswahl** geeigneter **Prüfzentren/ study sites** (entsprechend der fachlichen Expertise potentieller PIs/ Einrichtungen)
- **Kommunikation** mit der **Ethikkommission** bei Versuchen mit Medizinprodukten oder IvD (ggf. übernimmt das auch der PI, wenn das so vertraglich zwischen Sponsor und PI vereinbart wurde) → grundsätzlich kann der Sponsor auch für alle andere Arten Forschungsversuche die Kommunikation mit der Ethikkommission (Gesuchseinreichung und / oder Meldungen und Berichterstattungen) übernehmen, wenn dies vertraglich so vereinbart wurde
 - Gesuchseinreichung und Einholen der Bewilligung für die Studien- / Projektdurchführung (siehe Kapitel «Bewilligungsverfahren»)
 - ggf. Beantragung von wesentlichen Änderungen/ substanziellen Amendments (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen»)
 - ggf. Einreichung einer revidierten Investigator's Brochure (IB) (siehe Kapitel 4 «Studiendokumente»)
 - Meldung von unerwünschten Ereignissen/ Serious Adverse Event (SAE)-Reporting und anderen Sicherheitsmassnahmen (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen»)
 - Berichterstattung zum Fortgang des Versuchs (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen»)
 - jährlicher Sicherheitsbericht/ Annual Safety Report (ASR)
 - vorzeitige oder reguläre Beendigung eines Versuchs
 - Unterbrechung eines Versuchs
 - Schlussbericht/ study report (siehe GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3)
- **Kommunikation** mit **Behörden** (Swissmedic, Bundesamt für Gesundheit (BAG) bei bestimmten klinischen Versuchen oder bei bestimmten Versuchen mit Strahlungsquellen)
 - Gesuchseinreichung und Einholen der Bewilligung für die Versuchsdurchführung (siehe Kapitel «Bewilligungsverfahren»)
 - ggf. Beantragung von Amendments (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen»)
 - ggf. Einreichung einer revidierten Investigator's Brochure (IB) (siehe Kapitel «Studiendokumente»)
 - Meldung von unerwünschten Ereignissen und Vorkommnissen (Serious Adverse Event (SAE)-Reporting) und anderer Sicherheitsmassnahmen (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen»)
 - Berichterstattung zum Fortgang des Versuchs (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen»)
 - jährlicher Sicherheitsbericht/ Annual Safety Report (ASR)
 - vorzeitige oder reguläre Beendigung eines Versuchs
 - Unterbrechung eines Versuchs
 - Schlussbericht/ study report (siehe GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3)
- **Delegation** von **Sponsor-Verantwortlichkeiten**
 - z.B. an eine CRO (delegation list)
 - ggf. vorgängig Training/ Schulung der Aufgaben/ Funktionen, von Dokumenten (Protokoll, SOPs, etc.) → Trainings dokumentieren (training log)
- **Training/ Schulung** von Versuchsablauf, ggf. Handhabung des Prüfprodukts/ Investigational Product, von Studiendokumenten (Protokoll, Studien-/ Patienteninformation, CRF), ggf. SOPs an PI und Prüfteam vor Studienbeginn (Training dokumentieren)
- **Bereitstellen** von **Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit** (= Investigator's Brochure (IB), Fachinformation, Bedienungsanleitung, etc.) an PI mit Prüfteam
- Festlegen der **Nutzungsbedingung** von **elektronischen Systemen** (z.B. Validierung von Datenmanagementsystemen, (e)TMF, elektronisches Datenhandling, etc.)
- **Bereitstellung** des **Prüfproduktes/ Investigational Product**, ggf. eines Vergleichsproduktes oder Placebos (siehe Kapitel «Prüfprodukt-Management»)
 - Herstellung und Labelling nach Good Manufacturing Practice (GMP) bei Investigational Medicinal Products oder entsprechend relevanter Normen und grundlegender Anforderungen nach EU-MDR bei Medizinprodukten und EU-IVDR bei IvD
 - Anweisungen/ Instruktionen für Handhabung des Investigation Product (z.B. Lagerung)
 - sicherer Versand des Investigational Product ans Prüfzentrum (z.B. Temperaturkontrolle bei Transport)
 - Rücknahme und Vernichtung des Investigational Product (IP accountability)
- **Wahrung** der **wissenschaftlichen Integrität** (Implementierung von Massnahmen der Sicherstellung)

- **Sicherstellung** einer **Prüfplan/ Protokoll**-, ggf. **GCP**- und / oder **Gesetzes-konformen Durchführung** (siehe Kapitel «Monitoring», GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3)
 - u.a. mittels Monitoring und Audits
 - ggf. Nachverfolgen / Ursachenanalyse signifikanter Non-Compliance (z.B. Rapport ernsthafter GCP-Verletzungen)
- **Sicherstellung** der **Datenqualität** (Qualitätskontrolle/ Monitoring im Falle klinischer Studien, ggf. Auditing von klinischen oder nicht-klinischen Versuchen) (siehe Kapitel «Monitoring», GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3)
- **Anlegen / Führen** des **Studienordners/ Trial Master File (TMF)** (siehe Kapitel «Studiendokumentation»)
 - ggf. eine Unterteilung in generische Kapitel (essentielle Dokumente, die die Studie als Ganzes betreffen) und Prüfzentrum-/ study site-spezifische Kapitel (essentielle Dokumente, die spezifisch sind für verschiedene Prüfzentren im Falle multizentrischer Versuche)
 - ggf. auch Anlage des Prüfordners/ ISF (s.o.) und Bereitstellung an den Prüfzentren
- **Gewährleistung** von **Monitoring-Aktivitäten** im Falle klinischer Versuche
 - Entwicklung eines Risiko-basierten Monitoring-Plans inkl. Begründung der vorgeschlagenen Strategie
 - Dokumentation und ggf. Nachverfolgung von Monitoring-Ergebnissen
- **Gewähr** und **Unterstützung** von **Inspektionen** (am Prüfzentrum oder bei Systeminspektionen) (siehe GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3)
- **Ablage/ Archivierung** der Studiendokumente (ggf. Outsourcing) (siehe Kapitel «Archivierung»)
 - Trial Master File (TMF)
 - ggf. Vereinbarung mit PI über Ablage/ Archivierung der ISFs
- **Übersicht/ Oversight** über die Studie/ das Projekt und alle beteiligten Akteure/ (Dritt)Parteien zu jeder Zeit

Referenzen

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2011, Stand: 01.09.2023): *Bundesgesetz über die Forschung am Menschen - Humanforschungsgesetz (HFG)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/617/de>

Clinical Trials Center (CTC) Zürich (2021): *Übersicht Sponsor-Investigator-Verantwortlichkeiten*, Check-Liste,
<https://dmsusz.sp.usz.ch/Documents/DMSUSZ-1824642429-826.pdf>

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2016): *Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2)*,
https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 212 (2019): *ISO 20916:2019 - In vitro diagnostic medical devices - Clinical performance studies using specimens from human subjects - Good study practice*, <https://www.iso.org/standard/69455.html>

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 194 (2020): *ISO 14155:2020 - Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice*,
<https://www.iso.org/standard/71690.html>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über die Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche - Humanforschungsverordnung (HFV)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/642/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Ausnahme klinischer Versuche mit Medizinprodukten - Verordnung über klinische Versuche (KlinV)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/643/de>

Schweizerischer Bundesrat (2020, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/553/de>

Verantwortlichkeiten Ethikkommission & Behörden

Lernziele

Kursteilnehmende ...

- kennen die Rolle und Verantwortlichkeiten der Ethikkommission für die Forschung am Menschen.
- wissen, welche Institutionen in der Schweiz zu den autorisierten Behörden zählen, die einen Humanforschungsversuch begutachten.
- sind mit der Rolle und den Verantwortlichkeiten des Schweizer Heilmittelinstituts «Swissmedic» sowie dem Bundesamt für Gesundheit vertraut.

Humanforschungsversuche, die in den Geltungsbereich des Humanforschungsgesetzes (HFG) fallen, müssen in Abhängigkeit von der Art der Versuche durch verschiedene Schweizer Institutionen begutachtet und bewilligt werden.

Die wichtigsten Institutionen sind die [«Ethikkommission für die Forschung am Menschen»](#) sowie verschiedene Behörden, wie das Schweizer [Heilmittelinstitut «Swissmedic»](#) und das [«Bundesamt für Gesundheit \(BAG\)»](#) (siehe Kapitel «Akteure eines Humanforschungsversuchs»).

Deren Rolle und Verantwortlichkeiten ergeben sich aus der GCP-Richtlinie ICH-E6 (für Arzneimittelstudien) oder entsprechenden GCP-Richtlinien-Korrelaten, wie ISO-Normen (für Medizinprodukteprüfungen oder In-vitro-Diagnostika (IvD)-Leistungsstudien) und / oder gesetzlichen Bestimmungen des HFG und seiner Verordnungen (siehe Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz», «Forschungsethik und Richtlinien für die Humanforschung»).

Rolle und Verantwortlichkeiten der «Ethikkommission für die Forschung am Menschen» (ICH-E6(R2) 1.27, 1.31, 3.1; ISO 14155:2020 3.24, 5.5-5.6, Anhang G; ISO 20916:2019 3.18, 4.3-4.4, Anhang E; HFG Art. 45, 48, 51-52, 54-55; KlinV Art. 25; KlinV-Mep Art. 11; HFV; OV-HFG Art. 1-10a, swissethics, KEK Zürich)

Die Ethikkommission, welche in der Schweiz für die Begutachtung und Bewilligung aller Humanforschungsversuche, die unter das HFG fallen, zuständig ist, ist die «swissethics». Sie ist die Dachorganisation der «Kantonalen Ethikkommissionen (KEK) für die Forschung am Menschen», von denen es in der Schweiz insgesamt 7 an der Zahl gibt, wie z.B. die KEK Zürich. Die swissethics koordiniert die kantonalen Ethikkommissionen untereinander.

Die kantonalen Ethikkommissionen sind jeweils für die biomedizinischen Forschungsanträge aus einem bestimmten regionalen Einzugsbereich verantwortlich. So ist die KEK Zürich bspw. für die Begutachtung von Gesuchen für Forschungsversuche im Kanton Zürich, Kanton Glarus, Kanton Graubünden, Kanton Schaffhausen sowie im Fürstentum Lichtenstein (eingeschränkt), zuständig.

Die konkreten Kompetenzen der Kantonalen Ethikkommissionen belaufen sich auf:

- [Beurteilung klinischer UND nicht-klinischer Versuche](#)
 - [Review](#) der [Gesuchunterlagen](#) und [Studiendokumente](#)
 - Kategorisierung (ggf. Umkategorisierung)
 - Prüfplan/ Protokoll
 - Prozess der Aufklärung und Einholen der Einverständniserklärung inkl. Studien-/ Patienteninformation (PatInfo) und Einverständniserklärung/ Informed Consent Form (ICF) und ggf. rekrutierungsunterstützendes Informations- / Werbematerial (z.B. Anzeigen, Plakate, Flyer)
 - Prüfgrößen / Endpunkte inkl. Muster-Datenerhebungs-/ Prüfbogen/ Case Report Form (CRF) oder Parameterliste
 - ggf. Muster-Patiententagebücher oder andere Mittel / Massnahmen der Erhebung von Patient Reported Outcomes (PROs)

- Verträge/ Research Agreements zwischen Sponsor und Prüfperson/ Prüfzentrum (z.B. Financial Disclosure Agreement) sowie zwischen Sponsor oder Prüfzentrum und Drittparteien
- ggf. Studienversicherung (Kopie der kollektiven Police aus USZ-Rechtsabteilung für Studien/ Projekte am Universitätsspital Zürich (USZ))
- Finanzierung der Versuche (Quellen, z.B. Industrie-Sponsor, Funding durch Forschungsförderer, z.B. SNF)
- **Strahlenschutz und Dosisabschätzungen** bei **klinischen Versuchen der Kategorie A mit Heilmitteln, die ionisierende Strahlung aussenden können** sowie bei **klinischen und nicht-klinischen Versuchen inkl. Begleituntersuchungen mit ionisierender Strahlung**, wenn das BAG nicht in den Bewilligungsprozess involviert ist (d.h. wenn emittierendes Radiopharmazeutikum zugelassen ist / zulassungskonform eingesetzt wird oder das emittierende Medizinprodukt konformitätsbewertet ist / gemäss Gebrauchsanweisung angewendet wird)
- **Bewertung der wissenschaftlichen Qualität** des Forschungsvorhabens
 - Relevanz der Fragestellung
 - Design & Methodik
 - statistische Planung/ Fallzahlplanung (ggf. inkl. Statistical Data Analysis-Plan)
- **Bewertung ethischer Aspekte** (Kriterien siehe Abb. 1)
 - Vulnerabilität der Versuchsteilnehmenden (inkl. guter Begründung)
 - Nutzen-Risiko-Verhältnis
 - Sicherheit (Sicherstellung und Art und Weise der Erhebung und Meldung von unerwünschten Ereignissen)
 - Legitimation für potentiellen Placebo-Einsatz (inkl. gute Begründung)
 - Aufwand durch die Studie (inkl. Anzahl Visiten, Dauer des Versuchs pro Teilnehmenden, Gesamtdauer)
 - Massnahmen zum Datenschutz (Sicherstellung und Massnahmen der De-Identifizierung)
 - ggf. Angabe zur geplanten Weitergabe der Daten/ des biologischen Materials zu Forschungszwecken an Dritte (inkl. Angabe der Drittparteien/ Institutionen, falls Drittparteien im Ausland Angabe des Empfängerlandes und Datenschutzstatus)
 - ggf. geplante Entschädigungen/ Zahlungen an Versuchsteilnehmende (keine Entschädigung bei Projekten mit zu erwartendem Benefit für die Teilnehmenden)
 - Sicherstellung von Entschädigungsleistungen im Schadensfall (Art und Weise, Höhe)
- **Bewertung rechtlicher Aspekte**
 - GCP-konformes Vorgehen
 - HFG-konformes Vorgehen
 - Datenschutzaspekte
 - Vertragsinhalte

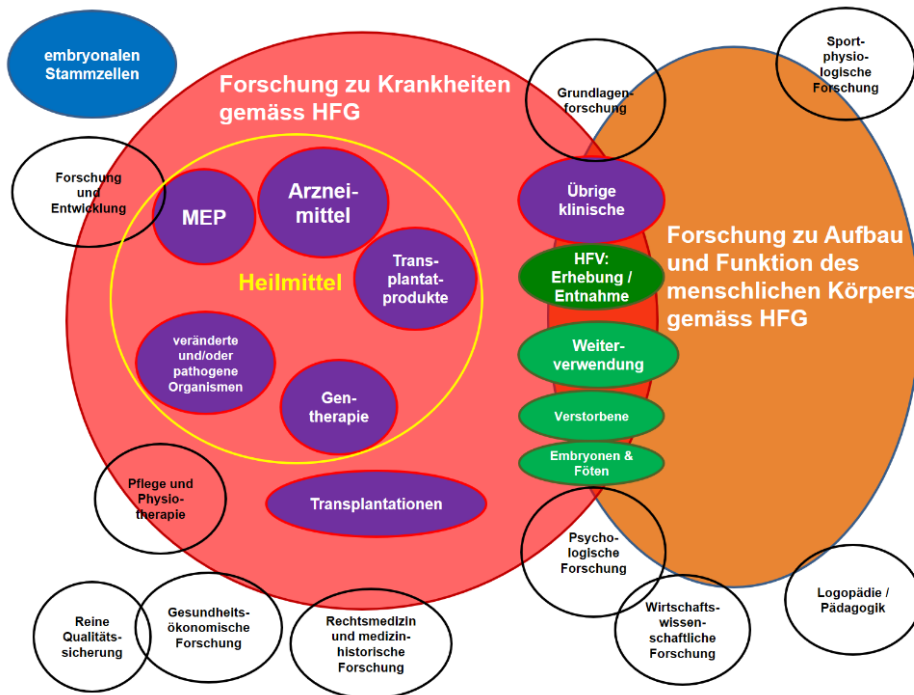
Abb. 1: Kriterien von E.J. Emanuel als Basis für Bewertung ethischer Anforderungen eines Humanforschungsversuches durch die Kantonalen Ethikkommissionen für die Forschung am Menschen in der Schweiz (JAMA)

Requirement	Explanation	Justifying Ethical Values	Expertise for Evaluation
Social or scientific value	Evaluation of a treatment, intervention, or theory that will improve health and well-being or increase knowledge	Scarce resources and nonexploitation	Scientific knowledge; citizen's understanding of social priorities
Scientific validity	Use of accepted scientific principles and methods, including statistical techniques, to produce reliable and valid data	Scarce resources and nonexploitation	Scientific and statistical knowledge; knowledge of condition and population to assess feasibility
Fair subject selection	Selection of subjects so that stigmatized and vulnerable individuals are not targeted for risky research and the rich and socially powerful not favored for potentially beneficial research	Justice	Scientific knowledge; ethical and legal knowledge
Favorable risk-benefit ratio	Minimization of risks; enhancement of potential benefits; risks to the subject are proportionate to the benefits to the subject and society	Nonmaleficence, beneficence, and nonexploitation	Scientific knowledge; citizen's understanding of social values
Independent review	Review of the design of the research trial, its proposed subject population, and risk-benefit ratio by individuals unaffiliated with the research	Public accountability; minimizing influence of potential conflicts of interest	Intellectual, financial, and otherwise independent researchers; scientific and ethical knowledge
Informed consent	Provision of information to subjects about purpose of the research, its procedures, potential risks, benefits, and alternatives, so that the individual understands this information and can make a voluntary decision whether to enroll and continue to participate	Respect for subject autonomy	Scientific knowledge; ethical and legal knowledge
Respect for potential and enrolled subjects	Respect for subjects by (1) permitting withdrawal from the research; (2) protecting privacy through confidentiality; (3) informing subjects of newly discovered risks or benefits; (4) informing subjects of results of clinical research; (5) maintaining welfare of subjects	Respect for subject autonomy and welfare	Scientific knowledge; ethical and legal knowledge; knowledge of particular subject population

*Ethical requirements are listed in chronological order from conception of research to its formulation and implementation.

- **Bewertung der Eignung** des für den Versuch angedachten **Prüfzentrums**
 - fachliche Expertise am geplanten Prüfzentrum, personelle Ressourcen (Umfang, Zusammensetzung und Eignung des Prüfteams)
 - Infrastruktur
- **Überprüfung der Qualifikationen** von **Sponsor** und **Hauptprüfperson/ Principal Investigator (PI)**
 - Berufsdiplom
 - Lebenslauf (inkl. Angaben zu Studienerfahrung/ bereits durchgeführten Versuchen)
 - GCP-Training (GCP-Basiskurs für Investigator bei PI, GCP-Basiskurs für Investigator und GCP-Aufbaukurs für Sponsor / Sponsor-Investigator bei Sponsor)
 - andere relevante Ausbildungs-/ Weiterbildungsnachweise
- **Bewilligung** (ggf. unter bestimmten Bedingungen oder Auflagen) oder **Ablehnung** beurteilter Forschungsvorhaben
- **Überwachung** von laufenden **Studien**
 - mind. 1x pro Jahr im Rahmen der Zustellung des jährlichen Sicherheitsberichtes/ Annual Safety Reports (ASR)
 - ggf. zusätzlich im Falle von Amendments
 - ggf. zusätzlich im Rahmen des Safety-Reportings
 - ggf. bei Unterbruch / Abbruch, definitiv bei Beendigung/ Finalisierung von Studien
- **Beratung** von Forschenden
 - Zuständigkeitsabklärungen
 - ggf. Stellungnahmen

Abb. 2: Zuständigkeitsbereich der kantonalen Ethikkommissionen (KEKs)



Rolle und Verantwortlichkeiten autorisierter Behörden im Bereich der Humanforschung

Schweizer Heilmittelinstitut «Swissmedic» (HMG Art. 54, 54b, 62, 68-69, 53-54, 81-82; AMBV Art. 62; MepV Art. 75-78; IvDV Art. 66-71; KlinV Art. 30, 32-44, 46-48; KlinV-Mep Art. 3, 17-18, Swissmedic)

Die konkreten Kompetenzen der Swissmedic belaufen sich auf:

- **Beurteilung** von ausschliesslich klinischen Forschungsversuchen der **Kategorie B und C** (keine Kategorie A-Versuche, keine Übrigen klinischen Versuche, keine nicht-klinischen Humanforschungsprojekte nach HFV)
 - **Review** der **Gesuchunterlagen**
 - Kategorisierung (ggf. Umkategorisierung)
 - v.a. Überprüfung der gesetzlichen Anforderungen an die **Sicherheit** (inkl. bisherige prä-klinische und klinische Daten, Beurteilung der Produktrisiken, wie bekannte Nebenwirkungen, und davon ausgehend der Risikobewertung und des Risikomanagements)
 - Bewertung der Qualität des Prüfproduktes (inkl. Prüfung der Herstellung der Prüfprodukte nach Good Manufacturing Practice (GMP))
 - **Strahlenschutz und Dosisabschätzungen** bei **klinischen Versuchen** mit Radiopharmazeutika der **Kategorie B**
 - ggf. **Einholen** der **zusätzlichen Beurteilung** des Bundesamtes für Umwelt (BAFU), der Eidgenössischen Fachkommission für Biologische Sicherheit (EFBS) und des BAG / Sektion Biosicherheit, Genetik und Fortpflanzungsmedizin bei **Studien der Gentherapie und Studien mit genetisch modifizierten / pathogenen Organismen**
 - ggf. **Einholen** der **zusätzlichen Beurteilung** des BAG / Abteilung Strahlenschutz bei Studien mit **Radiopharmazeutika** der **Kategorie C**
- **Bewilligung** (ggf. unter bestimmten Bedingungen oder Auflagen) **oder Ablehnung** beurteilter Forschungsvorhaben
- **Überwachung** von laufenden **klinischen Studien** (die begutachtet/ bewilligt wurden)

- mind. 1x pro Jahr im Rahmen der Zustellung des jährlichen Sicherheitsberichtes/ Annual Safety Reports (ASR)
- ggf. zusätzlich im Falle von Amendments
- ggf. zusätzlich im Rahmen des Safety-Reportings
- ggf. bei Unterbruch / Abbruch, definitiv bei Beendigung/ Finalisierung von Studien
- **Inspektionen**
 - Kontrolle klinischer Versuche mit Arzneimitteln, Transplantatprodukten, Medizinprodukten inkl. IvD (ggf. auch Versuche der Kategorie A, vorher / nachher Information an die Ethikkommission und andere Behörden)
- **Zulassung** von **Arzneimitteln** in der Schweiz (in Abhängigkeit der Ergebnisse prä-klinischer Untersuchungen und klinischer Studien/ Prüfungen)
- **Marktüberwachung** von **Arzneimitteln** und **Medizinprodukten**

Bundesamt für Gesundheit (BAG) (HFG Art. 55, 61; KlinV 35-36a, 44, 50, 52-59; KlinV-Mep Art. 18; BAG)

Die konkreten Kompetenzen des BAG im Bereich Humanforschung belaufen sich auf:

- **Beurteilung** von **klinischen Versuchen** der **Transplantation** der **Kategorie C** (durch Abteilung «Biomedizin» / Sektion «Transplantation»)
 - Review der Gesuchunterlagen
 - Überprüfung der gesetzlichen Anforderungen (gemäss HFG und Transplantationsgesetzgebung)
 - Überprüfung v.a. der Abweichungen von Standard-Vorgehensweisen inkl. Sicherheit und Risikomanagement
- **Bewilligung** (ggf. unter bestimmten Bedingungen oder Auflagen) oder **Ablehnung** klinischer Versuche der Transplantation Kategorie C durch Abteilung «Biomedizin» / Sektion «Transplantation»
- **Mitbeurteilung** von **klinischen Versuchen** mit **Heilmitteln der Kategorie C, die ionisierende Strahlung aussenden können** oder von **klinischen und nicht-klinischen Versuchen inkl. Begleituntersuchungen mit ionisierender Strahlung**, wenn das emittierende Radiopharmazeutikum nicht zugelassen ist / nicht zulassungskonform eingesetzt wird oder das emittierende Medizinprodukt nicht konformitätsbewertet ist / nicht gemäss Gebrauchsanweisung eingesetzt wird → in Bezug auf Strahlenschutzaspekte (durch: Abteilung «Strahlenschutz» / Sektion «Forschungsanlagen und Nuklearmedizin (FANM)»)
- **Mitbeurteilung** von **klinischen Versuchen** der **Gentherapie**, mit **gentechnisch veränderten / pathogenen Organismen** → in Bezug auf Umweltdaten (durch: Abteilung «Biomedizin» / Sektion «Biosicherheit, Humangenetik und Fortpflanzungsmedizin»)
 - nimmt gegenüber der Swissmedic Stellung zum angedachten Forschungsvorhaben
- **Inspektion** von klinischen Versuchen der Transplantation
- **Gesetzespflege** (Erarbeitung, Erlass und Revision der Schweizer Humanforschungsgesetzgebung)
- **Koordination** der Ethikkommissionen mit anderen Prüfbehörden
- Führung der **Koordinationsstelle/ des Portals «Forschung am Menschen (kofam)»** (durch: Abteilung «Biomedizin» / Sektion «Forschung am Menschen»)
 - inkl. **Bewirtschaftung** des **Registrierungsportals für klinische Versuche «Swiss National Clinical Trial Portal (SNCTP)»**

Bundesamt für Umwelt (BAFU) (KlinV Art. 35)

Die konkreten Kompetenzen des BAFU im Bereich Humanforschungsversuche belaufen sich auf:

- **Mitbeurteilung** von **klinischen Versuchen** der **Gentherapie** oder mit **gentechnisch veränderten / pathogenen Organismen** → in Bezug auf Umweltdaten
 - nimmt gegenüber der Swissmedic Stellung zum angedachten Forschungsvorhaben

Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit (EFBS) (KlinV Art. 35)

Die konkreten Kompetenzen der EFBS im Bereich Humanforschungsversuche belaufen sich auf:

- **Mitbeurteilung** von **klinischen Versuchen** der **Gentherapie** oder mit **gentechnisch veränderten / pathogenen Organismen** → in Bezug auf Qualität und biologische Sicherheit des Präparates für Versuchsteilnehmende sowie generell für Mensch und Umwelt
 - nimmt gegenüber der Swissmedic Stellung zum angedachten Forschungsvorhaben

Referenzen

Bundesamt für Gesundheit (BAG): <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home.html>, letzter Abruf: Oktober 2024

Bundesamt für Umwelt (BAFU): <https://www.bafu.admin.ch/bafu/de/home.html>, letzter Abruf: Januar 2024

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2011, Stand: 01.09.2023): *Bundesgesetz über die Forschung am Menschen - Humanforschungsgesetz (HFG)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/617/de>

Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit (EFBS): <https://www.efbs.admin.ch/de/startseite>, letzter Abruf: Januar 2024

International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2016): *Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2)*, https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 212 (2019): *ISO 20916:2019 - In vitro diagnostic medical devices - Clinical performance studies using specimens from human subjects - Good study practice*, <https://www.iso.org/standard/69455.html>

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 194 (2020): *ISO 14155:2020 - Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice*, <https://www.iso.org/standard/71690.html>

Kantonale Ethikkommission (KEK) Zürich: *Zuständigkeit der Kantonalen Ethikkommission* <https://www.zh.ch/de/gesundheits/ethik-humanforschung/zustaendigkeit-kantonale-ethikkommission.html>, letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über die Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche - Humanforschungsverordnung (HFV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/642/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Ausnahme klinischer Versuche mit Medizinprodukten - Verordnung über klinische Versuche (KlinV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/643/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Organisationsverordnung zum Humanforschungsgesetz (OV-HFG)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/644/de>

Schweizerischer Bundesrat (2018, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich - Arzneimittel-Bewilligungsverordnung (AMBV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2018/786/de>

Schweizerischer Bundesrat (2020, Stand: 01.11.2023): *Medizinprodukteverordnung (MepV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/552/de>

Schweizerischer Bundesrat (2020, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/553/de>

Schweizerischer Bundesrat (2022, Stand: 01.01.2025): *In-vitro Diagnostika-Verordnung (IvDV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/oc/2022/291/de>

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic): <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home.html>,
letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics): <https://swissethics.ch/>, letzter
Abruf: Oktober 2024

THEMENBEREICH 3:

Konzept-Phase

Forschungsfrage

Lernziele

Kursteilnehmende ...

- kennen Voraussetzungen für die Generierung einer relevanten Forschungsfrage/ wissenschaftlichen Fragestellung.
- wissen, was das PICO-Modell ist und können sich dieses beim Transfer ihrer Forschungsideen in wissenschaftlich relevante Fragestellungen zu Nutze machen.
- können gemäss der für ein Forschungsvorhaben formulierten wissenschaftlicher Fragestellung eine spezifische / entsprechende Nullhypothese und Alternativhypothese als Ausgangspunkt der Statistischen Planung generieren.

Transfer der Forschungsidee in eine wissenschaftliche Fragestellung

Am Anfang eines wissenschaftlichen Versuches muss eine **Forschungsidee** in eine so präzise wie möglich formulierte **wissenschaftliche Fragestellung** überführt werden.

Dafür müssen in der Konzept-Phase die Ziele/ der Zweck des angedachten Versuches bzw. der zu erwartende Erkenntnisgewinn inkl. dem übergeordneten Interesse des Forschungsvorhabens (z.B. Publikation, Pilotprojekt, Zulassung, Konformitätsbewertung, Aufbau eines Registers/ einer Biobank) klar sein.

Das Generieren einer wissenschaftlich relevanten Fragestellung setzt i.d.R. die Kenntnis der Fach-Literatur zum entsprechenden Thema voraus, denn nur auf der Basis empirischer Fakten und des aktuellen Forschungsstandes lassen sich interessante Wissenslücken identifizieren.

PICO-Modell (Huang et al.; EUPATI; ICH-E8(R1))

Als Hilfestellung/ unterstützende Leitlinie zur Formulierung einer geeigneten Forschungsfrage dient das **PICO-Modell**, bei dem die Forschungsidee in 4 verschiedene Komponenten zerlegt wird (siehe Abb. 1):

- **P = Patient, Population, Problem**
 - Krankheitsbild/ Diagnose, Schweregrad/ Zustand, Alter, Geschlecht (= Beschreibung der Gruppe von Patienten bzw. des Problems)
- **I = Intervention**
 - Art des therapeutischen / diagnostischen Verfahrens / der Behandlung oder Beobachtung von Exposition, Risikofaktoren, etc.
- **C = Comparison / Control**
 - Vergleich/ Alternativen: Placebo-Kontrolle (Präparat ohne Wirkstoff), Sham-Intervention (Schein-Intervention), gesunde Probanden/ keine Behandlung, Vergleich mit anderem/n Medikament(en)/ Standardtherapie (Goldstandard)
- **O = Outcome/ Endpunkt/ Zielgrösse/ Prüfgrösse**
 - Korrelation, Behandlungserfolg, Nebenwirkungen, Lebensqualität, Überlebensrate/ Sterblichkeitsrate, korrekte / schnellere Diagnosestellung

Aus der Kombination der 4 Determinanten lassen sich potenzielle Fragestellungen generieren.

Abb. 1: PICO-Modell mit den 4 Determinanten zur Generierung einer wissenschaftlichen Fragestellung (fiverr)

PICO FRAMEWORK			
P	I	C	O
Patient, Population or Problem	Intervention or Exposure	Comparison	Outcome
What are the characteristics of the patient or population? What is the condition or disease you are interested in?	What do you want to do with this patient (e.g. treat, diagnose, observe)?	What is the alternative to the intervention (e.g. placebo, different drug, surgery)?	What are the relevant outcomes (e.g. morbidity, death, complications)?

Hypothesengenerierung (EUPATI; ICH-E8(R1))

Humanforschungsversuche haben i.d.R. das Ziel, zu zeigen, dass es einen bestimmten Unterschied in der Prüf-/ Zielgrösse zwischen mindestens 2 betrachteten Gruppen / Situationen gibt. Dieser Unterschied heisst **Erwartungswert μ** (siehe Kapitel «Statistische Planung»). Er ergibt sich aufgrund der Wirkung eines neuen Medikamentes oder aufgrund eines existierenden Zusammenhangs zwischen Risikofaktor/ Reiz und Reaktion/ Symptom/ Krankheitsbild.

Die Ableitung von Aussagen aus dieser Erwartungshaltung/ Vorannahme/ Theorie nennt man Hypothesengenerierung:

- Die **Nullhypothese H_0** geht davon aus, dass kein Unterschied vorliegt/ es keinen Effekt gibt bzw. ein solcher nur zufällig detektiert wird ($H_0: \mu_1 = \mu_2$), ($\mu_1 - \mu_2 = 0$). Diese These soll i.d.R. verworfen werden.
- Die **Alternativhypothese H_1** wiederum entspricht der begründeten Annahme oder Vermutung, dass ein Unterschied / Effekt vorliegt ($H_1: \mu_1 \neq \mu_2$). Diese Hypothese soll i.d.R. bewiesen werden.

Wenn man bspw. untersuchen will, ob ein neuer Blutdrucksenker besser wirkt als ein Placebo oder ein anderes Vergleichsprodukt/ aktiver Comparator, dann ist der zu untersuchende Effekt bzw. die Prüfgrösse die Reduktion des diastolischen Blutdruckes, der sich aus der mittleren Blutdruckdifferenz in der Test-/ Interventionsgruppe und der Placebo- oder Vergleichsprodukt-Kontrollgruppe, ergibt.

Referenzen

European Patients' Academy on Therapeutic Innovation (EUPATI): *Statistik in klinischen Studien: Schlüsselkonzepte*, <https://toolbox.eupati.eu/resources/statistik-in-klinischen-studien-schlüsselkonzepte/?lang=de>, letzter Abruf: Januar 2024

fiverr: *I will help in developing the best picot question*, https://www.fiverr.com/billywanjala/research-in-psychology-sociology-nursing-and-public-health?context_referrer=user_page&ref_ctx_id=fe8003c724ee666c4ec96d34ce9b0a7a&pckg_id=1&pos=6, letzter Abruf: Januar 2024

Huang, X.; Lin, J.; Demner-Fushman D. (2006): *Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions*. AMIA Annual Symposium Proceedings, 359-63.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17238363/>

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2021): *General considerations for Clinical Studies E8(R1)*,
https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E8-R1_Guideline_Step4_2021_1006.pdf

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2016): *Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2)*,
https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

Patient and Public Involvement

Lernziele

Kursteilnehmende ...

- kennen den Begriff und das Konzept des «Patient and Public Involvement» und in welchen Phasen des Versuchsablaufs dieses relevant ist.
- haben einen Überblick über Möglichkeiten und typische Beispiele des Patient and Public Involvement.
- wissen, warum das Konzept zunehmend zu einem essentiellen Bestandteil in der Humanforschung wird.

In der Konzept-Phase muss auch entschieden werden, ob die Mitwirkung von PatientInnen oder VertreterInnen aus der Öffentlichkeit in einem Forschungsvorhaben, also das «[Patient and Public Involvement \(PPI\)](#)», möglich ist.

Begriff, Zweck, Beispiele (SCTO; USZ-CTC)

PPI bedeutet, PatientInnen mit einem bestimmten Krankheitsbild, deren Angehörige oder auch VertreterInnen aus der Öffentlichkeit, wie z.B. von Patientenverbänden, massgeblich [in die Gestaltung der Ziele, des Designs](#) sowie [die Evaluation von Forschungsaktivitäten](#) im Bereich der entsprechenden Krankheit [einzubinden](#). So sollen deren Sichtweise in Humanforschungsversuche einfließen und Erfahrungswerte zur Krankheit mit den Forschenden geteilt werden.

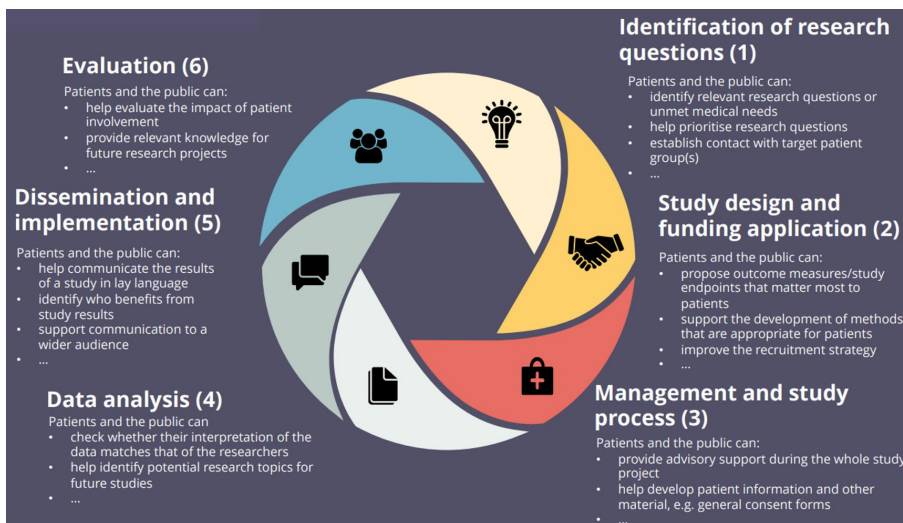
Das kann durch [verschiedene Aktivitäten/ Massnahmen](#) erreicht werden (siehe Abb. 1), wie bspw.:

- Nutzung der Erfahrung und Ideen von PatientInnen zur Identifizierung relevanter Forschungsthemen und -fragestellungen
- Definition von PatientInnen-bezogenen Forschungszielen/ Endpunkten, v.a. im Hinblick auf Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Einbindung von PatientInnen oder VertreterInnen der Öffentlichkeit in Beratungs- und Steuerungsgremien für Humanforschungsversuche
- Einbindung von PatientInnen oder VertreterInnen der Öffentlichkeit in die Entwicklung und Mitgestaltung studienbezogenen Aufklärungsmaterials (z.B. Flyer, Studien-/ Patienteninformation (PatInfo) mit Einwilligungserklärung/ Informed Consent Form (ICF))
- Unterstützung bei der Verbreitung und Veröffentlichung von Forschungsergebnissen durch PatientInnen/ VertreterInnen der Öffentlichkeit (z.B. in Patientenverbänden, Medien, Registern, v.a. in laienverständlicher Sprache)

PatientInnen und VertreterInnen der Öffentlichkeit werden so zu [gleichberechtigten Partnern für Forschende](#).

PPI unterstützt mit der Beförderung einer Patienten-zentrierten Herangehensweise aber nicht nur in forschungsethischer Hinsicht, sondern über die Mitgestaltung relevanter und realitätsnaher Versuche auch in Bezug auf Machbarkeit (siehe Kapitel «Machbarkeitsanalyse»). Nachweislich führt PPI über eine erhöhte Akzeptanz seitens geeigneter Studienteilnehmender und deren Mobilisierung zu einer verbesserten Einschussrate/ Rekrutierungskapazität und folglich zu einer geringeren Abbruchrate von Studien.

Abb. 1: Möglichkeiten für «Patient and Public Involvement (PPI)» in Humanforschungsversuchen (SCTO, 2021)



Voraussetzung für öffentliche Förderung (SNF; SPHN)

Immer häufiger verlangen Förderinstitutionen, dass die Sichtweise von PatientInnen oder deren Vertretungen beziehungsweise die Öffentlichkeit im Verlauf eines Humanforschungsversuchs berücksichtigt wird.

Der Schweizerische Nationalfonds (SNF) bspw. fordert im Rahmen seines Programms «Investigator Initiated Clinical Trials (IICT)», bei dem sich Forschende um öffentliche finanzielle Mittel/ Fundings zur Umsetzung von Forschungsvorhaben bewerben können (siehe Kapitel «Finanzierung»), als Teil des Antragsdossiers einen umfassenden **PPI-Plan** über angedachte PPI-Massnahmen.

Auch das Swiss Personalized Health Network (SPHN) erwartet im Rahmen der Bewerbung zur Teilnahme an einem «Demonstrator Project» (zur Präsentation des Wertes von SPHN-Ressourcen und -Infrastruktur für datengetriebene Forschung in der Schweiz) Angaben zur Einbindung von PatientInnen- / ÖffentlichkeitsvertreterInnen in die angedachten Forschungsvorhaben.

PPI wird damit zunehmend zu einem **essentiellen und verpflichtenden Bestandteil** in der Humanforschung.

Referenzen

Schweizerischer Nationalfonds (SNF): *Investigator Initiated Clinical Trials (IICT)*,
<https://www.snf.ch/de/hyaJhBlfsm618fO/foerderung/programme/iict>, letzter Abruf: Januar 2024

Swiss Clinical Trial Organisation (SCTO) (2021): *Guide for researchers to address patient and public involvement (PPI) in clinical trials*,
file:///C:/Users/filcl/Downloads/SCTO%20PPI%20Guide%20Researchers_210713.pdf

Swiss Clinical Trial Organisation (SCTO) (2021): *Patient and Public Involvement (PPI) Fact sheet*,
file:///C:/Users/filcl/Downloads/PR_PUB_FactSheet_PPI_V1_210427_DE.pdf

Swiss Clinical Trial Organisation (SCTO): *Patienten- und Öffentlichkeitsbeteiligung*,
<https://www.scto.ch/de/patient-and-public-involvement.html>, letzter Abruf: Januar 2024

Swiss Personalized Health Network (SPHN) (2022): *Call for proposals: Demonstrator Projects*,
https://sphn.ch/wp-content/uploads/2022/05/Call_Demonstrator_NSB_final.pdf

Universitätsspital Zürich (USZ), Clinical Trials Center (CTC) Zürich: *Patientinnen und Patienten als Partner*,
<https://www.usz.ch/forschung/ppi/>, letzter Abruf: Oktober 2024

Versuchsanordnung

Lernziele

Kursteilnehmende ...

- wissen um die unterschiedliche Aussage-/ Beweiskraft in Abhängigkeit von der Art wissenschaftlicher Untersuchungen.
- kennen die wichtigsten Elemente der Methodik und des Designs, um für ein Forschungsvorhaben eine geeignete Versuchsanordnung auswählen zu können.
- können verschiedene Arten von Studien unterscheiden und wissen, für welche wissenschaftlichen Fragestellungen sie sich eignen.
- kennen die Begriffe «Bias» und «Confounder» und in welchem Zusammenhang sie mit den Begriffen «Randomisierung» und «Verblindung» stehen.
- wissen um die Bedeutsamkeit von Kontrollen und kennen verschiedene Arten von Kontrollen.
- können für angedachte Forschungsvorhaben geeignete Endpunkte festlegen.

Im Zusammenhang mit der Formulierung der wissenschaftlichen Fragestellung und der Hypothesen-Generierung für einen Forschungsversuch (siehe Kapitel «Forschungsfrage») muss in der Konzept-Phase auch eine konkrete Versuchsanordnung inkl. Design, Ablauf / Zeitrahmen, Art der Prüf-/ Messmethoden und der Anzahl involvierter Prüfzentren, entwickelt werden. Sie stellt die Basis für weitere vorbereitende Massnahmen/ Aktivitäten in der Planungs- und Setup-Phase dar.

Aussage-/ Beweiskraft wissenschaftlicher Untersuchungen – Evidenzklassen (Toklu, 2015)

Bei der Auswahl eines für die Forschungsfrage geeigneten [Versuchsdesigns](#) bzw. einer geeigneten [Methodik](#) spielt u.a. eine Rolle, zu welcher Art Forschung, also Grundlagen- versus translationale versus angewandte Forschung (siehe Kapitel «Forschung & Entwicklung») der angedachte Versuch zählt und welches übergeordnete Interesse/ Ziel, also Veröffentlichung/ Publikation versus Pilotstudie versus Zulassung / Konformitätsbewertung (siehe Kapitel «Forschungsfrage»), der Versuch verfolgt.

Diese Faktoren beeinflussen letztlich, welches Mass an [Aussage-/ Beweiskraft](#) bzw. welchen [Grad](#) an [wissenschaftlicher Evidenz](#) der Versuch erbringen muss. Die Stärke der Aussage-/ Beweiskraft hängt entscheidend von der Versuchsanordnung bzw. den Elementen des Forschungsdesigns/ der genutzten Methodik (s.u.) ab.

Die evidenzbasierte Medizin behilft sich bei der Einschätzung und Beschreibung der Aussage-/ Beweiskraft eines Designs / einer Methodik hierarchisch strukturierter [Evidenzklassen](#) (siehe Abb. 1). Diese Klassen spiegeln die methodische Güte wissenschaftlicher Arbeiten/ Untersuchungen wider.

Laboratory Research/ Animal Studies (Grundlagenforschung)

- im Labor mit [Zellen](#), [Gewebe](#), [Organsystem](#) oder auch [Tierstudien](#) (siehe Kapitel «Forschung und Entwicklung»)
- fällt noch in den Bereich der [prä-klinische Forschung](#)
- Ergebnisse aus dieser Entwicklungsphase sind noch nicht einfach auf den Menschen oder die Humanforschung übertragbar
- oftmals wegweisend in renommierten Peer-reviewed-Journalen publiziert
- müssen aber i.d.R. erst in Phase I- oder Pilotstudien auf Ihre Bedeutsamkeit für die translationale und angewandte Forschung hin untersucht werden

Expertenberichte

- entsprechen der Ansicht/ Meinung einzelner Fachexperten / dem Konsens von Expertenkreisen
- beschränken sich entweder auf **Einschätzungen** oder **Erfahrungen** einzelner oder weniger Meinungsträger
- basieren i.d.R. nicht auf Ergebnissen umfassender Forschungsversuche
- haben in Ihrer Aussagekraft weniger Gewicht

Fallstudien/ Fallreportagen

- entsprechen i.d.R. **Berichten**, die **Beobachtungen** oder **Erfahrungen** über die Behandlung eines einzelnen oder weniger PatientInnen mit gleichem Krankheitsbild beschreiben
- z.B. im Rahmen **individueller Heilversuche**
- es werden keine allgemeinen, auf eine grössere Zielgruppe übertragbare Erkenntnisse generiert
- Ergebnisse haben Bedeutung als Signalgeber zu einem bis dato unbekannten, aber potentiell existierenden Effekt, der ggf. weiter untersucht/ verfolgt werden sollte/ muss

Korrelationsstudien

- gehören zur Gruppe der **epidemiologischen Beobachtungsstudien/ observational studies** (s.u.)
- entsprechen bereits Untersuchungen in grösseren Stichproben (höhere Fallzahl Versuchsteilnehmende) und in stärker kontrolliertem Setting
- z.B. **Fall-Kontroll-Studie**
- mittels retrospektiver/ rückblickender Datenerhebung kann man i.d.R. aber nicht zwingend auf eine klare Ursache-Wirkungs-Beziehung schliessen

Kohortenstudien

- gehören zur Gruppe der **epidemiologischen Beobachtungsstudien/ observational studies** (s.u.)
- Art **Paneluntersuchung**, bei der an Zugehörigen einer im Hinblick auf mindestens ein Kriterium gleichen Gruppe/ Kohorte (z.B. Alter) mehrfache Erhebung derselben Variablen zu verschiedenen Zeitpunkten vorgenommen werden
- auch hier schon grössere Stichprobe, aber nicht kontrolliert
- oftmals gibt es **Störgrössen/ confounder** (s.u.), die die Ergebnisse beeinträchtigen können
- weniger aussagekräftig als in der Pyramide hierarchisch höher platzierte Versuchsansätze

Randomisiert-kontrollierte klinische Studien/ Randomized Controlled Trial (RCT)

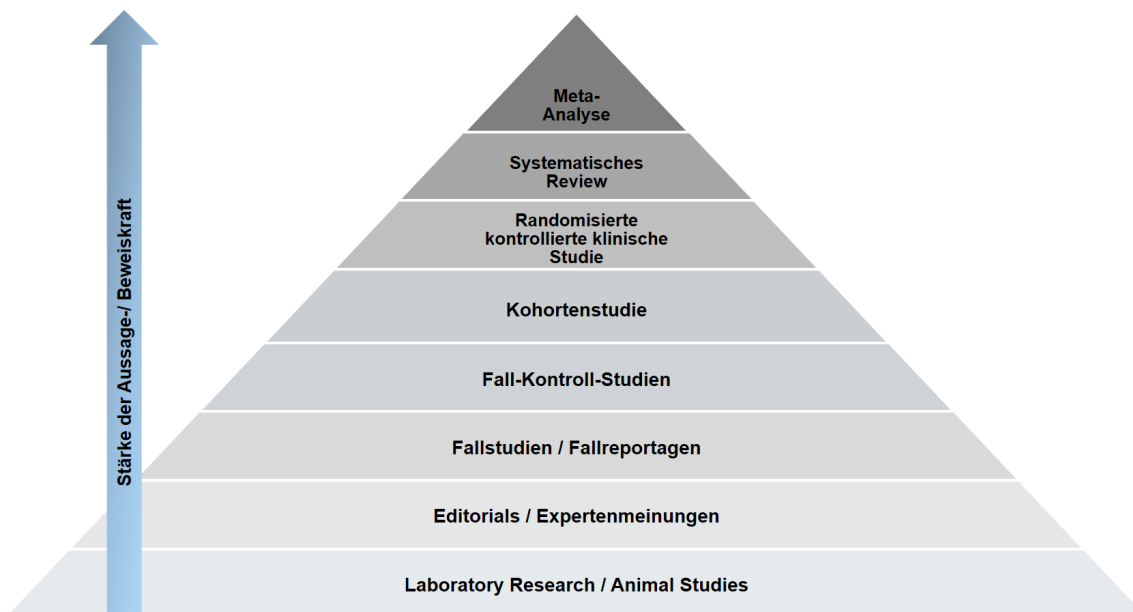
- klassisches Beispiel einer **Interventionsstudie** (s.u.), auch Pilot-Studien
- **kontrolliertes Setting** - Intervention (Medikament, Medizinprodukt, Therapieverfahren) wird im Vergleich zu einer anderen Situation, bspw. «keine Behandlung» oder «andere Intervention (z.B. Goldstandard/ standard of care) oder «Placebo» getestet
- **Zuteilung** in die Behandlungsgruppen **zufällig/ randomisiert**
- verschiedene Konzepte werden verfolgt, um systematische Fehler (Bias) zu vermeiden

Systematische Reviews / Meta-Analysen

- stehen an oberster Stelle der Evidenz-Klassen-Pyramide (siehe Abb. 1)
- entsprechen einem statistischen Verfahren, um **Ergebnisse verschiedener Studien** mit derselben Fragestellung und dem gleichen methodischen Ansatz quantitativ **zusammenzufassen** und zu **bewerten**
- man ermittelt Durchschnitt der Ergebnisse dieser Studien und erhält, unter anderem bedingt durch die insgesamt höhere Anzahl an Studienteilnehmenden, eine höhere statistische Aussagekraft.
- Beweiskraft hängt von der Art der Studien, die zusammengeführt werden ab: systematische Reviews / Meta-Analysen von Fallkontroll-Studien oder Kohortenstudien haben niedrigere Aussagekraft als systematische Reviews / Meta-Analysen von RCTs

- qualitativ hochwertige Meta-Analysen werden z.B. von der Cochrane Collaboration veröffentlicht

Abb. 1: Arten wissenschaftlicher Untersuchungen / Evidenz-Klassen und Ausmass der Beweiskraft



Elemente der Methodik / des Designs (ICH-E8(R1), ICH-E10, ICH-E17; ISO 14155:2020; ISO 20916:2019, KlinV Art. 4-4a; KlinV-Mep Art. 3; HFV Art. 2; Deutsches Ärzteblatt 2009, 2011; Huang et al.)

Man unterscheidet verschiedene Elemente des Designs/ der Methodik, wie:

- Art der Versuchspersonenpopulation
- Art der Intervention / Behandlung / Beobachtung
- Art der Vergleichs-Intervention/ Kontrolle
- Art der Endpunkte/ des Outcomes

Versuchspersonenpopulation

Die Versuchspersonenpopulation entspricht dem **P** im **PICO-Modell** (siehe Kapitel «Forschungsfrage»). Ihre Festlegung erfolgt in Abhängigkeit von der **Studienphase** (siehe Kapitel «Forschung und Entwicklung»).

Über die Definition konkreter **Ein- und Ausschlusskriterien**, z.B. diagnostizierte Krankheit, Ausmass der Krankheit, Ethnie, Altersspanne, Geschlecht, Vorliegen von Begleiterkrankungen/ Komorbiditäten, ggf. Compliance für Schwangerschaftsverhütung, wird die **Zusammensetzung** der Versuchsteilnehmendengruppe (heterogen oder homogen) bestimmt.

Um in eine Versuchspersonenpopulation **vulnerable Personen**, z.B. Kinder, Schwangere, urteilsunfähige Erwachsene, einschliessen zu können, bedarf es i.d.R. einer **guten Begründung/ Rechtfertigung** im Forschungsantrag an die Ethikkommission (siehe Subsidiaritätsprinzip in Kapitel «Forschungsethik und Richtlinien für die Humanforschung»), wie z.B.:

- Krankheit tritt nur im Kindesalter oder während der Schwangerschaft auf
- Indikationserweiterung eines bereits für Erwachsene zugelassenen Heilmittels auf pädiatrische Personengruppen oder Schwangere
- neue Intervention oder Untersuchung bezieht sich auf Behandlung geriatrischer Krankheitsbilder, wie Alzheimer, die ggf. oder zwangsläufig auch urteilsunfähige Personen betrifft
- Heilmittel/ Präparat wirkt erwiesenermassen nicht fruchtschädigend

Die Festlegung der Versuchspersonenpopulation beeinflusst u.a. die Anzahl notwendiger Studienteilnehmender (**Stichprobengrösse/ Fallzahl**) und forciert daher auch ohne genaue statistische Planung die Abschätzung der potentiellen Rekrutierungskapazität für den Versuch. Davon hängt also oftmals ab, ob eine Studie **monozentrisch** (nur an einem Prüfzentrum/ study site) oder **multizentrisch** (an mehreren Prüfzentren/ study sites) aufgelegt werden muss.

Auch eine potentielle Kontrollgruppe gesunder Probanden gehört mit zur Versuchspersonenpopulation und muss geplant werden. Sie muss in bestimmten Kriterien (z.B. Ethnie, Alter, Geschlecht) der Fall- / Interventionsgruppe ähnlich sein, wird also auch durch geeignete Ein- und Ausschlusskriterien definiert.

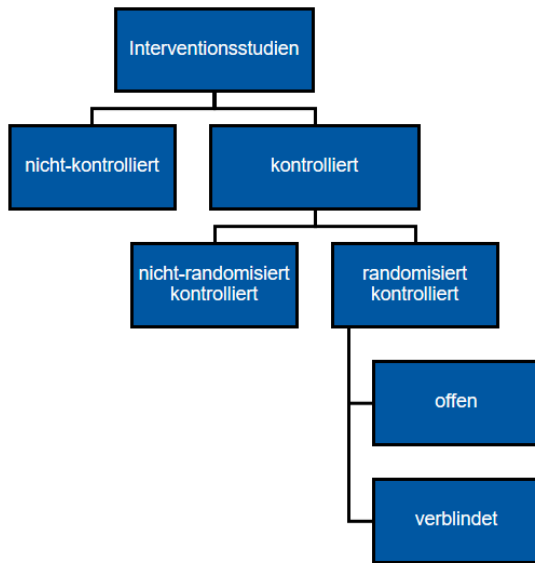
Intervention / Beobachtung

Die wissenschaftliche Fragestellung bzw. das, was in einer Studie untersucht werden soll, also z.B. eine Intervention am Menschen, eine Datenerhebung an Menschen oder die Verwendung von bereits bestehenden Daten oder biologischem Material von Menschen (Beobachtung von Exposition, Risikofaktoren, etc.), entspricht dem I im **PICO-Modell** (siehe Kapitel «Forschungsfrage») und assoziiert stark mit der gewählten **Studienart** (s.o. Evidenzklassen). Im Hinblick auf Studienarten unterscheidet man zwischen Interventionsstudien und Beobachtungsstudien.

Interventionsstudien

- entsprechen mit Blick auf das Humanforschungsgesetz (HFG) oftmals **klinischen Versuchen** (siehe Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz»), d.h. es wird eine **Intervention**, z.B. ein Arzneimittel, ein Transplantatprodukt, ein Medizinprodukt, ein neues Transplantations- oder auch neues Therapieverfahren, am Menschen **untersucht**
 - auch Beobachtungsstudien (s.u.) können Interventionen/ invasive Verfahren, wie z.B. die Entnahme biologischen Materials mit dem Ziel der Analyse und Datengenerierung, enthalten, wobei die Intervention (z.B. Blutabnahme) als auch die Analyse (z.B. Laboranalyse bestimmter Blutwerte) gemäss etablierter Methoden erfolgt und daher nicht im Zentrum des Forschungsinteresses steht
- prospektiv geplant
- es steht i.d.R. die **Wirksamkeit/ der Effekt** und / oder die **Sicherheit/ Unbedenklichkeit** der zu untersuchenden Intervention im Fokus des Versuches
- die meisten Interventionsstudien werden **kontrolliert/ vergleichend** durchgeführt, d.h. es werden dabei mindestens 2 oder auch mehr Personengruppen unterschiedlich behandelt / betrachtet (= Behandlungsarme)
- Arten:
 - nicht-kontrolliert versus kontrolliert (s.u.)
 - offen versus verblindet (s.u.)

Abb. 2: Arten an Interventionsstudien

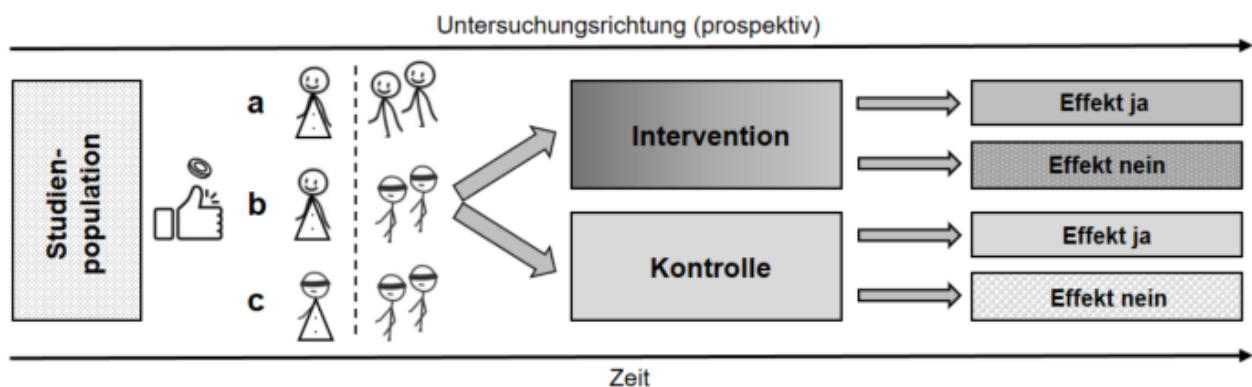


➤ Probleme/ Herausforderungen in Interventionsstudien:

- **gerichtete/ nicht-randomisierte Zuteilung** der Versuchsteilnehmenden in die Behandlungsarme in Abhängigkeit bestimmter personengebundener Eigenschaften (z.B. Risikofaktoren, Komorbiditäten, genetische Variabilität) → führt zu ungleicher Ausgangssituation zwischen den Gruppen (= **«systematischer Fehler»** / **«Allokations-/ Selektionsbias»**)
 - Lösung = **«Randomisierung»** → Studienteilnehmende werden den Behandlungsarmen nach dem Zufallsprinzip, z.B. via Computeralgorithmen, zugeteilt
 - randomisiert-kontrollierte Studie/ RCT (s.o.) = Goldstandard der kontrollierten Interventionsstudie
 - durch Randomisierung wird Ähnlichkeit/ Vergleichbarkeit/ Homogenität der Behandlungsarme zu Anfang/ ab Baseline der Studie erreicht (= Strukturgleichheit) → potentiell ermittelte Effekte der Intervention/ Unterschiede der Ziel-/Prüfgrösse zwischen den Gruppen können so tatsächlich auf Behandlung zurückgeführt werden
 - um ausgeglichenes Zahlenverhältnis zwischen Behandlungsarmen zu erzielen → Blockrandomisierung, also z.B. eine 1:1-Zuteilung stratifiziert hinsichtlich eines bestimmten Prognose-/ Risikofaktors (z.B. dem Alter) randomisieren (aus ethischen Gründen ggf. auch bewusst in ungleichmässigem Verhältnis von z.B. 1:2 oder 1:3 randomisieren, um weniger Patienten mit einem Placebo oder einer Schein-Intervention (s.u.) als mit der aktiven Therapie zu behandeln)
 - Randomisierung wird heutzutage i.d.R. mittels elektronischer Systeme, wie **Interactive Voice / Web Response Systems (IVRS / IWRS)** → gewährleisten zentrale Randomisierung, auch in multizentrisch internationalen Studien
- **unterschiedliche Versuchsdurchführung** aufgrund der Kenntnis der Zuteilung/ Allocation seitens der verschiedenen Akteure, z.B. unbeabsichtigt unterschiedlicher Umgang seitens Prüfperson / Prüfteam mit den Teilnehmenden der verschiedenen Behandlungsarme, wie instinktiv mehr Zuwendung für diejenigen, die das neue Prüfprodukt erhalten, oder Compliance-Unterschiede der Studienteilnehmenden (**«Performance-Bias»**) → Unterschiede im Outcome des Versuchs nicht mehr zwingend nur auf Effekte der Behandlung/ Intervention zurückzuführen
 - Lösung = **«Verblindung/ allocation concealment»** der Akteure → keine Kenntnis über Zuteilung/ Allocation zu den Behandlungsarmen
 - **1-fach verblindete RCT** → nur Versuchsteilnehmende haben keine Kenntnis

- **doppelt verblindete RCT** → Versuchsteilnehmende und Prüfperson mit Prüfteam haben keine Kenntnis
 - notwendige Entblindung durch Prüfperson/ Principal Investigator (PI) (z.B. bei Überdosierung, einer vermuteten unbekannten Nebenwirkung) ebenfalls über **Interactive Voice / Web Response Systems (IVRS / IWRS)** → gleichzeitige Information des Sponsors über die Massnahme
- ggf. **3-fach verblindete RCT** – weitere Akteure, z.B. DatenmanagerIn, StatistikerIn, haben keine Kenntnis
- **CAVE:** Verblindung des Sponsors/ Sponsor-Vertretern (Ausnahme: Monitor/ Clinical Research Associate (CRA), siehe Kapitel «Monitoring») muss immer gewährleistet sein, d.h. ihnen sollte auch nicht bekannt werden, welches/r Teilnehmenden-Pseudonym/ -Code aus dem Prozess der Verschlüsselung mit welchem Behandlungsregiment korreliert (siehe Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz», «Datenschutz & Datensicherheit»)
- **weitere Fehlerformen** in Interventionsstudien, z.B. Attrition-Bias (Nichteinhalten des Studienprotokolls/ fehlende Compliance oder selektiver Drop-out von Versuchsteilnehmenden, Detektions-/ Observer-Bias (beobachterabhängige Endpunkt-Interpretation, z.B. bei Vorliegen eines für den Beobachter/ observer besonders interessanten Risikofaktors) oder Publikations-Bias (selektives Publizieren von ausschliesslich positiven Resultaten) (siehe Tab. 1)
 - Lösung = «Vermeidung» der Fehler durch verschiedene methodische/ designtechnische Massnahmen, wie Aufklärung der Versuchsteilnehmenden, 3-fache Verblindung (inkl. Verblindung des Datenanalysten/ observers), Registrierung klinischer Studien inkl. Eintragung der Studienergebnisse (siehe Tab. 1).

Abb. 3: Randomisiert-kontrollierte Studie/ randomised controlled trial (RCT) offen (a), einfach-blind (b), doppel-blind (c)



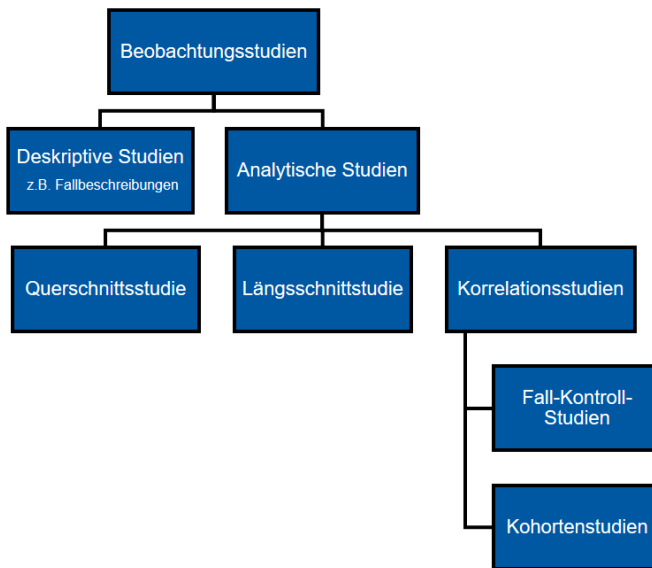
Tab. 1: Fehlerarten in Interventionsstudien und methodische/ designtechnische Massnahmen der Vermeidung

Art	Kriterien	Vermeidung
Selektions-Bias	▪ ungleiche Aufteilung in die Untersuchungsgruppen	▪ Randomisierung
Performance-Bias	▪ unterschiedliche Rahmenbedingungen, ungleiche Behandlung oder Betreuung der Gruppen	▪ Verblindung
Attrition-Bias	▪ Nichteinhalten des Protokolls (Studienabbrecher)	▪ Aufklärung
Detektions-Bias	▪ unterschiedliche Interpretation der Daten in Abhängigkeit von Ansicht	▪ verblindete Datenauswertung
Publikations-Bias	▪ bevorzugte Publikation von Versuchen mit positivem Resultat	▪ Registrierung klinischer Studien mit Outcome-Beschreibung

Beobachtungsstudien

- es werden Eigenschaften und / oder Verhalten (Risikofaktoren) von Teilnehmenden registriert oder gesundheitlich bedeutende Ereignisse (Expositionen) betrachtet
- vielfach epidemiologische Studien
- entsprechen mit Blick auf das HFG i.d.R. [nicht-klinischen Versuchen](#) nach Humanforschungsverordnung (HFV) (siehe Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz»), d.h. prospektiven Versuchen mit Massnahmen (etablierten Methoden/ Interventionen) zur Entnahme biologischen Materials / zur Erhebung gesundheitsbezogener Personendaten oder retrospektive Versuche mit bereits existierenden Daten / entnommenem Material im Rahmen der Weiterverwendungsforschung
- Aussage-/ Beweiskraft (s.o.) im Vergleich zu RCTs gering (s.o.)
 - es gibt Limitationen für RCT und gute Gründe für Beobachtungsstudien: bspw. prospektiv geplante RCTs zur Untersuchung der Auswirkung schädlicher Expositionsfaktoren, wie Tabakkonsum, Strahlenexposition, fetthaltige Diät wären allein aus ethischen Gründen unzulässig

Abb. 4: Arten an Beobachtungsstudien

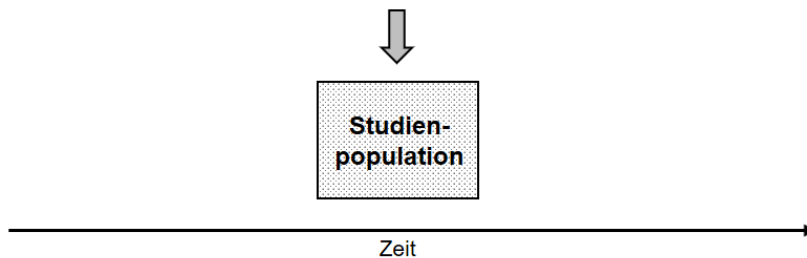


➤ Arten:

- **deskriptive Studien**, z.B. Fallbeschreibungen (s.o.)
 - mehrheitlich zur Darstellung von Häufigkeit (Inzidenz, Prävalenz) und Verteilung von Erkrankungen in einer Population
- **epidemiologisch-analytische Studien**, z.B. Querschnittstudien, Längsschnittstudien oder Korrelationsstudien
 - **Querschnittsstudie/ Prävalenzstudie** → Untersuchung, z.B. Befragung oder Messung, an einer Versuchspersonenpopulation/ Stichprobe nur einmalig zu einem fixen Untersuchungszeitpunkt (z.B. Erhebung eines / mehrerer Parameter/ s zu definiertem Zeitpunkt in Abhängigkeit vom Alter)
 - **Längsschnittstudie** → Untersuchung mehrmals wiederholt innerhalb eines definierten Zeitraums → vergleichende Aussage zu Änderungen der Parameter über die Zeit, Stichprobe verschieden = Trendstudie (z.B. Ausmass des Tabakkonsums in verschiedenen Generationen), Stichprobe gleich = Panelstudie (z.B. Körpergrösse von Kindern zu unterschiedlichen Zeitpunkten bzw. in Abhängigkeit von ihrem Alter oder Zeitpunkt nach der Geburt → Erstellung von Wachstumskurven/ Grössenperzentilen)
 - **Korrelationsstudien**, z.B. Kohortenstudien/ Follow-up-Studien und Fall-Kontroll-Studien
 - **Kohortenstudie** → beinhaltet Kriterien einer Längsschnittstudie, Betrachtung von i.d.R. 2 verschiedenen Personengruppen einer Versuchspersonenpopulation über die Zeit → eine Gruppe ggü. Reiz / Risikofaktor (z.B. Raucher/ Zigarettenrauch, Bauarbeiter/ Asbest) exponiert, andere Gruppe nicht exponiert (z.B. Nichtraucher, Allgemeinbevölkerung) → prospektive Ermittlung, ob und wie häufig (= Indzidenz) es bestimmten Outcome (bspw. Auftreten von Lungenkrebs oder Asbestose) in den Gruppen gibt
 - **Fall-Kontroll-Studien** → retrospektive Betrachtung von i.d.R. 2 verschiedenen Personengruppen einer Versuchspersonenpopulation → eine Gruppe (Fälle) hat bestimmten Outcome (z.B. Auftreten von Lungenkrebs), andere Gruppe (Kontrollen) ist gesund → retrospektive Ermittlung, ob und ggf. wie häufig und intensiv Teilnehmende der Fallgruppe ggü. einem bestimmten Reiz / Risikofaktor (z.B. inhalierte Schadstoffe, wie Zigarettenrauch oder Asbest) im Vergleich zu Personen der Kontrollgruppe exponiert waren

Abb. 5: Epidemiologisch-analytische Studien – Querschnittstudie (a), Längsschnittstudie/ Panel-Studie (b)

a



b

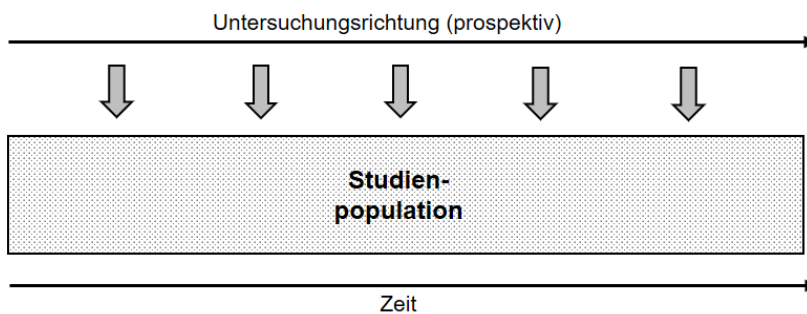
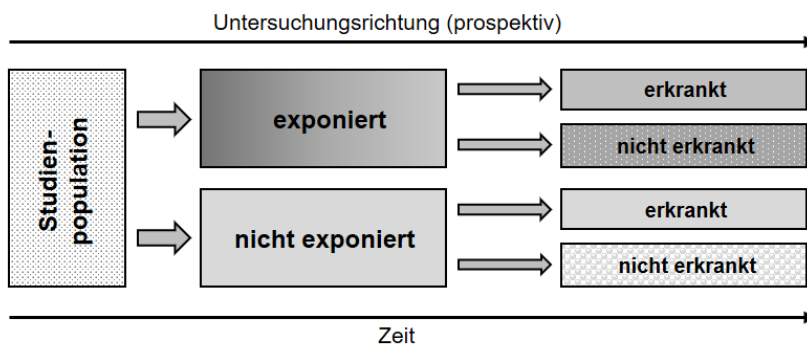
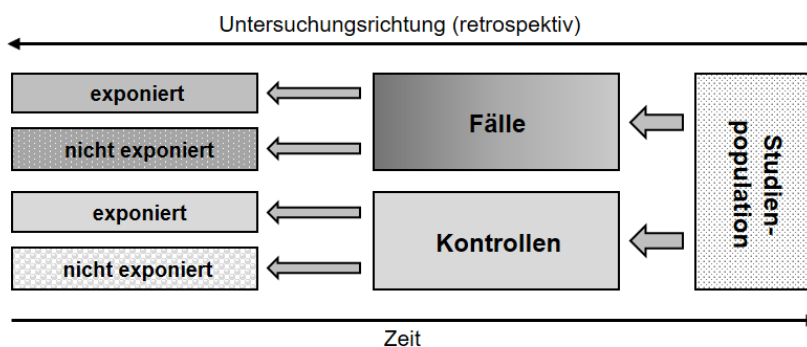


Abb. 6: Epidemiologisch-analytische Studien – Kohortenstudie (a), Fall-Kontroll-Studie (b)

a



b



➤ Probleme/ Herausforderungen in Beobachtungsstudien

- **Vorliegen von Drittvariablen (= «Störfaktoren/ Confounder»)**, die mit Exposition (Reiz/ Risikofaktor) und dem betrachteten Outcome (Auftreten einer Krankheit) in Beziehung stehen und Scheinkorrelation erzeugen (typische Störgrößen: zwischenzeitliche Ereignisse, Reifungsprozesse, Effekte auf Seiten der Studienteilnehmenden, z.B. verändertes Verhalten aufgrund bekannter genetischer Prädisposition, Änderungen beim Untersuchungsverfahren / an Messinstrumenten)
 - Lösungen = **Minimierung durch Randomisierung** (s.o., Störfaktoren verteilen sich dann zufällig und gleichmässig über eine grosse Versuchspersonenpopulation), **Elimination der Drittvariable** (wenn Drittvariable bekannt und Elimination der Drittvariable durch Definition als Ausschlusskriterium möglich ist), **Restriktion der Drittvariablen** (durch Definition enger Einschlusskriterien wird Versuchspersonenpopulation homogener), **Konstanthaltung der Drittvariable** (z.B. Messungen immer an gleichen Messinstrumenten / im gleichen Untersuchungs-Setting, etc.), **Matching** (z.B. wenn das Alter der Störfaktor ist, dann für jeden Einschluss in Fallgruppe gleichaltrigen Einschluss in Kontrollgruppe), **Adjustierung** (v.a. bei retrospektiven Betrachtungen → Stratifizierung nach potentiellen Störfaktoren, z.B. Alter oder Geschlecht, Störgrösse wird rausgerechnet)
- **weitere Probleme in Beobachtungsstudien:** Observer-/ Detektions-Bias (s.o.) und Recall-Bias (v.a. bei retrospektiven Betrachtungen, wenn Studienteilnehmende / Probanden sich bei Befragungen nicht mehr korrekt an Begebenheiten/ Reizeinflüsse erinnern können oder denen im Laufe der Zeit eine andere Bedeutung beimessen)
 - weitere Lösungen für Detektions-Bias = **Training** der Prüfperson/ des observers (Bewusstmachung, Schulung von Prozessen), **Triangulation**, z.B. mehr als 1 Datenanalysten/ StatistikerIn/ observer oder Datenerhebung mittels mehrerer verschiedener Methoden, **Standardisierung** von Prozessen, z.B. der Datenerhebung oder der Analyse

Für die Entscheidung, welcher Studientyp zur Klärung der Fragestellung verwendet wird, spielen auch Fragen der Infrastruktur an den Prüfzentren, wie Verfügbarkeit verschiedener Messtechniken in Diagnostik, Breite des angebotenen Behandlungsspektrums in Therapie, Existenz von Biobanken, Registern oder Data Warehouses eine Rolle.

Kontrollen/ controls / Vergleichs-Interventionen

Bei den kontrollierten Interventionsstudien unterscheidet man verschiedene **Arten an Kontrollen** (= **C** im **PICO-Modell**) (siehe Kapitel «Forschungsfrage»), die aufgrund ihrer Natur den Einsatz bestimmter methodischer Elemente, wie Randomisierung oder Verblindung, erlauben oder verunmöglichen:

- Nicht-Behandlung (der Behandlungsarm der Kontrollgruppe erfährt keine Behandlung)
- Alternativ-Behandlung (der Behandlungsarm der Kontrollgruppe erhält eine alternative Behandlung, z.B. ein Vergleichsprodukt, ein Placebo oder eine andere Dosierung des zu testenden Präparates)
- äussere oder historische Kontrolle

Nichtbehandlung

- Nichtbehandlung erkrankter Personengruppe zu Kontrollzwecken, z.B. nur Verlaufsbeobachtung
 - Vorteile:
 - **absolute/r Wirkung/ Behandlungseffekt** (ggf. bestimmte Nebenwirkungen) des zu untersuchenden Prüfproduktes ermittelt
 - es braucht i.d.R. kleinere Fallzahlen/ Stichprobengrößen
 - Randomisierung möglich
 - Nachteile:
 - potentielle/r unspezifische/r Wirkung/ Behandlungseffekt mit ermittelt (s.u. Alternativbehandlung)
 - = **ethisch bedenklich** (siehe Syphilis-Studie Kapitel «Entwicklung von Forschungsethik und GCP», s.u. Placebo-Kontrolle)

- nur im Falle vollständig aus-therapierter Patienten möglich (z.B. onkologische Studien) oder bei Krankheiten, für die es bis dato keinen Behandlungsansatz gibt (z.B. seltene Erkrankungen/ orphan diseases)
- Verblindung von Prüfperson/ -team und / oder Studienteilnehmenden nicht möglich (evtl. Verblindung von DatenmanagerInnen / StatistikerInnen, die Daten analysieren/ auswerten, möglich)

Alternativbehandlung

- Vergleich gegen **Placebo** (ein dem zu testenden Wirkpräparat gleich erscheinendes Prüfprodukt ohne Wirkstoff (= **Scheinpräparat**)) oder **«Sham-Intervention/ Als-ob-Eingriff»** (= Placebo-Korrelat) bei Medizinprodukteprüfungen / Test neuer Behandlungsverfahren (z.B. neues Operationsverfahren)
 - Vorteile:
 - **spezifische/r Wirkung/ Behandlungseffekt** (ggf. bestimmte Nebenwirkungen) des zu untersuchenden Prüfproduktes ermittelt
 - es braucht i.d.R. **kleinere Fallzahlen/ Stichprobengrössen**
 - Nachteile:
 - **= unethisch**, wenn für entsprechende Krankheit bereits Behandlungsregime oder Standardverfahren existieren
 - Deklaration von Helsinki (Art. 33): neue Intervention jeweils gegenüber Standardtherapie/ gegenwärtig am besten getesteten Intervention zu prüfen
 - HFG (Art. 13): Placebo- oder Nichtbehandlungs-Kontrolle nur, wenn keine Vergleichs-Therapie verfügbar ODER aus wissenschaftlich-methodischen Gründen zwingen nötig, um genaue Wirksamkeit / Unbedenklichkeit der neuen Intervention nachzuweisen UND ausserdem kein zusätzliches Risiko für Versuchsteilnehmende zu erwarten ist
 - Übertragbarkeit der Ergebnisse auf reelle Situation nicht gegeben, da es für Grossteil an Erkrankungen bereits andere Behandlungsansätze gibt, den die Patienten im Normalfall auch erhalten würden
- Vergleich gegen ein **anderes Behandlungsregime** (z.B. **anderen aktiven Comparator** (bereits etabliertes Heilmittel) / z.B. **anderes Behandlungsverfahren** (Standardtherapie nach Therapie-Leitlinien))
 - Vorteile:
 - erlaubt Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit mehrerer aktiver Behandlungsregime zur gleichen Zeit, z.B.:
 - **Superiority-Studie** (Überlegenheitstest) → neue/ zu testende Intervention muss besser wirken als die im Vergleich betrachtete gängige Standard-Intervention
 - **Non-Inferiority-Studie** (Nichtunterlegenheitstest) → neue/ zu testende Intervention darf nicht viel schlechter wirken als die im Vergleich betrachtete Intervention (neue Intervention hat andere Vorteile, z.B. bzgl. Verabreichung/ Handhabung/ Applikation, Nebenwirkungsspektrum, Kosten)
 - **Äquivalenzstudie** (Gleichheitstest) → neue/ zu testende Intervention ist einer anderen im Vergleich betrachteten Intervention ähnlich oder gleich (muss annähernd gleich grosse Wirkung wie diese zeigen), z.B. Bioäquivalenz-Studien beim Test von kostengünstigeren Generika via Nachahmung teurerer Originalpräparate durch einen anderen Hersteller nach Ablauf des Patentschutzes
 - Nachteile
 - es wird **keine absolute Wirksamkeit** oder **Unbedenklichkeit** ermittelt
 - ermittelte Vergleichbarkeit der Ergebnisse neuer Präparate / Therapieverfahren mit denen alternativer Regime beweist nicht deren Wirksamkeit → ggf. wirkt alternatives Präparat/ Standardverfahren nur schlecht oder kaum, dann wirkt bei vergleichbarem Ergebnis auch das neue Präparat / Therapieverfahren nur gleich schlecht oder kaum

Äussere / historische Kontrolle

- Vergleich einer Intervention mit **Kontrollgruppe ausserhalb der Studie**, z.B. durch retrospektive Betrachtung einer früher behandelten Patientengruppe, welche Auswahlkriterien der Studienpopulation erfüllt, oder Vergleich zu Mittelwerten der Allgemeinbevölkerung in epidemiologischen Studien
- Kontrollgruppe hat also nicht am betrachteten Versuch teilgenommen (entstammt anderem, zeitgleich oder früher vollzogenem, ähnlichen Versuch mit ähnlichen Ein- / Ausschlusskriterien und ähnlichen Behandlungsbedingungen, z.B. Prä-Post-/ Vorher-Nachher-Vergleich)
- Anwendung v.a. in **epidemiologischen/ Beobachtungsstudien** oder **vergleichenden Reviews / Meta-Analysen**
 - Vorteile:
 - Reduktion von Risiken und Belastungen für Versuchsteilnehmende, v.a., wenn die Kontrolle eine Nichtbehandlung oder Placebo-Kontrolle ist
 - Nachteile:
 - ggf. geringere Anzahl von passenden Kontrollen
 - keine vollständige Vergleichbarkeit zwischen früherer und aktueller Studie (keine 100%ige Übereinstimmung von Einschluss- / Ausschlusskriterien, keine 100%ig gleichen Wirksamkeits- und Sicherheits-Endpunkte)

Im Hinblick auf die Anordnung der Behandlungsarme bzw. die Art der Betrachtung der verschiedenen Behandlungsgruppen über die Zeit unterscheidet man bei kontrollierten Studien verschiedene Designs:

- Parallelgruppen-Design
- Prä-Post-Design
- Cross-over-Design
- Adaptives Design

Parallelgruppen-Design

- jeder Vertreter der Versuchspersonenpopulation wird **einem Behandlungsarm** (gezielt oder randomisiert) zugeteilt
- Behandlungsarme (Interventionsgruppe und Kontrollgruppe(n)) setzen sich aus verschiedenen Studienteilnehmenden zusammen und werden zeitgleich (parallel) betrachtet (= **inter-individueller Vergleich**)
- Grössenverhältnis der beiden Gruppen 1:1 (gleiche Anzahl Personen in Interventions- und Kontrollgruppe(n)) oder auch 2:1, 3:1, etc. (doppelte, 3-fache, ... Anzahl Personen in Interventions- als in Kontrollgruppe(n))

Prä-Post-/ Vorher-Nachher-Design

- klassisch: vergleicht für 1 Gruppe an Versuchsteilnehmenden (z.B. Patienten mit einer bestimmten Krankheit) die Situation **VOR Anwendung** einer bestimmten Intervention/ Behandlungsform mit Situation **NACH Anwendung** der Intervention/ Behandlungsform
- in allen Behandlungsarmen/ -gruppen dienen die Versuchspersonen als ihre eigene Kontrolle (= **intra-individueller Vergleich**), ähnlich wie bei Cross-over-Design (s.u.)
- Daten/ Angaben zur Situation vor der Betrachtung einer Intervention/ Behandlungsform müssen als «äussere / historische Kontrolle» (s.o.) angesehen werden

Cross-over-Design

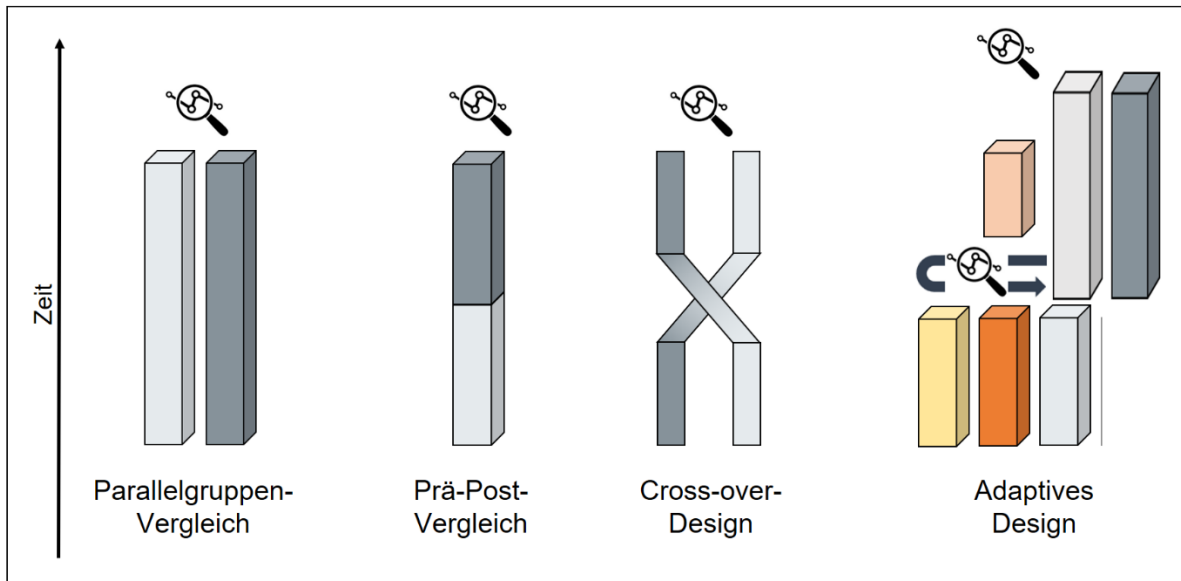
- besondere Form des Prä-Post-Vergleiches (s.o.).
- jedem Vertreter der Versuchspersonenpopulation werden **alle zu vergleichenden Behandlungsregime** (gezielt oder randomisiert) zugeteilt → jede Versuchsperson erhält mindestens 2 (oder mehrere) Behandlungen → in **verschiedenen Sequenzen**
- jede Behandlungsart in jeder Beobachtungsperiode/ Therapiephase gleich oft berücksichtigt (= intraindividueller Vergleich)
- Reihenfolge der Behandlungsregime oftmals randomisiert

- bei Arzneimittelstudien i.d.R. für alle Gruppen «Washout-Phase» zwischen den Beobachtungsperioden/ Therapiephasen, damit sich Wirkungen oder Nebenwirkungen verschiedener Präparate nicht überlagern
 - primär für Untersuchung kurzzeitig wirksamer Interventionen (z.B. Arzneimittel mit kurzer Halbwertszeit)
 - ungeeignet bei chronisch progrediente Erkrankungen oder Behandlungen, die auf Heilung / Lebensverlängerung abzielen
- Vorteil: geringere Fallzahl/ Stichprobengrösse
- Nachteil: nicht für alle Arten von Interventionen geeignet (z.B. Arzneimittel mit langer Halbwertszeit) (s.o.)

Adaptives Design

- bietet Möglichkeit von **Modifikationen/ flexiblem Vorgehen** während des Studienverlaufs (im traditionellen Studiendesign nicht angedacht)
 - mögliche Modifikationen: Auslassen von Behandlungsarmen, Hinzufügen neuer/ zusätzlicher Untergruppen, Adaptation der Anzahl Studienteilnehmender (Neuschätzung der Fallzahl/ Stichprobengrösse, Erhöhung der Teilnehmendenzahl im erfolgversprechenderen Behandlungsarm), Stratifizierung (Korrektur von Verzerrungen oder statistischen Fehlern), Anpassung der Beobachtungsdauer (Abbruchkriterien in Abhängigkeit von früher erkannten Effekten oder Nebenwirkungen)
- Vorteile:
 - erlaubt **Reaktion/ Anpassung auf** in Echtzeit/ während der Studie **gewonnene Erkenntnisse**, um Studie in optimierter Weise fortzuführen
 - kommt der Herausforderung des traditionellen Studiendesigns, zum Zeitpunkt der Studienplanung alle möglichen Reaktionen/ Folgen einer Intervention mutmassen/ vorwegnehmen zu müssen, entgegen
 - verkürzt mitunter Entwicklungsprozess (unwirksame Behandlungen früher identifiziert / eingesetzte Ressourcen effizienter genutzt)
- Nachteile:
 - **komplexes Design** (Konzept muss von Anfang mit aufeinander aufbauenden Teilstudien inkl. Interims-Analysen detailliert vorausgeplant, im Studienprotokoll beschrieben und von Ethikkommission bewilligt werden)
 - Risiko für operative oder statistische Verzerrungen und logistische Probleme
 - anspruchsvolle Analyse und Interpretation der Ergebnisse
- sinnvoll z.B. in Studien zu seltenen Erkrankungen/ rare diseases mit niedriger Fallzahl

Abb. 7: Schemata verschiedener Studiendesigns



Endpunkte/ outcomes/ objectives

Die im Vorfeld zu einem Forschungsvorhaben festzulegenden und sich aus der Forschungsfrage ableitenden Endpunkte entsprechen dem **O** im **PICO-Modell** (siehe Kapitel «Forschungsfrage»). Man unterscheidet primäre und sekundäre Endpunkte.

Primärer Endpunkt

- primäres/ erstrangiges Ziel bzw. primäre/ erstrangig zu ermittelnde Prüfgrösse/ Hauptzielgrösse des Versuchs
- immer vor Beginn der Studie festgelegt und während der Studie nicht geändert (Änderung der Primärparameter würde Forschungsfrage/ wissenschaftliche Fragestellung tangieren)
- anhand primärer Endpunkte muss Aussage getroffen werden, ob untersuchte Intervention einen Effekt hat/ einen Unterschied erzielt
- i.d.R. harte, gut messbare Kriterien/ Parameter (z.B. Überleben/ survival, Tod/ Mortalität/ mortality, Remission, Rezidiv, ggf. Biomarker/ Laborwerte als Surrogatmarker, z.B. hohe Blutzuckerwerte als Indikator für die Manifestation eines Diabetes)
- pro Fragestellung/ Studie bestenfalls nur 1 primärer Endpunkt festlegen (jeder zusätzliche primäre Endpunkt (= Co-Primary) macht Forschungsprojekt komplizierter)

Sekundärer Endpunkt

- sekundäres/ zweitrangiges Ziel bzw. sekundäre/ zweitrangig zu ermittelnde Prüfgrösse eines Versuchs
- entspricht weiteren zusätzlichen Interessen bzw. weniger gewichtigen Fragestellungen
- ist oft von dem primären Endpunkt abhängig
- liefern für sich allein betrachtet i.d.R. nicht den Beweis eines signifikanten Behandlungs-/ Interventions-Effektes
- auch subjektive/ weiche, d.h. u.U. auch nicht-messbare Kriterien/ Parameter (z.B. Ausmass Lebensqualität, Ausmass Schmerzen, Verträglichkeit)

Die Endpunkte werden oft auch in Abhängigkeit der [Art ihrer Detektion/ Erhebung/ Bestimmung](#) eingeteilt. Dabei entscheidet man:

- [Feststellung von Überleben/ survival / Tod/ Mortalität/ mortality](#)

- z.B. Unterscheidung in «disease-free survival (DFS)» or «progression-free survival (PFS)»
- i.d.R. dokumentiert durch Beobachtung/ Feststellung eines Rezidivs oder Eintreten des Todes durch eine Person / Gesundheitsfachperson
- **Bestimmung von Biomarkern**
 - = Surrogatmarker
 - werden objektiv gemessen
 - dienen als Indikatoren für normale biologische oder pathologische Prozesse oder pharmakologische Reaktionen in Folge einer Intervention
 - sind ein indirekter Signalgeber für den Gesundheitszustand von Versuchsteilnehmenden, z.B. bei einer Krebserkrankung: Bestimmung der Tumormarker im Blut durch eine Blutanalyse, Bestimmung der Tumorgrosse in einem bildgebenden Verfahren, etc.
- **Clinical Outcome Assessment (COA)**
 - beruhen auf der Aktivität einer Person, z.B. Beobachtung, Messung, Instruktion, Ausführung, Interpretation, etc.
 - erhobene Endpunkte werden durch diese Personen i.d.R. auch übermittelt/ rapportiert
 - Beispiele:
 - **Clinician Reported Outcomes (ClinROs)** → Parameter/ Messwerte/ Daten werden gemäss der Einschätzung / Beobachtung durch eine/n ÄrztIn oder Gesundheitsfachperson (i.d.R. des Prüfteams) erhoben
 - **Patient Reported Outcomes (PROs)** → Parameter/ Messwerte stammen direkt vom Versuchsteilnehmenden selbst, z.B. er macht Angaben zu seinem Gesundheitszustand oder er misst diese selbst mittels mobiler Messinstrumente und rapportiert diese an das Studienteam, Parameter/ Endpunkte werden von Gesundheitsfachpersonal nicht interpretiert, sondern direkt übernommen, z.B. Anzeichen, Beweglichkeit, Funktion, Lebensqualität, Zufriedenheit
 - **Observer Reported Outcomes (ObsROs)** → Parameter/ Messwerte leiten sich von beobachtbaren Anzeichen, Ereignissen oder Verhalten ab, die durch Personen jenseits des Prüfteams oder dem Patienten selbst, erhoben und rapportiert werden, z.B. einer Pflegefachperson, Symptom-Reporting durch Eltern über ihre Kleinkinder
 - **Performance Rated Outcome (PerfO)** → Parameter/ Messwerte stammen von Aufgaben / Tests, die die Versuchsteilnehmenden gemäss der Instruktion und Anleitung durch eine ausgebildete Person aus-/ durchführen, z.B. eine definierte Laufristanz in welcher Zeit, welche Laufristanz in einer definierten Zeit, kognitive Tests, etc. (keine Beurteilung oder Interpretation durch Gesundheitsfachpersonal involviert)

Endpunkte, die auf der Bestimmung klinischer Wirksamkeits- und / oder Sicherheitsparameter (z.B. Grösse, Gewicht, Blutdruck, Puls, Blutzucker, Leberwerte) beruhen, sind auf leistungsfähige und valide Messmethoden und –techniken angewiesen. Diese müssen:

- **sensitiv genug** sein, also auch geringe Veränderungen detektieren können
- **spezifisch genug** sein, also von äusseren Faktoren so wenig wie möglich oder gar nicht beeinflusst werden
- **valide genug** sein, also reproduzierbare Daten generieren können (dafür sollten die Messinstrumente regelmässig gewartet und kalibriert werden)

Referenzen

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2011, Stand: 01.09.2023): *Bundesgesetz über die Forschung am Menschen - Humanforschungsgesetz (HFG)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/617/de>

Deutsches Ärzteblatt (Röhrig, B.; du Prel, J.-B.; Wachtlin D.; Blettner, M. (2009): *Studententypen in der medizinischen Forschung*, 106(15),
<https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=1041&typ=16&aid=63755&s=Auswahl&s=Testverfahren&s=statistischer>

Deutsches Ärzteblatt (Kabisch, M.; Ruckes, C. Seibert-Grafe, M.; Blettner, M.) (2011): *Randomisierte kontrollierte Studien*, 108(39):

<https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=1041&typ=16&aid=106949&s=Auswahl&s=Testverfahren&s=statistischer>

Huang, X.; Lin, J.; Demner-Fushman D. (2006): *Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions*. AMIA Annual Symposium Proceedings, 359-63.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17238363/>

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2000): *Choice of control groups in clinical trials and related issues in clinical trials E10*,

https://database.ich.org/sites/default/files/E10_Guideline.pdf

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2017): *General principles for planning and design of multi-regional clinical trials E17*,

https://database.ich.org/sites/default/files/E17EWG_Step4_2017_1116.pdf

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2021): *General considerations for Clinical Studies E8(R1)*,

https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E8-R1_Guideline_Step4_2021_1006.pdf

Toklu, H.Z. (2015): *Promoting evidence-based practice in pharmacies*, Review, Dove Press.,

<https://www.dovepress.com/promoting-evidence-based-practice-in-pharmacies-peer-reviewed-fulltext-article-IPRP>, letzter Abruf: Januar 2024

Weltärztebund/ World Medical Association (WMA) (1964, Status: 10.2024): *WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen*, <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>

Statistische Planung

Lernziele

Kursteilnehmende ...

- wissen um die Bedeutsamkeit der Berechnung der Fallzahl als wichtiges Element der statistischen Planung.
- können Argumente anführen, warum die Fallzahl so exakt wie möglich berechnet werden sollte.
- kennen alle Aspekte und Parameter, die Einfluss auf die Fallzahl haben und im Vorfeld der Fallzahlbestimmung festgelegt oder abgeschätzt werden müssen.
- wissen, in welcher Weise die Aspekte / Parameter die Grösse der Fallzahl beeinflussen.
- haben einen Überblick über verschiedene Arten statistischer Tests.

Bei der Vorbereitung eines Forschungsvorhabens ist bereits **frühzeitig** ein Statistiker/ Biometriker hinzuzuziehen, um in Anlehnung an die wissenschaftliche Fragestellung (siehe Kapitel «Forschungsfrage») sowie die angedachte Versuchsanordnung (siehe Kapitel «Versuchsanordnung») die statistische Planung vorzunehmen.

Schwerpunkt dieser Planung in der Konzept-Phase ist die Berechnung der «**Fallzahl bzw. Stichprobengrösse n** », also die notwendige Anzahl der in eine Studie einzuschliessenden Versuchsteilnehmenden, sowie die Auswahl eines für die Daten geeigneten **statistischen Tests**, mit dem die Entscheidung getroffen werden kann, ob ein ermittelter Effekt bzw. Unterschied in den betrachteten Behandlungsregimen nur zufällig zustande gekommen ist oder als «echt», also statistisch signifikant, gewertet werden kann. Ist das Ergebnis des Tests signifikant, kann die Nullhypothese H_0 abgelehnt und die Alternativhypothese H_1 (siehe Kapitel «Forschungsfrage») angenommen werden kann.

Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass statistische Signifikanz nicht gleich klinische Relevanz bedeutet (**Signifikanz \neq klinische Relevanz**). Besonders bei grossen Stichproben kann es vorkommen, dass auch ein kleiner Effekt/ Unterschied zwischen den Behandlungsregimen statistisch signifikant ist, was aber nicht heissen muss, dass dieser Unterschied gross genug ist, um zu einer für die PatientInnen tatsächlich spürbaren Verbesserung ihrer Beschwerden/ Symptome zu führen.

Fallzahl/ Stichprobengrösse

Das Ziel der korrekten Fallzahlermittlung ist, die **Stichprobengrösse** so zu wählen, dass ein tatsächlich vorhandener Effekt mit einer hohen Wahrscheinlichkeit statistisch signifikant entdeckt werden kann.

Die Stichprobengrösse sollte dabei so genau wie möglich festgelegt werden, da eine zu kleine oder zu grosse Fallzahl diverse Probleme aufwerfen kann, wie:

- wenn sie **zu klein** ist (z.B. durch u.U. nicht-einkalkulierte Drop-out-Fälle) → kann der zu demonstrierende Effekt einer Behandlung nicht mit der angestrebten Präzision nachgewiesen werden, was eine Verschwendung von Ressourcen und ein unnötiges Risiko für die eingeschlossenen Versuchsteilnehmenden bedeutet, das letztlich **unethisch** wäre
- wenn sie **zu gross** ist → werden mehr Menschen als nötig in eine risikobehaftete und ggf. Placebo-kontrollierte Studie eingeschlossen und aufgrund einer Ausdehnung der Studiendauer wird u.U. die Einführung einer effektiven Therapie verzögert, was wiederum **unethisch** wäre

Die Fallzahl muss immer vor Beginn eines Versuches bestimmt werden, sie muss i.d.R. auch im Prüfplan/ Studienprotokoll (siehe Kapitel «Studiendokumente») angegeben und begründet werden und wird daher auch im Rahmen des Bewilligungsprozesses von der Ethikkommission (siehe Kapitel «Bewilligungsverfahren») geprüft.

Zur Berechnung der Fallzahl müssen bestimmte Aspekte/ statistische Parameter festgelegt werden:

- Art des statistischen Tests

- Signifikanzniveau α
- Power p

und mindestens folgende Parameter abgeschätzt werden:

- Effektgrösse (= Ausmass des erwarteten Unterschiedes der Prüf-/ Zielgrösse zwischen den verschiedenen Situationen/ Behandlungsgruppen)
- Varianz σ^2

Die Fallzahlberechnung erfolgt heutzutage mit Hilfe von Formeln und Algorithmen geeigneter Softwareprogramme nach Eingabe der methodischen/ designtechnischen Schlüsselkriterien der Studie.

Art des statistischen Tests

Die Art des statistischen Tests muss in Abhängigkeit vom [Studiendesign](#) (Anzahl verglichene Situationen/ Gruppen/ Behandlungsregime, unverbundene versus verbundene Stichproben, Korrektur für Confounder, etc.) und der [Art der Daten](#) (z.B. kontinuierliche Daten versus Zähldaten) sowie deren [Verteilung](#) gewählt werden. Komplexere Fragestellungen bedingen i.d.R. komplexere Tests und höhere Fallzahlen.

Jeder Test macht gewisse Annahmen über die erhobenen/ generierten Daten. Wird ein Test verwendet, der nicht zu den Daten passt (z.B. Student's t-Test (s.u.) für nicht-normalverteilte Daten), bekommt man zwar i.d.R. immer noch ein Resultat, dieses ist jedoch bestenfalls eine Näherung und hat im schlechtesten Fall keinerlei Bedeutung.

Es gibt unzählige verschiedene Arten statistischer Tests/ Verfahren der schliessenden Statistik, wie z.B.:

- [Student's t-Test](#)
 - untersucht Mittelwerte von maximal 2 abhängigen Behandlungsgruppen
 - setzt Normalverteilung der Daten voraus (s.o.)
 - es braucht genügend grossen Stichprobenumfang
 - man unterscheidet Einstichprobentest, Zweistichprobentest und abhängigen t-Test
- [Exakter Test nach Fisher/ Fisher-Yates-Test](#)
 - prüft, ob zwischen 2 kategorialen Variablen eine signifikante Verbindung/ ein Zusammenhang besteht oder nicht
 - funktioniert nur für max. 2 Behandlungsgruppen
 - liefert auch bei kleinen Stichproben verlässliche Aussagen
- [Pearson's Chi-Quadrat-Test](#)
 - ähnlich dem Fisher-/ Fisher-Yates-Test
 - man unterscheidet Verteilungstest, Unabhängigkeitstest und Homogenitätstest
 - funktioniert auch für mehr als 2 Behandlungsgruppen
 - liefert nur bei ausreichend grossen Stichproben verlässliche Aussagen
- [Mc Nemar-Test](#)
 - prüft Veränderungen in verbundenen Stichproben, bei denen dichotome Merkmale - für die es also nur 2 Ausprägungen, z.B. männlich / weiblich, gibt - betrachtet werden)
- [Wilcoxon-Mann-Whitney-Test/ Mann-Whitney-U-Test](#)
 - Alternative zum Student's t-Test (s.o.), wenn keine Normalverteilung der Daten vorliegt oder Daten ordinal-skaliert sind
 - Form für 2 abhängige Behandlungsgruppen = Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
- [Kruskal-Wallis Test](#)
 - Voraussetzungen wie bei Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für Vergleich von mehr als 2 unverbundenen Behandlungsgruppen
- [Logrank/ Log-Rank-Test](#)
 - zur Analyse von zeitabhängigen Ereignissen, wie z.B. Eintreten von Tod, Rezidiv, Remission, Reaktion

- prüft v.a. Überlebenswahrscheinlichkeiten bzw. Verbleibedauern in 2 oder mehr unabhängigen Behandlungsgruppen
- basiert auf Analyse / Vergleich von Kaplan Meier-Kurven
- **Lilliefors-/ Kolmogorow-Smirnow-Lilliefors-Test**
 - prüft auf Abweichungen der Stichprobenverteilung von der theoretischen Normalverteilung
 - Erwartungswert und Varianz/ Streuung der Daten sind völlig unbekannt
- **Friedman-Test**
 - Vergleich von mehr als 2 verbundenen Behandlungsgruppen mit mindestens ordinal-skalierten Variablen
- **Korrelationstest nach Pearson**
 - untersucht, ob zwischen 2 stetigen, normalverteilten Variablen linearer Zusammenhang besteht
- **Korrelationstest nach Spearman**
 - untersucht, ob zwischen 2 stetigen oder mindestens ordinalen Variablen monotoner Zusammenhang besteht

Es ist festzuhalten, dass nicht in jeder Studie ein statistischer Test erforderlich ist. In rein deskriptiven Studien oder wenn sich Zusammenhänge durch naturwissenschaftliche Plausibilität oder sachlogische Überlegungen ergeben, kann auf die Anwendung eines statistischen Testes verzichtet werden. Bei Untersuchung der Güte eines diagnostischen Testverfahrens oder der Rater-Übereinstimmung ist ein statistischer Test ebenfalls nicht sinnvoll.

Signifikanzniveau α

Das Signifikanzniveau α wird auch «**Irrtumswahrscheinlichkeit**» oder «**zufälliger Fehler 1. Art/ α -Fehler**» genannt. Es entspricht der Wahrscheinlichkeit, dass ein Effekt/ Unterschied der Prüf-/ Zielgrösse zwischen den betrachteten Situationen / Behandlungsgruppen ermittelt wird, obwohl in Wirklichkeit kein Effekt vorliegt/ Unterschied besteht (siehe Abb. 1). In diesem Fall käme der gemessene Effekt/ Unterschied rein zufällig zustande (= irrtümliche Annahme H_1 und Ablehnung H_0). Ein solches Ergebnis wäre demnach ein **falsch-positives Resultat**.

Mit dem Signifikanzniveau legt man also die Obergrenze für die Wahrscheinlichkeit, falsch-positive Resultate als wahre Werte anzusehen, fest. Bei sogenannten 2-seitigen Tests (d.h. wenn nicht bekannt ist, ob ein Unterschied positiv oder negativ ist) wird i.d.R. ein Signifikanzniveau von 5% (0.05), bei 1-seitigen Tests (d.h. man geht davon aus, dass der Unterschied sicher positiv ist) ein Niveau von 2.5% (0.025) verwendet.

Generell gilt dabei:

- je kleiner das Signifikanzniveau festgelegt wird, desto grösser muss die Fallzahl sein
- je grösser das Signifikanzniveau festgelegt wird, desto kleiner braucht die Fallzahl nur zu sein

Power p

Die Power p wird auch **Sensitivität** genannt und ist die **Umkehrung vom «zufälligen Fehler 2. Art/ β -Fehler**», welcher der Wahrscheinlichkeit entspricht, dass ein Effekt/ Unterschied in der Prüf-/ Zielgrösse zwischen den betrachteten Situationen / Behandlungsgruppen zwar tatsächlich vorliegt/ besteht, aber nicht ermittelt wird (= irrtümliche Ablehnung H_1 und Beibehaltung H_0) (siehe Abb. 1). Ein solches Ergebnis wäre demnach ein **falsch-negatives Resultat**.





Die Power entspricht also **1- β -Fehler**. Sie wird vom Forschenden selbst als **Mass der Teststärke** festgelegt. Sie beträgt i.d.R. 80% (0.8) oder 90% (0.9) und der β -Fehler demnach entweder 20% (0.2) oder 10% (0.1).

Generell gilt dabei:

- je grösser die Power/ Teststärke (also je kleiner der β -Fehler) gesetzt wird, desto grösser muss die Fallzahl für die Studie sein

- je kleiner die Power/ Teststärke (also je grösser der β -Fehler) gesetzt wird, desto kleiner braucht die Fallzahl nur zu sein

Abb. 1: Zusammenhang zwischen Spezifität und Signifikanzniveau/ α -Fehler sowie zwischen Sensitivität (Power p) und β -Fehler

<div>Messung</div> <div>Realität</div>	man erkennt etwas	man erkennt nichts
	 <div>H_1</div>	 <div>H_0</div>
<div>gesuchtes Objekt vorhanden</div> <div>H_1</div> 	Power / Sensitivität (= $1-\beta$) 80 – 90%	β-Fehler = Fehler 2. Art 10 – 20%
<div>gesuchtes Objekt nicht vorhanden</div> <div>H_0</div> 	α-Fehler = Fehler 1. Art < 5%	Spezifität (= $1-\alpha$) > 95%

Effektgrösse/ -stärke (Ausmass des erwarteten Unterschiedes)

Die Annahme/ Vermutung eines Effektes einer Intervention/ Therapie bzw. eines Unterschiedes μ zwischen den verschiedenen Situationen / Behandlungsgruppen ($\mu_1 - \mu_2 \neq 0$) ist nur auf Basis umfassender **Vorkenntnisse** im Themenbereich der Forschungsfrage möglich, die entweder auf Erfahrungswerten, Angaben aus der Literatur oder eigens durchgeführten vorgängigen Pilot-/ Machbarkeitsstudien beruhen.

Dabei gilt:

- je kleiner der erwartete Effekt/ geschätzte Unterschied zwischen den Situationen / Behandlungsgruppen, desto grösser muss die Fallzahl sein
- je grösser der erwartete Effekt/ geschätzte Unterschied zwischen den Situationen / Behandlungsgruppen, desto kleiner braucht die Fallzahl nur zu sein

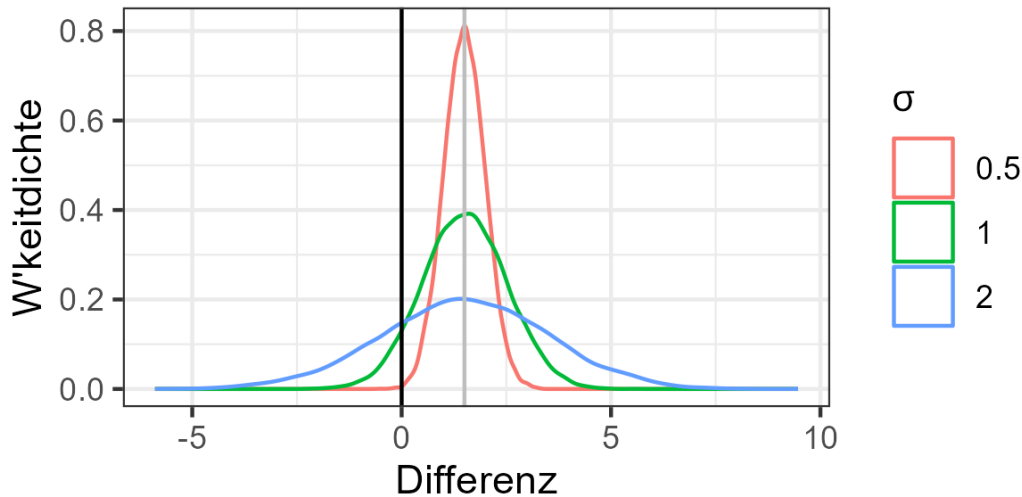
Varianz σ^2

Die Varianz σ^2 ist ein **Mass für die Streuung** des erwarteten Effektes/ geschätzten Unterschieds μ (s.o.) und wird als **mittlere quadratische Abweichung/ Standardabweichung σ** vom Mittelwert der Prüf-/ Zielgrösse definiert. Sie beeinflusst demnach die Breite der Verteilung der erhobenen Werte.

Dabei gilt:

- je grösser die Varianz des erwarteten Effektes/ geschätzten Unterschieds, desto grösser muss die Fallzahl sein
- je kleiner die Varianz des erwarteten Effektes/ geschätzten Unterschieds, desto kleiner braucht die Fallzahl nur zu sein

Abb. 2: Einfluss der Varianz auf die Verteilung der Daten. In diesem Beispiel hat der gemessene Effekt/ Unterschied zwischen 2 Behandlungsgruppen einen Mittelwert von 1.5 (graue vertikale Linie). Je grösser die Varianz σ^2 (bzw. die Standardabweichung σ), desto grösser die Wahrscheinlichkeit, dass auch die Differenz = 0 (also kein Effekt/ Unterschied) der wahre Wert sein könnte.



Hinweis:

Weitere Aspekte / Details der Biostatistik / statistischen Auswertung/ Analyse → siehe **GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3**

Das «**Institut für Epidemiologie, Biostatistik und Prävention**» der **Universität Zürich (UZH)** bietet in Kollaboration mit dem Clinical Trials Center (CTC) Zürich Beratungen zum Projektdesign, der Fallzahlabschätzung und der statistischen Methodik an. Angebotsbeschreibung und Kontaktdaten unter: [Division Clinical Research Methods | Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute | UZH](#)

Referenzen

Deutsches Ärzteblatt (du Prel, J.-B.; Röhrig, B.; Hommel, G.; Blettner, M.) (2010): *Auswahl statistischer Testverfahren, Teil 12 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen*, 107(19), <https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=1041&typ=16&aid=74880&s=Auswahl&s=Testverfahren&s=statistischer>

Deutsches Ärzteblatt (Röhrig, B.; du Prel, J.-B.; Wachtlin D.; Kwiecien, R; Blettner, M.) (2010): *Fallzahlplanung in klinischen Studien, Teil 13 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen*, 107(31-32), <https://www.aerzteblatt.de/archiv/77774/Fallzahlplanung-in-klinischen-Studien>

Deutsches Ärzteblatt (2010): *Statistische Signifikanz und klinische Relevanz*, 107(43), <https://www.aerzteblatt.de/treffer?mode=s&wo=1041&typ=16&aid=78912&s=Auswahl&s=Testverfahren&s=statistischer>

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2019): *Addendum on estimands and sensitivity analysis in Clinical trials, To the guideline on statistical principles for clinical trials E9(R1)*, https://database.ich.org/sites/default/files/E9-R1_Step4_Guideline_2019_1203.pdf

Johner Institut (2021): *Fallzahlplanung in klinischen Studien für Medizinprodukte und IVD: 6 Fragen, die Sie Ihrem Statistiker beantworten müssen*,

<https://www.johner-institut.de/blog/gesundheitswesen/fallzahlplanung/>, letzter Abruf: Januar 2024

MatheGuru: *Stochastik, Normalverteilung*, <https://matheguru.com/stochastik/normalverteilung.html>, letzter Abruf: Januar 2024

Finanzierung

Lernziele

Kursteilnehmende ...

- wissen, welche Akteure die Finanzierung eines Humanforschungsversuchs sicherstellen müssen.
- kennen verschiedene Möglichkeiten und Quellen der Finanzierung.

Verantwortlichkeit

Im Falle von «**Auftragsforschung**», also wenn ein Sponsor (z.B. eine Pharmafirma, Organisation, etc.) ein Prüfzentrum/ eine study site zur Durchführung von Humanforschungsversuchen beauftragt, werden i.d.R. alle anfallenden Kosten **von Seiten des Sponsors** übernommen, der die notwendigen finanziellen Ressourcen wiederum aus institutionsinternen (ggf. auch -externen) Quellen sicherstellt.

Im Falle von «**Investigator Initiated Trials (IITs)**» muss die **Prüfperson / Projektleitung**, die gleichzeitig Sponsor ist (siehe Kapitel «Akteure eines Humanforschungsversuchs»), die finanziellen Mittel entsprechend der Kostenkalkulation/ Budgetplanung für das angedachte Forschungsvorhaben beschaffen. Dabei ist der Umstand, dass rein nicht-kommerzielle Studien / Forschungsprojekte (kein Teilsponsoring durch die Industrie) von deutlich niedrigeren Gebühren für die Antragstellung/ das Durchlaufen der Bewilligungsverfahren bei Ethikkommission und Swissmedic (siehe Kapitel «Bewilligungsverfahren») profitieren, von Relevanz.

Quellen

Die Mittel zur Finanzierung eines Humanforschungsversuchs können aus verschiedenen Quellen stammen:

- aus der **öffentlichen Hand**, z.B.:
 - dem «Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (SNF)»
 - dem Verbund der Schweizerischen Akademien wie der «Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW)»
 - der «Innosuisse/ Schweizerische Agentur für Innovationsförderung»
 - den Förderinstrumenten für nationale oder universitäre Forschungsschwerpunkte
 - z.T. auch aus internationalen Programmen, wie Horizon-Programmen der Europäischen Union (EU)
- aus der **Industrie/ dem privaten Sektor**, z.B.:
 - Beiträge aus der Wirtschaft, wie Teil-Sponsoring durch Industrie
 - Bereitstellung von Prüf- / Vergleichsprodukten durch eine Pharmafirma
 - Crowdfunding
- aus **öffentlichen oder privaten Stiftungen und Fonds**, z.B.
 - USZ Foundation
 - UZH Foundation
 - Hartmann-Müller-Stiftung
 - Fonds zur Förderung des akademischen Nachwuchses (FAN) der UZH Alumni-Organisation

Siehe auch: [Fundraiso.ch](https://fundraiso.ch) - Online-Portal für die Suche nach Stiftungen & Sponsoren; [Stiftungsverzeichnis \(admin.ch\)](#)

Siehe auch: [Forschungsförderung – USZ](#)

Referenzen

Fonds zur Förderung des akademischen Nachwuchses (FAN): Fellowships, Grants und Awards, Spenden, <https://www.fan4talents.uzh.ch/de.html>, letzter Abruf: Januar 2024

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW): *Förderung*, <https://www.samw.ch/de/Foerderung.html>, letzter Abruf: Januar 2024

Schweizerischer Nationalfonds (SNF): *Investigator Initiated Clinical Trials (IICT)*, <https://www.snf.ch/de/hyaJhBlfsmd618fO/foerderung/programme/iict>, letzter Abruf: Januar 2024

Stiftung Schweiz: *Fundraising*, <https://stiftungschweiz.ch/digitales-fundraising-fuer-projekttraeger/>, letzter Abruf: Januar 2024

Stiftungsverzeichnis: *Stiftungen unter Bundesaufsicht*, <https://www.edi.admin.ch/edi/de/home/fachstellen/eidgenoessische-stiftungsaufsicht/stiftungsverzeichnis.html>, letzter Abruf: Januar 2024

SwissFoundation: *Schweizer Förderstiftungen*, <https://www.swissfoundations.ch/>

Universitätsspital Zürich (USZ) – Clinical Trials Center (CTC) Zürich: *Forschungsförderung*, <https://www.usz.ch/fachbereich/clinical-trials-center/angebote/forschungsfoerderung/>, letzter Abruf: Januar 2024

Universitätsspital Zürich (USZ) Foundation: *Fördern*, <https://usz-foundation.com/>, letzter Abruf: Januar 2024

Universität Zürich (UZH) Foundation: *Forschungspreise, Stipendien, Fundraising*, https://www.uzhfoundation.ch/spenden/legat-und-nachlass?gclid=EAlaIQobChMI1KTEptL0_QIV1-x3Ch25uQjOEAAAYASAAEgloUfD_BwE, letzter Abruf: Januar 2024

Machbarkeitsanalyse

Lernziele

Kursteilnehmende ...

- sind sich der Notwendigkeit einer Machbarkeitsprüfung/ eines feasibility checks bereits zu Anfang der Vorbereitung eines Humanforschungsversuchs bewusst.
- kennen die Faktoren, die für eine Machbarkeitsanalyse ausschlaggebend sind.

Zeitpunkt und Faktoren für eine Machbarkeitsanalyse (ICH-E6(R2) 4.2, 5.2-5.3, 5.5, 5.7 10.3; ISO 14155 9.3.; swissethics, Easy-GCS; KlinV Art. 25; KlinV-Mep Art. 11; HFV Art. 15)

Relativ früh während der Vorbereitung eines Humanforschungsversuchs sollte eine Machbarkeitsprüfung/ ein feasibility check durchgeführt werden, der mitunter absolut essentiell für die erfolgreiche Aufgleisung und Umsetzung eines Forschungsvorhabens sein kann.

Für die Abschätzung der Machbarkeit/ feasibility eines Humanforschungsvorhabens sind folgende Faktoren zu berücksichtigen:

- **Rekrutierungskapazität**
 - Abgleich der notwendigen Fallzahl/ Stichprobe (siehe Kapitel «Statistische Planung») mit der zur Verfügung stehenden Anzahl an geeigneten Versuchsteilnehmenden
 - abhängig von Anzahl behandelter PatientInnen in untersuchter Indikation (z.B. pro Jahr) (Eligibility)
 - abhängig von Verfügbarkeit potentieller Versuchsteilnehmender für alle Visiten über gesamte Studiendauer und Follow up-Phase hinweg
 - ggf. In-Betracht-Ziehen einer multizentrischen Studie/ Einbezug weiterer [Prüfzentren/ study sites](#), wenn die notwendige Anzahl an Studienteilnehmenden nicht an nur einem Zentrum aufgebracht werden kann
 - **CAVE:** die Fehleinschätzung der Rekrutierungskapazität ist einer der häufigsten Gründe für den Abbruch von Humanforschungsversuchen
- **Zeit**
 - Abgleich des abgeschätzten notwendigen Zeitaufwandes für Vorbereitung des Versuchs (Konzeptionierung, Planung, Setup) und Management aller Studienaktivitäten (Organisation der Abläufe, Koordination von Akteuren und Versuchsteilnehmenden, Kontrollen, etc.) mit den zur Verfügung stehenden zeitlichen Ressourcen
 - für Vorbereitung eines Humanforschungsversuchs von Konzept- bis Setup-Phase → Zeitbedarf mehrheitlich auf Seiten des Sponsors
 - ggf. Auslagerung/ Outsourcing bestimmter Aktivitäten, z.B. durch Delegation von Sponsor-Verantwortlichkeiten an eine Clinical Research Organisation (CRO)
 - für Durchführung von Setup- bis Abschluss-Phase → Zeitbedarf mehrheitlich auf Seiten der Prüfperson/ des Prüfzentrums
 - Tätigkeitsspektrum: Anteil klinische Versorgung versus Forschungsaktivität, Anzahl anderer parallel laufender Studien
- **Infrastruktur / Logistik**
 - Abgleich der notwendigen Räumlichkeiten (Büros, Untersuchungsräume, Patientenzimmer, ggf. Labor, Archiv, etc.), Lager-/ Transportmöglichkeiten (für Dokumente, Materialien, ggf. biologisches Material/ Proben, Prüfprodukt, etc.), der technischen/ apparativen Ausstattung (kalibrierte Analyse-/ Messinstrumente, Datenbank, Kühlschränke / Gefrierer, Notfall-Equipment, etc.) mit den zur Verfügung stehenden infrastrukturellen / logistischen Ressourcen
 - ggf. Auslagerung/ Nutzung externer Infrastruktur, z.B. Archiv
 - ggf. Einbezug weiterer Prüfzentren/ study sites
 - **CAVE:** Planung von Inventuren zur Unterhaltung der Infrastruktur
- **Personal**

- Abgleich notwendigen Personals (siehe auch Kapitel «Akteure eines Humanforschungsversuchs») mit zur Verfügung stehendem qualifizierten Personal (Prüfpersonen/ Investigator / Projektleitung, StudienkoordinatorInnen/ study nurses, ProjektmanagerIn, StatistikerIn, DatenmanagerIn, ggf. MonitorIn, ggf. AuditorIn, ggf. Medical Writer etc.)
 - Qualifizierung → basierend auf Aus-/ Weiterbildung (fachliche Expertise), Training, Studienerfahrung
 - ggf. Anstellung zusätzlichen qualifizierten Personals
 - ggf. Delegation von Aufgaben
 - ggf. Auslagerung bestimmter Aufgaben/ Tätigkeiten an interne / externe Dienstleister (z.B. Datenmanagement, statistische Analyse, Monitoring, etc.) (s.u.)
- **Drittparteien**
 - Abgleich notwendiger Dienstleistungen/ Expertisen (z.B. Studien-/ Projektmanagement, Labor-Analysen, Bildgebung, sachgerechte Lagerung, Aufbereitung Prüfpräparat, Sicherstellung, statistische Analyse) mit zur Verfügung stehenden internen oder externen qualifizierten Dienstleistern (z.B. Zentrallabor, Radiologie, Pathologie, Apotheke, Biobank, Rechtsabteilung, Versicherungsagenturen, Patientenorganisationen, lokale Clinical Trial Unit (CTU), Archiv)
 - basierend auf Verträgen/ Vereinbarungen
 - ggf. Einbezug von Kollaborationspartnern
 - Evaluation der Qualifikation/ des Know-how/ der Expertise der Drittparteien
 - bevorzugt Einbezug interner Partner → effizientere Organisations- / Kommunikationswege
- **Finanzen**
 - Abgleich des geschätzten Studienbudgets (Kostenkalkulation) mit den zur Verfügung stehenden finanziellen Mitteln/ Ressourcen und / oder Fördermöglichkeiten (siehe Kapitel «Finanzierung»)
 - abhängig von Art des Forschungsvorhabens, z.B. Auftragsforschung versus Investigator Initiated Trial (IIT) → niedrigere Gebühren bei Bewilligungssituationen für rein akademische/ nicht-kommerzielle Studien
 - Finanzierungsquellen - interne versus externe Mittel (externe Mittel: Funding, Teil-Sponsoring, z.B. durch eine Firma)
 - **CAVE:** Förderung/ Funding manchmal zeitabhängig → keine Überschreitung der Budget-Periode

Hinweis:

Informationen zur Kostenkalkulation / Budgetplanung → siehe **GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3**

Referenzen

Easy Guide to Clinical Studies (Easy-GCS): <https://www.easy-gcs.ch/entrypage.html>, letzter Abruf: Januar 2024

International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2016): *Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2)*, https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 212 (2019): *ISO 20916:2019 - In vitro diagnostic medical devices - Clinical performance studies using specimens from human subjects - Good study practice*, <https://www.iso.org/standard/69455.html>

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 194 (2020): *ISO 14155:2020 - Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice*, <https://www.iso.org/standard/71690.html>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über die Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche - Humanforschungsverordnung (HFV)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/642/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Ausnahme klinischer Versuche mit Medizinprodukten - Verordnung über klinische Versuche (KlinV)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/643/de>

Schweizerischer Bundesrat (2020, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/553/de>

THEMENBEREICH 4:

Planungs-Phase

Kategorisierung

Lernziele

Kursteilnehmende ...

- wissen um die Relevanz der Kategorisierung von Humanforschungsversuchen.
- kennen die verschiedenen Kategorien, die sich aus der Schweizer Humanforschungsgesetzgebung ableiten.
- haben einen guten Überblick über die Kriterien gemäss derer Humanforschungsversuche kategorisiert werden.
- Können mit Hilfe der Unterlagen und der Verordnungen zum Humanforschungsgesetz die verschiedenen Arten an Humanforschungsversuchen kategorisieren.
- kennen die Konsequenzen, die sich aus der Zuteilung von Humanforschungsversuchen zu den verschiedenen Kategorien für dessen Vorbereitung, Durchführung und Finalisierung ergeben.

Gemäss Humanforschungsgesetz (HFG) und Verordnungen müssen Forschungsvorhaben vor Einreichung eines Antrages auf Bewilligung durch die Ethikkommission (und ggf. weitere Behörden) kategorisiert werden. Das HFG verfolgt dabei einen risikobasierten Ansatz.

Kategorisierungskriterien

Typische Kategorisierungskriterien dabei sind:

- Art des Forschungsprojekts: **klinischer** Versuch (nach KlinV-Verordnungen) versus **nicht-klinischer** Versuch (nach HFV-Verordnung)
- Art des klinischen Versuchs: klinischer Versuch (nach **KlinV**-Verordnung) oder klinischer Versuch mit Medizinprodukten / In-vitro-Diagnostika (IvD) (nach **KlinV-Mep**-Verordnung)
- **Status** eines Heilmittels: Zulassung (bei Arzneimitteln), CE-Markierung (bei Medizinprodukten), anerkannter Standard (bei gesundheitsbezogenen Interventionen/ Behandlungsverfahren) und ggf. Abweichungen davon
- bei manchen Versuchsarten Unterscheidung in **interventionelle** versus **nicht-interventionelle** Studie
- Ausmass an **Risiken / Belastungen** für Versuchsteilnehmende (z.T. spezifiziert als invasive / chirurgisch-invasive Eingriffe/ Verfahren)

Vorgehen bei der Kategorisierung

1. Schritt: Unterscheidung klinischer versus nicht-klinischer Versuch

Hier stellt sich die Frage, ob es sich beim Forschungsvorhaben um einen klinischen oder nicht-klinischen Versuch handelt.

Ein klinischer Versuch prüft jeweils eine **konkrete Intervention am Menschen**, also z.B.:

- ein Arzneimittel
- ein Medizinprodukt
- ein neues Verfahren der Transplantation von Organen, Geweben, Zellen
- einen neuen Therapieansatz, z.B. ein neues Operationsverfahren (im Rahmen eines übrigen klinischen Versuches)

Die Intervention steht **im Zentrum der Fragestellung** (siehe Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz»).

Bei den nicht-klinischen Versuchen steht **keine konkrete Intervention am Menschen** im Fokus des Interesses. Zu den nicht-klinischen Versuchen zählt man:

- die **prospektive Erhebung gesundheitsbezogener Daten / Entnahme biologischen Materials** von Menschen mittels gängiger/ bereits etablierter Interventionen (z.B. Abfrage via Fragebögen,

Blutabnahme, Stanzbiopsie) zu [Forschungszwecken](#), z.B. Aufbau eines Registers / einer Biobank, oder für [konkrete Forschungsprojekte](#) (Humanforschungsprojekte nach HFV, Kapitel 2)

- die Nutzung/ [Weiterverwendung bereits existierender/n gesundheitsbezogener Daten / biologischen Materials](#), welches aus vorgängigen diagnostischen oder therapeutischen Routineaktivitäten oder anderen Forschungsprojekten stammt, für [konkrete Forschungsprojekte](#) (Weiterverwendungsforschung nach HFV, Kapitel 3)
- Forschungsprojekte an verstorbenen Personen (nach HFV, Kapitel 4)
- Forschungsprojekte mit toten, aus Spontanaborten, Schwangerschaftsabbrüchen oder Totgeburten stammenden Embryonen und Föten (nach HFV, Kapitel 5)

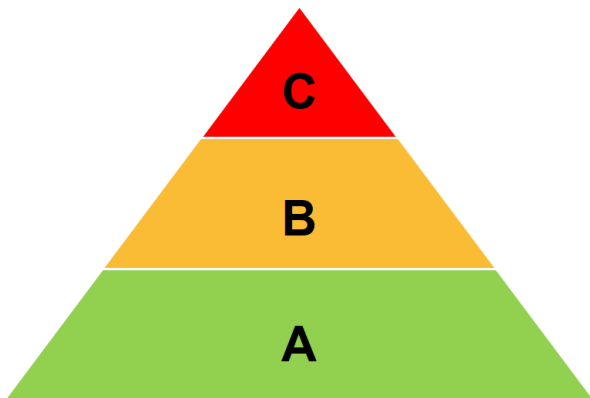
2. Schritt: Unterscheidung KlinV versus KlinV-Mep

Sollte sich beim 1. Entscheidungsschritt (s.o.) ergeben, dass es sich um einen klinischen Versuch handelt, ist an 2. Stelle zu entscheiden, ob es sich um eine Studie mit Arzneimitteln, Transplantatprodukten, genetisch modifizierten oder pathogenen Organismen, einen Versuch der Gentherapie, der Transplantation oder einen Übrigen klinischen Versuch oder um einen klinischen Versuch mit Medizinprodukten (ggf. mit In-vitro-Diagnostika (IvD)) handelt. Für klinische Versuche mit Medizinprodukten / IvD gilt die [Verordnung für klinische Versuche mit Medizinprodukten \(KlinV-Mep\)](#), für alle anderen klinischen Versuche gilt die [Verordnung über klinische Versuche \(KlinV\)](#) (siehe Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz»).

3. Schritt: Zuteilung der Risikokategorie

Der Status eines Heilmittels und / oder das Ausmass an Risiken / Belastungen für die Versuchsteilnehmenden entscheidet letztlich über die Zuordnung zu verschiedenen [Risikoklassen A, B und C](#), wobei A der niedrigsten und C der höchsten Risikoklasse entspricht (siehe Abb. 1).

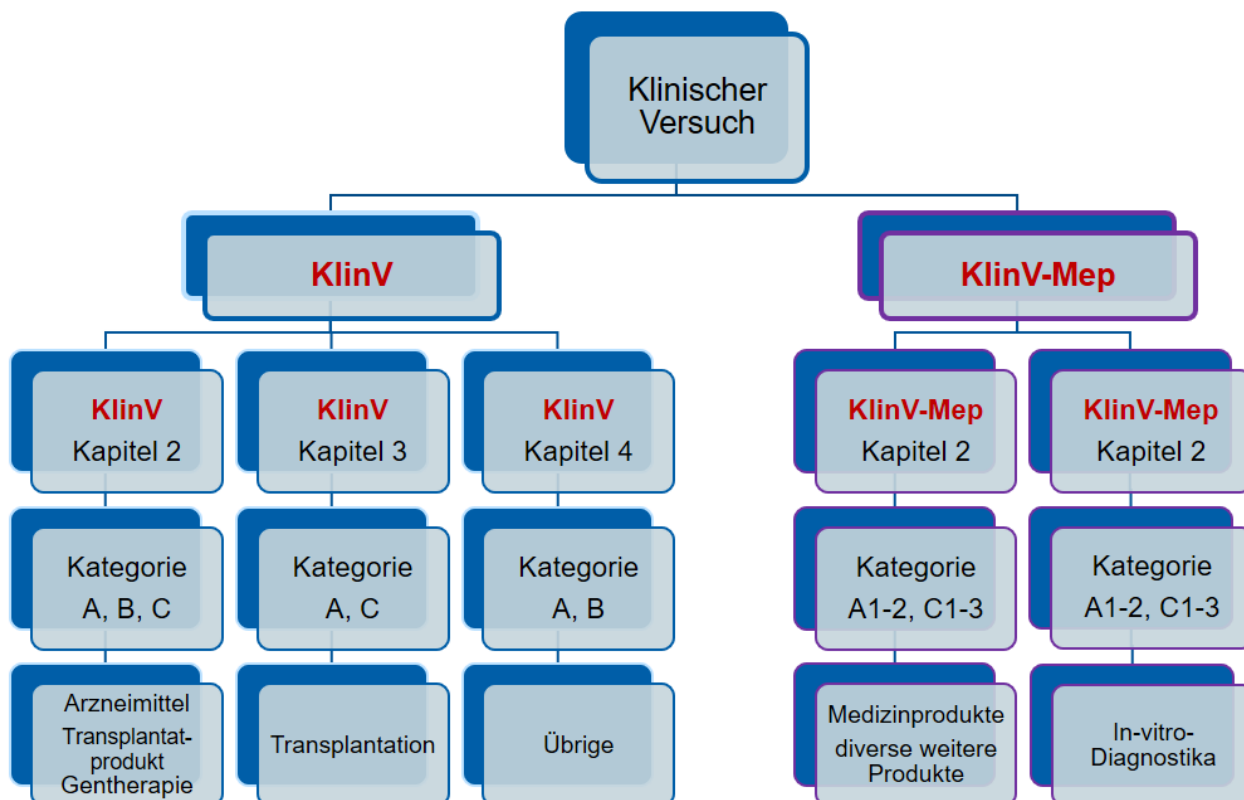
Abb. 1: Risikoklassen für die Kategorisierung eines Humanforschungsversuchs



Die Risikokategorie muss vom Sponsor/ Sponsor-Investigator eines Forschungsvorhabens im Forschungsdossier festgelegt und begründet werden. Die Ethikkommission (und ggf. weitere Behörden) prüfen die Kategorie und können, falls aus ihrer Sicht notwendig, eine Umkategorisierung vornehmen.

Risikokategorisierung klinischer Versuche

Abb. 2: Kategorisierung klinischer Versuche gemäss KlinV oder KlinV-Mep



Risikokategorisierung klinischer Versuche nach KlinV

- Kategorisierung klinischer Versuche **mit Arzneimitteln inkl. Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs)** (HMG Art. 13; KlinV Art. 19, 21-22, Anhang 1 Abs. 1; Anhang 2^{bis}; Swissmedic)
 - Unterscheidung von **Kategorie A, B und C**
 - Kriterien: **Zulassungsstatus** des zu untersuchenden Medikamentes, **Veränderungen** am Produkt, Anwendung **gemäss Fachinformation** oder mit **Abweichungen** davon
 - Zulassungsstatus:
 - in der **Schweiz**
 - in **Ländern mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle** wie in der Schweiz (siehe Liste Swissmedic: EWR-Mitgliedstaaten (Europäische Union (EU) und Europäische Freihandelsassoziation (EFTA)), Grossbritannien, USA, Kanada, Japan, Australien, Neuseeland, Australien, Singapur)
 - Ausmass an Veränderungen am Produkt:
 - **risikoarm** verändert
 - Veränderungen an Sekundärverpackung ohne Beschädigung dieser
 - Veränderungen an Primärverpackung, die Haltbarkeit bei Lagerung gemäss Fachinformation nicht verändert (gilt nicht für steriles Arzneimittel oder immunologisches Produkt)
 - Veränderung durch Verkapselung eines festen Arzneimittels, die Absorption und Haltbarkeit bei Lagerung gemäss Fachinformation nicht verändert
 - Abweichungen von der Fachinformation:
 - **Abweichung innerhalb** vorgegebener Kriterien
 - z.B.: Testung im Rahmen einer Indikationserweiterung für Krankheiten, die gemäss der aktuell gültigen ICD der WHO (International Classification of Diseases-Nomenklatur) in dieselbe Gruppe (gleicher 3-stelliger Code) fallen, für die das Medikament bereits zugelassen ist (z.B. Krankheiten des rheumatischen Formenkreises)

- z.B.: wenn bei selbst-limitierender Krankheit Arzneimittel niedriger dosiert eingesetzt, als in Fachinformation spezifiziert
- **Abweichung ausserhalb** vorgegebener Kriterien
 - z.B.: wenn Arzneimittel für eine völlig anders geartete Krankheit geprüft, als die, für die es zugelassen ist
 - z.B.: wenn Arzneimittel höher dosiert eingesetzt, als in Fachinformation spezifiziert

Gelten für ein und den selben Versuch Kriterien aus mehreren Kategorien, dann fällt der Versuch immer in die höchste dieser Kategorien (übersteuert also die niedrigere(n) Kategorie(n)).

Tab. 1: Kategorisierung von Arzneimittelstudien, etc., in Abhängigkeit vom Zulassungsstatus, Ausmass an Veränderungen am Produkt und / oder eventuellen Abweichungen von der Fachinformation

A	B	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ zugelassen in Schweiz <u>oder</u> ▪ internationaler Behandlungsstandard <u>und</u> ▪ nicht verändert <u>und</u> ▪ gemäss Fachinformation <u>oder</u> ▪ Abweichung von der Fachinformation bzgl. Indikation und / oder Dosis innerhalb vorgegebener Kriterien 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ speziell für Versuche hergestelltes Placebo <u>oder</u> ▪ zugelassen in Schweiz <u>und</u> ▪ Abweichung von der Fachinformation bzgl. Indikation und / oder Dosis ausserhalb vorgegebener Kriterien <u>oder</u> ▪ risikoarm verändert <u>oder</u> ▪ zugelassen in Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle <u>und</u> ▪ nicht oder risikoarm verändert 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht zugelassen in Schweiz oder in Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle <u>oder</u> ▪ zugelassen in Schweiz oder in Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle <u>und</u> ▪ mehr als risikoarm verändert

- Kategorisierung klinischer Versuche der **Transplantation menschlicher Organe, Gewebe, Zellen** (KlinV Art. 49)
 - Unterscheidung von **Kategorie A** und **C**
 - Kriterien: international anerkanntes **Standardvorgehen** oder Transplantationsversuche mit **embryonalen oder fötalen Geweben und Zellen**
 - Transplantationsversuche mit embryonalen oder fötalen Geweben und Zellen = Kategorie C
 - für Versuche der Xenotransplantation (Transplantation tierischer Organe, Gewebe, Zellen in den Menschen) gilt die Schweizer Xenotransplantationsverordnung

Tab. 2: Kategorisierung von Transplantations-Versuchen in Abhängigkeit von Standardvorgehen, z.B. gemäss gültiger internationaler Leitlinie

A	C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsstandard (international gültige Leitlinie) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kein Behandlungsstandard <u>oder</u> ▪ Transplantation embryonaler, fötaler Gewebe und Zellen

- Kategorisierung von **Übrigen klinischen Versuchen** (KlinV Art. 2, 61; HFV Art. 7)
 - Unterscheidung von **Kategorie A** und **B**

- Kriterien: [internationaler Behandlungsstandard](#), Ausmass an [Risiken und Belastungen](#) für Versuchsteilnehmende
- Ausmass an Risiken und Belastungen:
 - «Minimale Risiken und Belastungen» = die sich in ihrer Intensität / Qualität nur geringfügig und vorübergehend auf Gesundheit der Studienteilnehmenden auswirken, z.B.:
 - Beobachtungen
 - Befragungen (z.B. mittels Fragebögen)
 - periphere, venöse, kapillare Blutentnahmen
 - kleinflächige Stanzbiopsien der Haut
 - Speichel-, Urin- und Stuhlproben
 - Abstriche
 - Ultraschall
 - Elektrokardiogramm (EKG) oder Elektroenzephalogramm (EEG)
 - Magnetresonanztomographie (MRT) ohne Kontrastmittel
 - Untersuchungen mit konformitätsbewerteten Medizinprodukten (die Konformitätskennzeichen tragen) und ohne Kontrastmittel angewendet
 - Begleituntersuchungen mit ionisierender Strahlung ohne Kontrastmittel mit zugelassenen oder zulassungsbefreiten Radiopharmazeutika oder konformitätsbewerteten und gemäss Gebrauchsanweisung verwendeten Medizinprodukten, solange die effektive Dosis < 5mSv pro Projekt und Person liegt

Tab. 3: Kategorisierung Übriger klinischer Versuche in Abhängigkeit von Standardvorgehen, z.B. gemäss gültiger internationaler Leitlinie, oder dem Ausmass an Risiken / Belastungen für die Versuchsteilnehmenden

A	B
<ul style="list-style-type: none"> ▪ gesundheitsbezogene Intervention mit minimalen Risiken und Belastungen <u>oder</u> ▪ Behandlungsstandard (international gültige Leitlinie) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ gesundheitsbezogene Intervention mit mehr als minimalen Risiken und Belastungen <u>oder</u> ▪ kein Behandlungsstandard

Risikokategorisierung klinischer Versuche nach KlinV-Mep

- Kategorisierung klinischer Versuche mit **Medizinprodukten** (KlinV-Mep Art. 6)
 - Unterscheidung von [Kategorie A](#) und [C](#) und [Unterkategorien A1, A2, C1, C2, C3](#)
 - Kriterien: [Anwendungsverbot](#), [Konformitätsbewertung](#)/ Konformitätszeichen, Anwendung gemäss [Gebrauchsanweisung](#)
 - Unterscheidung der Unterkategorien:
 - Unterscheidung von [Unterkategorie A1](#) und [A2](#) in Abhängigkeit von [Einsatz zusätzlicher invasiver / belastender Verfahren](#)
 - Unterscheidung von [Unterkategorie C1](#) (konformitätsbewertet, aber Abweichung von Gebrauchsanweisung), [C2](#) (nicht-konformitätsbewertet) und [C3](#) (Anwendung in Schweiz verboten)
 - Prüfungen der Kategorie C1 und C2 → Ziel ggf. [Konformitätsbewertung](#) (Generierung klinischer Daten für die klinische Bewertung des Medizinproduktes)

Tab. 4: Kategorisierung von Medizinprodukteprüfungen in Abhängigkeit von einem Anwendungsverbot, dem Status der Konformität, Abweichungen von der Gebrauchsanweisung und ggf. der Anwendung zusätzlicher belastender Verfahren

A		C		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Konformitätszeichen <u>und</u> ▪ Anwendung gemäss Gebrauchsanweisung <u>und</u> ▪ Anwendung in Schweiz nicht verboten 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Konformitätszeichen <u>und</u> ▪ Anwendungs-abweichung von Gebrauchsanweisung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kein Konformitätszeichen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anwendung in Schweiz verboten
<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine zusätzlichen invasiven oder belastenden Verfahren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zusätzliche invasive oder belastende Verfahren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ konformitätsbezogen * oder ▪ nicht-konformitätsbezogen <p>(* Konformitätsbewertung angestrebt)</p>		
A1	A2	C1	C2	C3

- Kategorisierung klinischer Versuche mit **In-vitro-Diagnostika (IvD)** (KlinV-Mep Art. 6a)
 - **komplizierter** als bei klassischen Medizinprodukten
 - obwohl ein IvD naturgemäss biologisches Material ohne direkte Intervention am Menschen analysiert (geringes Risiko) → Ergebnisse aus IvD-Testungen haben i.d.R. Einfluss auf weiteres diagnostisches / therapeutisches Vorgehen (= Patientenmanagement) → Messergebnisse können gravierende, die physische oder psychische Unversehrtheit des Körpers beeinflussende, Folge-Interventionen, z.B. OP, medikamentöse Therapie, Änderung bisheriger Behandlungskonzepte, anzeigen und nach sich ziehen
 - Unterscheidung von **Kategorie A** und **C** und **Unterkategorien A1, A2, C1, C2, C3**
 - Kriterien: **Anwendungsverbot**, **Konformitätsbewertung/** Konformitätszeichen, Anwendung gemäss **Gebrauchsanweisung**, **interventionelles versus nicht-interventionelles** Vorgehen
 - Unterscheidung der Unterkategorien:
 - Unterscheidung von **Unterkategorie A1** und **A2** in Abhängigkeit vom **Einsatz chirurgisch-invasiver** oder **anderer invasiver / belastender Verfahren**
 - Unterscheidung von **Unterkategorie C1** (konformitätsbewertet, aber Abweichung von Gebrauchsanweisung), **C2** (nicht-konformitätsbewertet) und **C3** (Anwendung in Schweiz verboten)
 - Prüfungen der Kategorie A2, C1 und C2 → Ziel ggf. **Konformitätsbewertung** (Generierung klinischer Daten für die klinische Bewertung des IvD)
 - Unterscheidung interventionelles versus nicht-interventionelles Vorgehen:
 - in Abhängigkeit davon, ob Testergebnisse für Entscheidungen zum weiteren diagnostisch-therapeutischen Vorgehen (Patientenmanagement) verwendet werden
 - weitere Besonderheit: nicht-interventionelle Leistungsstudien ohne chirurgisch-invasive oder zusätzliche andere invasive / belastende Verfahren **≠ klinischen Studien, sondern nicht-klinische Versuche nach Humanforschungsverordnung (HFV)** (z.B. Untersuchung normaler Blutprobe oder Abstrich → ausschliesslich zur Testung der Leistungsfähigkeit des IvD-Verfahrens genutzt)
 - prospektiv geplant: nach **HFV Kapitel 2 (HFV2)**
 - Nutzung von aus Routinebehandlung stammendem / bereits entnommenem biologischen Material (= Weiterverwendung): **nach HFV Kapitel 3 (HFV3)**

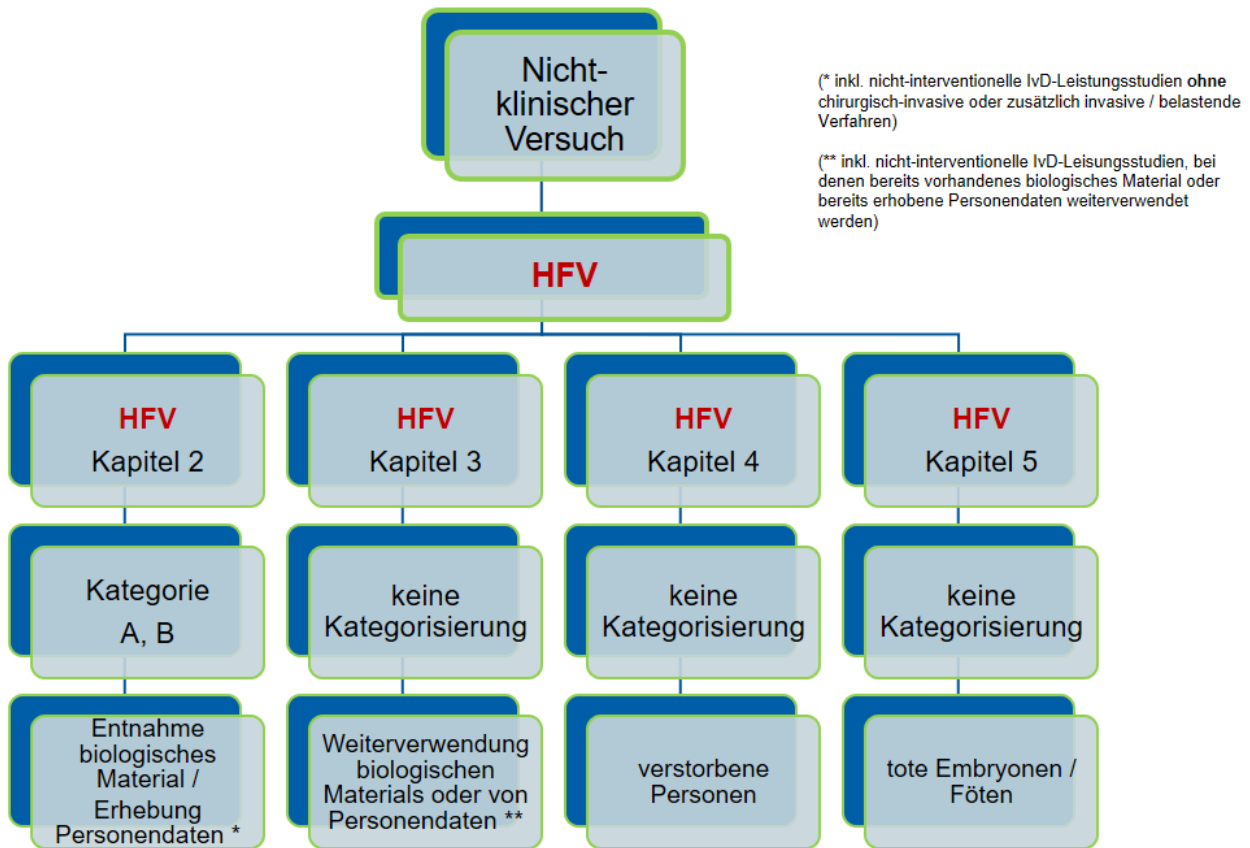
Tab. 5: Kategorisierung von IVD-Leistungstudien in Abhängigkeit vom Impact der Testergebnisse für das Patientenmanagement, einem Anwendungsverbot, dem Status der Konformität, Abweichungen von der Gebrauchsanweisung und ggf. der Anwendung chirurgisch-invasiver oder zusätzlicher belastender Verfahren

A			C		
interventionell	nicht-interventionell		interventionell		
<ul style="list-style-type: none"> Konformitätszeichen <u>und</u> Anwendung gemäss Gebrauchsanweisung <u>und</u> Anwendung in Schweiz nicht verboten 			<ul style="list-style-type: none"> Konformitätszeichen <u>und</u> Anwendungs-abweichung von Gebrauchsanweisung 	<ul style="list-style-type: none"> kein Konformitätszeichen 	<ul style="list-style-type: none"> Anwendung in Schweiz verboten
<ul style="list-style-type: none"> keine chirurgisch-invasive oder zusätzlich invasive / belastende Verfahren 	<ul style="list-style-type: none"> chirurgisch-invasive oder zusätzlich invasive / belastende Verfahren 	<ul style="list-style-type: none"> keine chirurgisch-invasive oder zusätzlich invasive / belastende Verfahren 			
	<ul style="list-style-type: none"> konformitätsbezogen * <u>oder</u> nicht-konformitätsbezogen (* Konformitätsbewertung angestrebt)				
A1	A2	HFV	C1	C2	C3

Risikokategorisierung nicht-klinischer Versuche

Die meisten Arten an nicht-klinischen Versuchen werden nicht risikobasiert kategorisiert. Nur konkreten Humanforschungsprojekten mit Personen, die prospektiv ausgerichtet sind und der Erhebung gesundheitsbezogener Daten oder der Entnahme biologischen Materials dienen (HFV, Kapitel 2/ HFV2), wird eine Risikokategorie zugeteilt.

Abb. 3: Kategorisierung nicht-klinischer Versuche gemäss HFV



Risikokategorisierung nicht-klinischer Versuche nach HFV, Kapitel 2

- Kategorisierung nicht-klinischer Versuche nach **HFV, Kapitel 2 mit Erhebung gesundheitsbezogener Personendaten oder Entnahme biologischen Materials** (KlinV Art. 2, HFV Art. 7)
 - Unterscheidung von **Kategorie A** und **B**
 - Kriterien: Ausmass an **Risiken und Belastungen** für Versuchsteilnehmende
 - Ausmass an Risiken und Belastungen:
 - Definition «**Minimale Risiken und Belastungen**» und Beispiele wie bei Kategorisierung «Übriger klinischer Versuche» (s.o.), z.B.:
 - Erhebung von Daten via Fragebögen ohne Bezugnahme auf psychisch belastende / traumatisierende Ereignisse von Versuchsteilnehmenden
 - Erhebung von Daten ohne Einbindung informationstechnologischer Devices mit erhöhter Frequenz und Intensität an optischen Reizen (könnten ggf. epileptischen Anfall auslösen)
 - Entnahmen von biologischem Material/ Proben mit etablierten Methoden (z.B. mittels eines Abstrichs)

Tab. 6: Kategorisierung nicht-klinischer Versuche nach HFV, Kapitel 2/ HFV2 in Abhängigkeit vom Ausmass an Risiken / Belastungen für den Versuchsteilnehmenden

A	B
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Massnahmen zur Entnahme von biologischem Material oder zur Erhebung von Personendaten mit minimalen Risiken und Belastungen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Massnahmen zur Entnahme von biologischem Material oder zur Erhebung von Personendaten mit mehr als minimalen Risiken und Belastungen

Die Koordinationsstelle Forschung am Menschen (kofam) des BAG bietet Forschenden Unterstützung bei der Kategorisierung ihrer Forschungsvorhaben. Sie hat auf ihrer Website u.a. einen Categorizer/ Assistent zur Kategorisierung von Versuchen ([Categoriser | Kofam](#)) aufgeschaltet

Konsequenzen der (Risiko)Kategorisierung

Die Versuchsart (klinisch versus nicht-klinisch) sowie die Risikokategorie von Forschungsvorhaben nimmt auf verschiedene Kriterien Einfluss wie:

- Anwendung einer spezifischen [Verordnung](#) (siehe Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz»)
 - nicht-klinische Versuche werden nach HFV durchgeführt
 - klinische Versuche werden entweder nach KlinV oder nach KlinV-Mep durchgeführt
- das [Bewilligungsverfahren](#) (siehe Kapitel «Bewilligungsverfahren»)
 - Bewilligungsverfahren bei der Ethikkommission
 - in Abhängigkeit von der Art und Kategorie des Versuches ordentliches, vereinfachtes oder präsidiales Bewilligungsverfahren
 - Bewilligungspflicht bei Behörden
 - alle Kategorie B- und C-Versuche mit Ausnahme der Übrigen klinischen Versuche und nicht-klinischen Versuche nach HFV (ausser nicht-klinische Versuche der Kategorie B mit Strahlungsquellen) auch von Swissmedic / ggf. Bundesamt für Gesundheit (BAG) bewilligt
 - in Abhängigkeit von Risikokategorie und Produktklassifizierung ggf. vereinfachtes Prüfverfahren von Medizinprodukteprüfungen und IvD-Leistungstudien bei Swissmedic
 - Umfang der Gesuchunterlagen
 - in Abhängigkeit von der Art des Versuches und der Risikokategorie z.T. unterschiedliche Unterlagen / Dokumente bei der Ethikkommission (und ggf. der autorisierten Behörde) einzureichen (Zunahme des Umfangs an einzureichenden Unterlagen mit Anstieg der Risikokategorie von A nach C)
- die [Gewährleistung- und Sicherstellungspflichten](#)
 - Versuche der Kategorie B und C benötigen den vorgängigen Abschluss einer Studienversicherung
- die [Dokumentation](#) von [unerwünschten Ereignissen](#) während der Versuchsdurchführung (siehe Kapitel «Sicherheitsmanagement»)
 - für manche Versuchsarten und Kategorien Dokumentation aller unerwünschten Ereignisse, für manche Kategorien nur schwerwiegende (unerwünschte) Ereignisse
 - für Kategorie A-Studien i.d.R. gemäss Pharma- oder Materiovigilanz
- bestimmte [Melde- und Berichterstattungspflichten](#) während der Versuchsdurchführung (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen»)
 - Studien-/ Abschlussbericht zwingend nur für klinische Versuche
- das [Monitoring](#) (siehe Kapitel «Monitoring»)
 - nur klinische Versuche müssen zwingend monitort werden

- die **Registrierung** (siehe Kapitel «Registrierung»)
 - nur klinische Versuche müssen in einem öffentlichen Register eingetragen werden

Tab. 7 und 8 zeigen eine Zusammenstellung der Kriterien/ Aspekte, die von der Art des Versuches (klinisch versus nicht-klinisch, Durchführung gemäss KlinV versus gemäss KlinV-Mep) und der Risikokategorie (v.a. A versus B / C) beeinflusst werden. Sie dienen als Vorausschau für die weiteren Folgekapitel und können mit deren Inhalten entsprechend abgeglichen werden.

Tab. 7: Einfluss der Versuchsart auf Kriterien der vorbereitenden Versuchsphasen und der Durchführungs-Phase

nicht-klinisch	klinisch
<ul style="list-style-type: none"> ▪ gemäss HFV ▪ EK-Bewilligung: mehrheitlich Präsidial-verfahren ▪ keine Bewilligung von Seiten Swissmedic / BAG (ausser von Seiten BAG bei bestimmten Versuchen mit Strahlungsquellen) ▪ keine Registrierungs-Pflicht ▪ keine Dokumentation von unerwünschten Ereignissen ▪ Meldepflichten nur an EK ▪ keine Sicherstellungspflicht bei Versuchen der Kategorie A und Weiterverwendungsprojekten, reduzierte Sicherstellungspflicht für Versuche der Kategorie B ▪ keine Monitoring-Pflicht 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ gemäss KlinV oder KlinV-Mep ▪ EK-Bewilligung: mehrheitlich ordentliches Verfahren ▪ ggf. zusätzliche Bewilligung von Seiten Swissmedic / ggf. BAG (Übrige klinische Versuche nur von Seiten BAG bei bestimmten Versuchen mit Strahlungsquellen) ▪ Registrierungs-Pflicht ▪ Dokumentation von unerwünschten Ereignissen ▪ Meldepflichten an EK und ggf. zusätzlich an Swissmedic / BAG ▪ umfassendere Sicherstellungspflicht (Haftplichtversicherung) ▪ Monitoring-Pflicht (risikobasiert)

Tab. 8: Einfluss der Risikokategorie und der geltenden Verordnung bei klinischen Versuchen für vorbereitende Versuchsphasen und der Durchführungs-Phase

klinisch - Kategorie A	klinisch - Kategorie B & C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ EK-Bewilligung: mehrheitlich vereinfachtes Verfahren ▪ keine Bewilligung von Seiten Swissmedic / BAG ▪ keine Dokumentation von unerwünschten Ereignissen (Ausnahme Medizinprodukte-Prüfungen / IvD-Leistungstudien) ▪ Meldepflicht von unerwünschten Ereignissen an EK, bestimmte unerwünschten Ereignisse an Swissmedic entsprechend Pharmakovigilanz (HMG Art. 59, VAM Art. 63) oder Materiovigilanz (MepV Art. 66, IvDV Art. 59) ▪ reduzierte Sicherstellungspflicht ▪ risikobasiertes Monitoring (weniger intensiv) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EK-Bewilligung: mehrheitlich ordentliches Verfahren ▪ zusätzliche Bewilligung von Seiten Swissmedic (evtl. erleichterte Prüfung) / ggf. BAG (Übrige klinische Versuche nur von Seiten BAG bei bestimmten Versuchen mit Strahlungsquellen) ▪ standardisierte Dokumentation von unerwünschten Ereignissen ▪ Meldepflicht der meisten unerwünschten Ereignisse an EK und an Swissmedic ▪ volle Sicherstellungspflicht ▪ risikobasiertes Monitoring (intensiv)

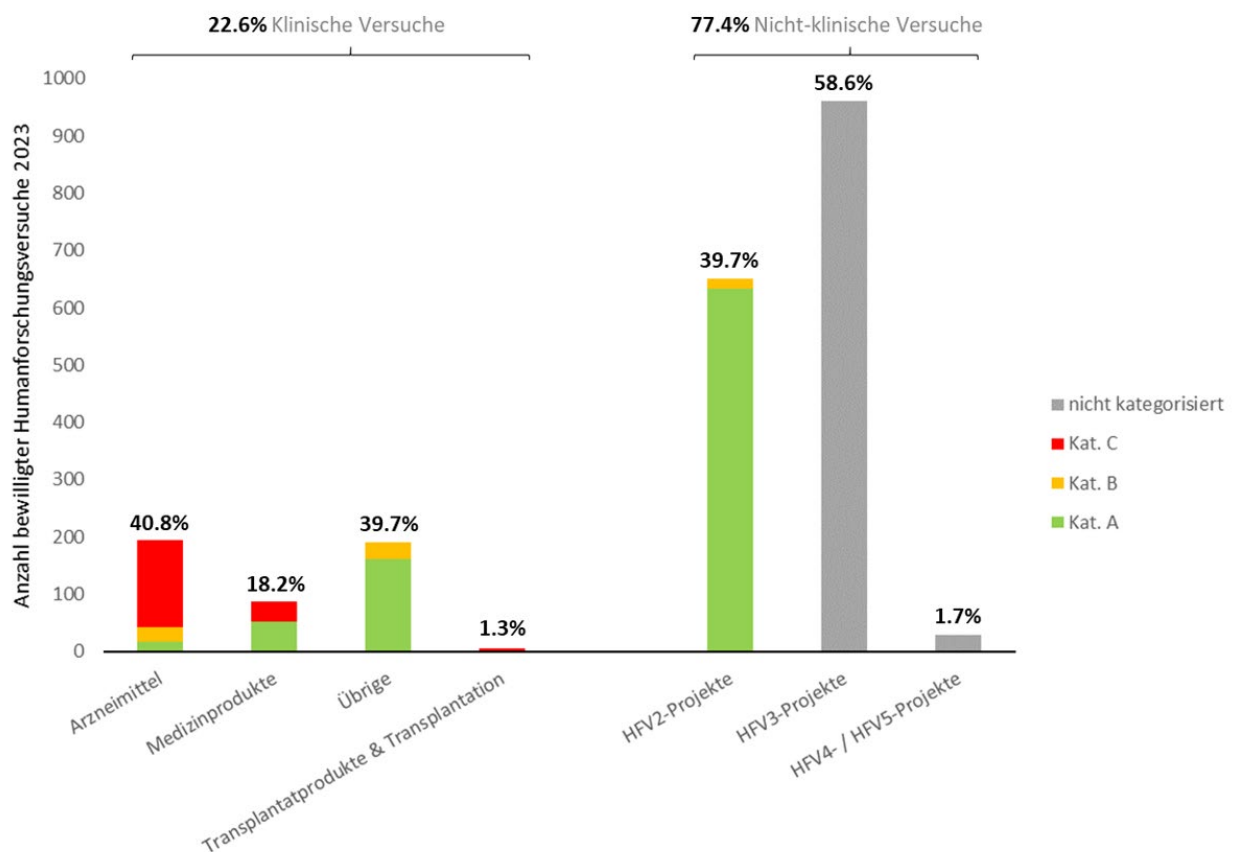
Exkurs: Humanforschungsversuche in der Schweiz nach Versuchsart und Risikokategorie

In der Schweiz werden jährlich zwischen 2000 und 2500 Humanforschungsanträge (gemäss dem Geltungsbereich des HFG) bewilligt. Darunter fallen knapp 25% klinische Versuche mit annähernd gleichem Anteil an Kategorie A- und Kategorie B- / -C-Studien (siehe Abb. 4).

Mit über 3 mal mehr Bewilligungen von Humanforschungsversuchen nach HFV (HFV2-HFV5) dominiert jedoch klar die nicht-klinische Forschung, wobei mit mehr als der Hälfte die Weiterverwendungsprojekte nach HFV Kapitel 3 (= HFV3/ Weiterverwendungsforschung) überwiegen (siehe Abb. 4). In diese Gruppe an Projekten fallen viele Abschlussarbeiten (Master- / Doktorarbeiten) von Studierenden.

Auch HFV-Forschungsprojekte unterliegen einer Reihe regulatorischer und operativer Bedingungen, die von den Anforderungen an klinische Studien z.T. abweichen (siehe Kapitel «Forschungsethik und Richtlinien für die Humanforschung»).

Abb. 4: Bewilligung von Humanforschungsversuchen in Abhängigkeit von der Art und Kategorie: Stand 2022 (BAG / kofam, 2024)



Hinweis:

USZ-internen Kursteilnehmenden, die ausschliesslich oder zusätzlich zu klinischen Versuchen auch HFV-Forschung am Universitätsspital Zürich (USZ) betreiben, empfiehlt sich neben der Belegung des GCP-Basiskurses die vom Clinical Trials Center (CTC) Zürich angebotene Schulung «**HFV@USZ**» (USZ-intern buchbar via USZ-LMS).

Referenzen

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2000, Stand: 01.01.2025): *Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte - Heilmittelgesetz (HMG)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2001/422/de>

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2011, Stand: 01.09.2023): *Bundesgesetz über die Forschung am Menschen - Humanforschungsgesetz (HFG)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/617/de>

Bundesamt für Gesundheit (BAG) - Koordinationsstelle Forschung am Menschen (kofam) (2023): *Tätigkeiten der Ethikkommissionen für die Forschung 2022*,
https://kofam.ch/upload/gutachten_und_berichte/BAG_Jahresbericht_2022_A4_DE_def.pdf

Bundesamt für Gesundheit (BAG) - Koordinationsstelle Forschung am Menschen (Kofam): *Categorizer - Assistent zur Kategorisierung von Humanforschungsprojekten*, <https://www.kofam.ch/de/categoriser>, letzter Abruf: Januar 2024

Bundesamt für Gesundheit (BAG) & Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen swissethics (2024): *Human Research in Switzerland 2023 - Descriptive statistics on research covered by the Human Research Act (HRA)*,
https://swissethics.ch/assets/swissethics/jahresberichte/bag_statistikbericht_2023.pdf

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2023): *Verordnung über die Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche - Humanforschungsverordnung (HFV)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/642/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Ausnahme klinischer Versuche mit Medizinprodukten - Verordnung über klinische Versuche (KlinV)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/643/de>

Schweizerischer Bundesrat (2020, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/553/de>

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2024): *Liste aller Länder mit vergleichbarer Humanarzneimittelkontrolle*, Verzeichnis, Version 3.2,
file:///C:/Users/filcl/Downloads/ZL000_00_011d_VZ%20Verzeichnis%20Liste%20aller%20L%C3%A4nder%20mit%20vergleichbarer%20Humanarzneimittelkontrolle.pdf

Studiendokumente

Lernziele

Kursteilnehmende...

- haben einen Überblick zu wichtigen Studiendokumenten, die während der Planungs-Phase eines Humanforschungsversuchs erstellt/ verfasst werden müssen.
- kennen die formalen und inhaltlichen Anforderungen an einen Prüfplan/ das Studienprotokoll.
- wissen um die Bedeutung und notwendigen Inhalte einer Investigator's Brochure (IB).
- kennen die formalen und inhaltlichen Anforderungen an einen Prüfbogen/ Case Report Form (CRF).
- wissen um die formalen und inhaltlichen Anforderungen an eine Studien-/ Patienteninformation (PatInfo) und Einwilligungserklärung/ Informed Consent Form (ICF).
- haben eine Idee davon, was in rekrutierungsunterstützenden Informationsmaterialien für einen Versuch enthalten sein darf und was nicht.

Relevanz

Ein Grossteil der Studiendokumente muss während der Planungs-Phase eines Humanforschungsversuchs erstellt werden, da sie u.a. als Bestandteil der Gesuchunterlagen bei der Beantragung auf Bewilligung bei der Ethikkommission (und ggf. autorisierter Behörden) mit einzureichen sind. Dazu gehören:

- Prüfplan/ Projektplan / Studien-/ Projektprotokoll
- Investigators's Brochure (IB)/ Prüferinformation
- Prüfbogen/ Case Report Form (CRF)
- Studien-/ Patienteninformation (PatInfo) und Einwilligungserklärung/ Informed Consent Form (ICF)
- ggf. rekrutierungsunterstützendes Informationsmaterial, z.B. Anzeigen, Flyer

Prüfplan/ Studienprotokoll (KlinV Art. 4a, 25 32, 35-36, 53; KlinV-Mep Art. 3; HFV Art. 2, 15, 26, 34, 37, 41, 45; ICH-E6(R2) 1.44, 6.1-6.16; ISO 14155:2020 3.9, 6.4, Anhang A; ISO 20916:2019 3.12, 5.5, Anhang B; swissethics; SPIRIT; STROBE, CTC)

Der Prüfplan/ das Studienprotokoll (Clinical Investigation Plan (CIP) bei Medizinprodukteprüfungen, Clinical Performance Study Protocol (CPSP) bei IvD-Leistungsstudien) ist das **«Herzstück» eines Forschungsversuches**. Darin werden detailliert alle das Forschungsvorhaben betreffenden Aspekte, wie z.B. Ziele, Design, Methodik, statistische Überlegungen, Versuchsablauf/ study schedule, Datenmanagement, Qualitätsmanagement, etc., beschrieben.

Es gibt bzgl. Format und Inhalt bestimmte Anforderungen an einen Prüfplan/ ein Studienprotokoll, die sich aus den GCP-Richtlinien und / oder anderen gesetzlichen Festlegungen, wie dem Humanforschungsgesetz (HFG) [swiss_req_int_prot_e_v8.0.pdf \(swissethics.ch\)](https://www.swissethics.ch/swiss_req_int_prot_e_v8.0.pdf), ergeben:

- für klinische Studien mit Arzneimitteln
 - gemäss ICH-E6(R2) 1.44, 6.1-6.16
- für klinische Studien mit Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs), der Transplantation und Übrige klinische Versuche
 - zusätzlich zur ICH-E6(R2) (s.o.) gemäss Prüfbereiche der Ethikkommission (siehe KlinV Art. 25, 53, Annex 3) und Prüfbereiche der Heilmittelbehörde «Swissmedic» (siehe KlinV Art. 32, Annex 4) und Prüfbereiche des Bundesamts für Gesundheit (BAG) (KlinV Art. 35-36, 54, Annex 4)
- für klinische Prüfungen mit Medizinprodukten (CIP)
 - gemäss Norm ISO 14155:2020 3.9, 6.4, Anhang A
- für Leistungsprüfungen mit IvD (CPSP)
 - gemäss ISO 20916:2019 3.12, 5.5, Anhang B
- nicht-klinische Forschungsprojekte
 - gemäss Prüfbereiche der Ethikkommission (siehe HFV Art. 15, 34, 37, 41, 45)

Auf der swissethics-Webpage werden unter der Rubrik «Vorlagen / Checklisten» u.a. Templates für Studienprotokolle der verschiedenen Versuchsarten angeboten: [swissethics | Studienprotokolle](#), welche regelmässig angepasst werden und damit jeweils dem aktuellen Stand der regulatorischen Anforderungen entsprechen. Es muss **IMMER** zwingend die [aktuelle Template-Version](#) von dieser Website verwendet werden.

Hinweis:

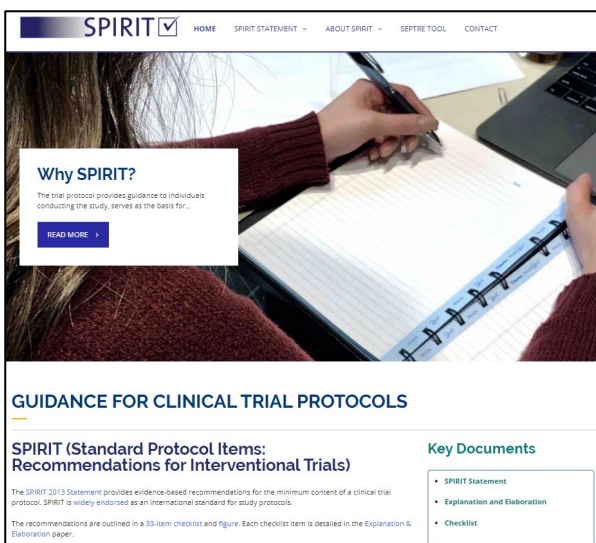
Die Templates der swissethics können ggf. auch über das Clinical Trials Center (CTC), Abteilung «**Regulatory Affairs (RA)**» angefragt werden: CTC-RA@usz.ch

Die Abteilung bietet Forschenden zudem Beratungen zu regulatorischen Fragen, wie Kategorisierung, Studiendokumente, Bewilligungsverfahren, etc., an.

Für die Entwicklung von Studienprotokollen stehen weitere verschiedene [Hilfsmittel](#) zur Verfügung:

- Instrument [SPIRIT](#) (**S**tandard **P**rotocol **I**tems: **R**ecommendations for **I**nterventional **T**rials) **2013 Statement** (inkl. SPIRIT Explanation & Elaboration paper)
 - = Produkt eines internationalen Konsortiums aus Experten von Akademie, Industrie und Förderinstitutionen
 - listet notwendige Elemente eines Forschungsplans für [interventionelle Studien](#) (und damit v.a. für klinische Versuche) aus wissenschaftlicher, ethischer und administrativer Sicht
 - beschreibt Methoden, stellt umfangreiche Check-Listen zur Prüfplan-/ Studienprotokoll-Entwicklung zur Verfügung

Abb. 1: Screenshot SPIRIT-Webpage (<http://www.spirit-statement.org/>)



- Instrument [STROBE](#) (**S**trengthening the **R**eporting of **O**bservational Studies in **E**pidemiology)
 - = Produkt eines internationalen Gremiums von Epidemiologen, Statistikern, Forschern und Editoren
 - beschreibt notwendige Kriterien epidemiologischer Berichterstattung und Elemente eines Prüfplans für [Beobachtungsstudien](#) (und damit v.a. für nicht-klinische Humanforschungsversuche nach HFV)
 - listet methodischer Ansätze und Checklisten für die Prüfplan-/ Studienprotokoll-Entwicklung

Abb. 2: Screenshot STROBE-Webpage (<http://www.strobe-statement.org/>)



Die Anforderungen an einen Prüfplan/ ein Studienprotokoll unterscheiden sich in formaler und inhaltlicher Hinsicht.

Die **formalen Bedingungen** - ungeachtet der Versuchsart - sind:

- Titelseite
 - Titel der Studie und Titel in Kurzform
 - Studientyp
 - Studienkategorie
 - angedachtes Register und Nummer (bei klinischen Versuchen)
 - Studien-ID (wie in Fusszeile)
 - Name, Titel, Kontaktangaben des Sponsors, Sponsor-Investigators (bei Medizinprodukteprüfungen ggf. auch Sponsor-Vertreter)
 - ggf. Name, Titel, Kontaktangaben des Monitors (falls anders als bei Sponsor)
 - Name, Titel, Name Prüfzentrum und Kontaktangaben der verantwortlichen Prüfperson (Principal Investigator (PI)) (bzw. des koordinierenden PI bei multizentrischen Versuchen)
 - ggf. Name, Titel, Name Prüfzentrum und Kontaktangaben der verantwortlichen PIs beteiligter Prüfzentren bei multizentrischen Versuchen
 - ggf. Name, Kontaktangaben von involvierten Drittparteien/ Institutionen, wie Labor, Bildgebung, Physiotherapie, etc.
 - Art, Name des Prüfproduktes / der Intervention (inkl. Modell/ Typ bei Medizinprodukte-, IVD-Versuchen)
 - Prüfplan-Version (ggf. Amendment) mit Versionsdatum
- Unterschriftenseite
 - Titel der Studie
 - Studien-ID (wie in Fusszeile)
 - Ort, Datum, Name, Unterschrift des Sponsors / Sponsor-Investigators
 - bestätigt, dass ihm das Protokoll inhaltlich bekannt und so genehmigt
 - bestätigt, dass Studie entsprechend Deklaration von Helsinki, geltender Richtlinien / Normen, gesetzlicher Bestimmungen durchgeführt
 - Ort, Datum, Name, Titel des PI/ (ggf. koordinierende Prüfperson bei multizentrischen Versuchen)
 - bestätigt, dass Protokoll inhaltlich bekannt und verstanden
 - bestätigt, dass Studie gemäss dem Protokoll, der Deklaration von Helsinki, geltender Richtlinien / Normen, gesetzlicher Bestimmungen durchgeführt
 - ggf. weitere Personen, z.B. weitere PIs bei multizentrischen Versuchen, Statistiker, Monitoring-Institution, etc.
- Inhaltsverzeichnis (Themen/ Inhalte, nummeriert)

- Synopsis (Zusammenfassung des Forschungsprojektes)
 - v.a. wenn Protokoll umfangreicher als 25 Seiten
 - wesentliche Protokoll-Inhalte und Studienkriterien tabellarisch in Kurzform
- Abkürzungsliste
- Glossar
- ggf. Zusammenfassung der Protokoll-Historie (bei Protokoll-Änderungen/ Amendments)
- jede Seite mit Fusszeile inkl. Titel Kurzform, Studien-ID, Versionsnummer und Versionsdatum (Tag/Monat/Jahr), Seitenzahl (x/xx)

Die **Bedingungen** an das Studienprotokoll in **inhaltlicher Hinsicht** sind z.T. abhängig von der Versuchsart und umfassen:

- Aufführung aller involvierten Studienakteure (ggf. Verweis auf «Liste der Studienzentren» im Anhang)
 - Sponsor / Sponsor-Investigator, ggf. auch Sponsor-Vertreter (inkl. Kontaktangaben, Rolle in der Studie, Art der Verantwortlichkeiten, ggf. Art der delegierten Verantwortlichkeiten, z.B. an eine CRO)
 - PI (inkl. aller Kontaktangaben)
 - BiostatistikerIn (inkl. Kontaktangaben)
 - MonitorIn, bei klinischen Studien (inkl. Kontaktangaben der monitorierenden Institution)
 - ggf. Labor (inkl. Kontaktangaben)
 - ggf. Data Safety Monitoring Committee (inkl. Rolle und Ansprechpartner)
 - ggf. weitere relevante Personen, Organisationen, Institutionen, Komitees
- Ziel und Zweck
 - Fragestellung
 - primäre und sekundäre Endpunkte/ Zielgrössen (Spezifizierung der Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter) inkl. Begründung
- Hintergrundinformationen
 - Beschreibung der zu behandelnden Krankheit
 - Beschreibung der gegenwärtigen therapeutischen Möglichkeiten (ggf. Standard of Care)
 - Beschreibung der konkreten Wirkungsweise des Prüfproduktes / der Intervention
- Versuchspersonenpopulation
 - Herkunft der Versuchsteilnehmenden inkl. derer für potentielle Kontrollgruppe(n) (ambulant / hospitalisiert, Name der Spitäler/ Praxen, Name der Studienzentren)
 - Rekrutierungsprozess (ggf. inkl. rekrutierungsunterstützende Informationen, wie Anzeigen, Flyer)
 - ausführliche Begründung für den Fall des Einschlusses vulnerabler Studienteilnehmender
 - Einschlusskriterien
 - Ausschlusskriterien (inkl. Begründung für Ausschluss oder beabsichtigte Unterrepräsentation relevanter Personengruppen)
 - Screening-Prozess
 - Allokationsprozedere, falls kontrollierte Studie (ggf. randomisiert, verblindet)
- Informationen zum Prüfprodukt / der zu testenden Intervention
 - bei Arzneimittelstudien inkl. Angabe von Hersteller oder Entwicklerfirma, Zulassungs- oder Entwicklungsstadium (Studienphase)
 - bei Medizinprodukteprüfungen oder IvD-Leistungsstudien inkl. Angabe von Hersteller oder Entwicklerfirma, Konformitätsstatus oder Entwicklungsstadium (Studienphase), Unique Device Identifier (UDI), Angabe, ob Software oder Zubehör, Angaben zur Bedienung
 - Angaben zu präklinischen Daten (ggf. Verweis auf «IB» im Anhang)
 - Angaben zu bisherigen klinischen Daten (z.B. aus anderen Studienphasen, ggf. Verweis auf «IB» im Anhang)
 - Beschreibung und Begründung des Verabreichungsweges / der Anwendung, der Dosierung, des Dosierschemas
 - Beschreibung potentieller Risiken des Heilmittels / der Intervention (z.B. bekannte Nebenwirkungen, Anwendungsrisiken, ggf. Verweis auf «IB»)
 - Art von Messungen, Messmethoden, Art technischer Geräte oder Tests
 - Verpackung, Labelling, Transport- und Lagerungsbedingungen

- Studiendesign
 - Studienart (Interventionsstudie / Beobachtungsstudie)
 - Begründung für den Einsatz von Vergleichsprodukten oder Placebo / Sham-Intervention
 - Design / Anzahl Studienarme (Parallelgruppen-Design / Cross-over-Design / adaptives Design; offen / kontrolliert / randomisiert kontrolliert, ggf. verblindet)
 - Massnahmen zur Vermeidung von Bias / Confounding (Randomisierung, Verblindung, Matching, etc.)
 - Anzahl Zentren (national, international) (ggf. Verweis auf «Liste aller Zentren» im Anhang)
- Statistik (ggf. Verweis auf «Statistical Analysis Plan (SAP)» im Anhang)
 - generierte Hypothesen
 - Angabe der Fallzahl (Art und Weise der Berechnung) und Begründung der Stichprobengrösse
 - Art des statistischen Tests
 - ggf. angedachte Zwischenauswertungen (Interimsanalysen)
 - Umgang mit fehlenden Daten und Drop-outs
- Versuchsablauf
 - zeitlicher Ablauf
 - Behandlungsdauer
 - Dauer der Studie (pro Studienteilnehmendem / komplett)
 - Zeitpunkt(e) der Datenerhebung (ggf. inkl. Flowchart / Tabellen mit allen Visiten, Interventionen/ Prozeduren, Follow up-Phase) (ggf. Verweis auf «Versuchsablauf-Plan» im Anhang)
 - Beschreibung und Begründung potentieller Begleitbehandlungen
 - Prüfung des Einhaltens der Teilnahmebedingungen (Compliance) und Umgang mit Non-compliance
 - Prüfprodukt-Handling (Bereitstellung, Lagerung am Zentrum, Buchhaltung/ accountability)
 - ggf. Handling von biologischem Material/ Proben (Lagerung, Transport, Bearbeitungsschritte, Entsorgung)
- Sicherheitsaspekte
 - Definition, Erhebung und Handhabung von unerwünschten Ereignissen und anderen sicherheitsrelevanten Ereignissen
 - Meldung von bestimmten unerwünschten Ereignissen (Fristen, Verantwortlichkeiten)
 - ggf. Ein- oder Ausschluss von bestimmten Ereignissen
 - Dokumentation von unerwünschten Ereignissen (Verantwortlichkeiten)
 - Vorgehen bei notwendiger Entblindung/ code breaking
 - Verweis auf Existenz potentieller Safety-Standard Operating Procedures (SOPs)/ Weisungen des Sponsors
- ethische Aspekte
 - Risiko-Kategorisierung mit Begründung
 - Ausmass eventueller Risiken und Belastungen
 - Studienphase (z.B. risikoreiche Pilot- oder FIM-Studie)
 - Vulnerabilität (z.B. Einschluss besonders schützenswerter Personen, wie Kinder, Urteilsunfähige)
 - Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses
 - Massnahmen des Risikomanagements (Risikomanagement, z.B. nach ISO 14971 bei Medizinprodukteprüfungen oder IvD-Leistungsstudien)
 - Deklaration von Interessen, v.a. Interessenskonflikte
 - Beschreibung der Rechte von Studienteilnehmenden und Gewährleistung des Datenschutzes
 - Aufklärungs- / Einwilligungsprozedere (Verweis auf «Studien-/ Patienteninformation und Einwilligungserklärung» im Anhang) (bei multizentrischen Versuchen muss die koordinierende Prüfperson auf dem Protokoll schriftlich bestätigen und signieren, dass die Studieninformation den Schweiz-Vorgaben entspricht und passend formuliert ist)
 - Widerrufsrecht (v.a. Beschreibung von Follow up-Szenario)
 - finanzielle Entschädigung (**CAVE:** nur bei Studien ohne potentiellen Benefit für Studienteilnehmende, wie bei gesunden Probanden in FIM-Studien oder Kontrollgruppen)
 - Vorgehen im Falle von frühzeitigem Studienabbruch (Abbruchkriterien inkl. Follow-up-Szenario)

- regulatorische Aspekte
 - übergeordnetes Ziel der Studie (Markteinführung, Konformitätsbewertung, Zulassung, Registrierung, Entwicklung einer Standardtherapie-Leitlinie, Aufbau eines Registers / einer Biobank, Publikation)
 - Registrierung bei klinischem Versuch bzw. wo vorgesehen (ggf. Links zum angedachten Register)
 - Anzahl Zentren (monozentrisch, multizentrisch national / international) (ggf. Verweis auf «Liste aller Zentren» im Anhang)
 - verantwortliche Ethikkommission (inkl. der entsprechenden Melde- / Berichterstattungspflichten an diese), ggf. beteiligte Ethikkommission(en) bei multizentrischen nationalen Versuchen
 - verantwortliche Behörden (inkl. der entsprechenden Melde- / Berichterstattungspflichten an diese)
 - Vorgehen im Falle von Protokoll-Änderungen/ Amendments
- Datenmanagement (ggf. Verweis auf «Datenmanagement-Plan» im Anhang)
 - Inhalt und Parameter des Prüfbogens/ Case Report Forms (CRF) sowie Art des CRF (Papier-basiert / elektronisch)
 - Erhebung, Handling, Management von Forschungsdaten
 - Herkunft der Daten
 - Übertrag von Quelldaten ins CRF (wie, durch wen?)
 - Art der benutzten Datenbank (GCP-konform / nicht GCP-konform), Zugang, Prozesse der Verifizierung, Validierung, Back-up
 - Art der Daten (genetisch / nicht-genetisch), Art der Daten im Hinblick auf Personenbezug (unverschlüsselt / verschlüsselt)
 - Gewährleistung des Zugangs zu Quell- und Studiendaten für Monitore, Auditoren, Inspektoren
- Datenschutz
 - ist Verschlüsselung/ Codierung/ Pseudonymisierung von Daten oder Proben geplant → Angabe, wer/ welche Instanz den Schlüssel verwaltet
 - ist Anonymisierung von Daten oder Proben geplant → Angabe, wie hoch das Re-Identifizierungsrisiko ist und wie betroffene Personen darüber (und entsprechende Konsequenzen) aufgeklärt / informiert werden
 - ggf. geplante Weiterverwendung von Daten / biologischem Material
 - ggf. geplante Weitergabe von Daten / biologischem Material an Dritte (Besonderheiten bei Weitergabe ins Ausland)
- Lagerung / Aufbewahrung / Archivierung von Forschungsdaten / -dokumenten (ggf. auch von biologischem Material) – wo, wie, wie lange, zugänglich für wen?
- Qualitätskontrolle, Qualitätssicherung
 - Art des angedachten Qualitätsmanagements (ungeachtet von Art des Versuches)
 - bei klinischen Versuchen: angedachte Monitoring-Aktivitäten (ggf. Verweis auf «Monitoring-Plan» im Anhang)
 - Art und Anzahl Monitoring-Visiten (Intensität, risikobasiert, vor Ort, remote)
 - Art der Dokumente und Daten, die monitort werden sollen
 - ggf. bereits angedachte Audits
 - bei klinischen Versuchen: Vorgehen im Falle von Inspektionen
- Veröffentlichung/ Publikation
 - falls nicht in separaten Verträgen (Anhang) festgelegt → wer darf was, wann, in welcher Form publizieren (Rechte, ggf. Restriktionen)
 - ggf. gemäss Open Science-Prinzip inkl. Open Research Data in öffentlich zugänglichen Infrastrukturen/ Langzeit-Repositorien
 - schliesst auch potentielle Veröffentlichung von Ergebnissen in Registern ein (z.B. in Primärregister nach Medizinprodukteprüfungen / IvD-Leistungstudien)
- Finanzierung / finanzielle Unterstützung (Sponsoring/ Funding)
 - falls nicht thematisiert in separaten Verträgen (Anhang) → kurze Übersicht zu finanziellen und / oder materiellen Mitteln und deren Herkunft
- Versicherung
 - bei klinischen Studien Kategorie B und C: falls nicht aus separat beiliegender Versicherungs-Police (Verweis auf «Versicherungs-Police» im Anhang) erkenntlich → Bestätigung, dass Sponsor eine

Studienversicherung abgeschlossen hat (ggf. Kollektiv-Versicherung von Institutionen, wie Universitätsspital Zürich (USZ))

- Referenzen / Literatur
 - ggf. auch eigene unveröffentlichte Ergebnisse, Daten
- Gesetze, Richtlinien / Normen, nach denen das Forschungsprojekt durchgeführt wird
 - die nationalen Gesetze (HFG) und Verordnungen (KlinV, KlinV-Mep oder HFV) sowie internationalen Richtlinien (z.B. ICH-E6, ISO 14155, ISO 20916) aufführen, gemäss derer das Forschungsvorhaben durchgeführt wird
 - **CAVE:** Bestätigung der Durchführung eines Humanforschungsversuchs immer gemäss der tatsächlich für den Versuch geltenden gesetzlichen Bestimmungen (eine Protokoll-Vorlage, die in diesem Abschnitt auf die Anwendung der international gültigen «Gute Praxis-Richtlinien», wie ICH-GCP oder ISO-Normen, verweist, erlaubt Audits und Inspektionen strikt nach diesem Commitment im Protokoll → d.h. immer korrekte Studienprotokoll-Template-/ Vorlage wählen!)
- Anhänge
 - Liste der Studienzentren (inkl. Adressen, lokale PIs, Mitarbeiterlisten)
 - unterzeichnete Verträge, Vereinbarungen zwischen allen Partner und Parteien
 - ggf. Versicherungs-Police oder Bestätigung über Abschluss
 - CRF (falls Design bereits steht), ansonsten Parameterliste
 - ggf. Versuchsablauf-Plan/ study schedule (mit Grafiken)
 - ggf. Statistical Analysis Plan (SAP)
 - Studien-/ Patienteninformation (PatInfo) und Einwilligungserklärung/ Informed Consent Form (ICF)
 - ggf. rekrutierungsunterstützende Informationsmaterialien, wie Anzeigen, Flyer
 - Investigator`s Brochure (IB) oder Äquivalent
 - Vereinbarung zwischen PI und Sponsor, dass PI alle sicherheitsrelevanten Aspekte/ Ereignisse/ Vorkommnisse innert gesetzlich festgelegter Fristen an den Sponsor meldet → v.a. im Falle vereinfachter Prüfung von Medizinprodukte-Studien/ IvD-Leistungstudien bei Swissmedic (siehe Kapitel «Bewilligungsverfahren»)
 - ggf. Monitoring-Plan
 - Datenmanagement-Plan (DMP)

Ein Forschungsversuch muss IMMER zwingend gemäss den Beschreibungen und Angaben im bewilligten Prüfplan/ Studienprotokoll durchgeführt werden. Abweichungen von den Vorgaben im Protokoll gelten als [«GCP-Verletzung/ protocol violation»](#). Sollen Veränderungen am Protokoll vorgenommen werden, müssen diese in Abhängigkeit von der Bedeutsamkeit der Änderung ggf. vorgängig bewilligt werden, bevor sie in den Studienablauf implementiert werden können (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen»).

Investigator`s Brochure (IB) (ICH-E6(R2) 1.36, 5.12, 7.1-7.5; ISO 14155:2020 3.31; 6.5, Anhang B; ISO 20916:2019 3.22, 5.4, Anhang C)

Die IB oder auch Prüfer-Information stellt eine Zusammenfassung aller prä-/ nicht-klinischen und und ggf. klinischen Daten / Informationen eines Prüfproduktes dar. Es sind detaillierte Kenntnisse zum Prüfprodukt, die den verantwortlichen Prüfpersonen/ Investigators und anderen in das Forschungsvorhaben involvierten Parteien (z.B. Ethikkommission, autorisierte Behörden) durch den Sponsor (bzw. Hersteller / Entwickler des Produktes) bereitgestellt werden.

Eine IB sollte einfach aufgebaut sein und die Informationen zum Produkt in präziser und objektiver Art und Weise darstellen.

Auch die IB unterliegt [formalen Anforderungen](#) und sollte wie folgt aufgebaut sein:

- Titelseite
 - inkl. Name des Sponsors, ggf. Name des Herstellers / Entwicklers
 - inkl. Handelsname, chemische Bezeichnung des Prüfproduktes
 - Versionsnummer und Versions-/ Freigabedatum

- ggf. Versionshistorie
- ggf. Geheimhaltungserklärung (Anweisung des Sponsors an Prüfperson/ Investigator und -team sowie Ethikkommission (und ggf. Behörden), die IB vertraulich zu behandeln)
- ggf. Unterschriftenseite (des Sponsors, der Experten/ Untersucher)
- Inhaltsverzeichnis
- kurze Zusammenfassung
- alle Seiten mit Fusszeile inkl. Versionsnummer, Versionsdatum (Tag/Monat/Jahr) und Seitenzahl (x/xx)

Der **Inhalt** einer IB ist von der Art und dem Umfang der verfügbaren Informationen sowie vom Entwicklungsstadium des Prüfproduktes abhängig und umfasst für gewöhnlich:

- Einleitung
 - chemische Bezeichnung, generische Bezeichnung, ggf. Handelsname
 - wirksame Bestandteile
 - pharmakologische Stoffklasse
 - Indikation(en)
- physikalische, chemische und pharmakologische Eigenschaften der Formulierung/ Darreichungsform
 - Beschreibung des Prüfprodukts inkl. aller Bestandteile
 - inklusive chemische und / oder Strukturformel
 - Ähnlichkeiten mit anderen bekannten chemischen Verbindungen
 - Eigenschaften
 - Beschreibung der Darreichungsform/ der Anwendung
 - Anweisungen zur Lagerung und Handhabung
- Daten von nicht-klinischen Studien (Präklinik)
 - in-vitro Versuche
 - Tierversuche
 - getestete Spezies (Anzahl, Geschlecht)
 - geprüfte Dosierungen
 - Dauer der Verabreichung, Intervalle
 - Dauer der Nachbeobachtung/ post-exposure follow-up
 - Art und Häufigkeit der pharmakologischen und / oder toxikologischen Effekte (mit detaillierter Beschreibung)
- Daten von klinischen Studien (Wirkung am Menschen)
 - Diskussion der bekannten Wirkungen am Menschen
 - Beschreibung der geprüften Population (Anzahl, Geschlecht, Alter, Begleiterkrankungen)
 - Pharmakodynamik (Wirksamkeit)
 - Pharmakokinetik (z.B. Bioverfügbarkeit)
 - Toxikologie
 - potentielle Wechselwirkungen/ Interaktionen
 - Sicherheitsdaten / Reference Safety Information (RSI)
 - Beschreibung aller möglicher Risiken aus Erfahrung mit verwandten Produkten
 - bekannte Nebenwirkungen (v.a. unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus vorherigen klinischen Studien / Anwendungen – tabellarisch)
 - ggf. Erfahrungen mit dem Handelspräparat (Angabe der Länder, in denen das Produkt zugelassen wurde)
 - Vorsichtsmassnahmen
 - Reference Safety Information (RSI) (gemäss Clinical Trials Facilitation and Coordination Group (CTFG) der European Medicine Agency (EMA))
 - listet tabellarisch «erwartete kritische Arzneimittel-Reaktionen/ expected Serious Adverse Reactions» (Reaktionen, die bereits mehr als einmal als «suspected» gemeldet wurden) → relevant für Sponsor, um die «Erwartung/ Expectedness» einer solchen Reaktion festlegen zu können
 - sieht u.a. vor, dass lebensbedrohliche und tödliche Arzneimittelreaktionen IMMER als «unexpected/ unerwartet» einzustufen sind
 - Dokument mit detaillierten Bedingungen/ Kriterien unter: <http://www.hma.eu/ctfg.html>

> Key document list > Clinical Trial Safety

- Hinweise
 - ggf. Verweise auf Veröffentlichungen, Berichte, etc.

Die Inhalte einer IB müssen jeweils von den Personen/ Experten genehmigt werden, die die entsprechenden Daten/ Ergebnisse erhoben haben (s.o. Unterschriftenseite).

Typische [Pendants bzw. Äquivalente](#) zur IB sind:

- die Fachinformation für zugelassene Arzneimittel
- ggf. zstzl. zur IB / zum Handbuch des Prüfers die Technische Dokumentation von Medizinprodukten / IVDs
- die Gebrauchsanweisung / Manual / Bedienungsanleitung / gültige Leitlinie für andersartige Interventionen

Gemäss GCP hat ein jährliches Review mit Überarbeitung der IB (bzw. Äquivalente) zu erfolgen oder auch ein/e häufigere [Aktualisierung/ Update](#), wenn neue Informationen über das Produkt aus der Präklinik oder klinischer Studien, bekannt werden. Eine aktualisierte IB für Produkte in laufenden klinischen Studien/ Prüfungen muss der Ethikkommission (und ggf. der autorisierten Behörden) ohne Verzögerung zur Aktualisierung der Gesuchunterlagen zugestellt werden.

I.d.R. sind neue Informationen, die in die IB einfließen müssen, so relevant, dass sie auch den Prüfplan/ das Studienprotokoll und ggf. die Studien-/ Patienteninformation (PatInfo) tangieren und im Zusammenhang mit einem Protokoll-Amendment noch vor der Überarbeitung der IB unverzüglich den Prüfpersonen/ Investigators, der Ethikkommission und zuständigen Behörden mitgeteilt werden müssen.

Prüfbogen/ Case Report Form (CRF) (ICH-E6(R2) 1.11; ISO 14155:2020 3.6, 6.6, Anhang C; ISO 20916:2019 3.9, 5.6, Anhang A5)

Wenn möglich sollte mit den Gesuchunterlagen für ein Forschungsvorhaben auch ein Muster-Prüfbogen/ Muster-CRF eingereicht werden. Dies ist das Arbeitsdokument für Prüfperson(en)/ Investigator inkl. Prüfteam sowie Datenmanager zur strukturierten Erfassung von erhobenen/ generierten Quelldaten/ source data (siehe Kapitel «Datenmanagement»). Das Muster entspricht dem Ausdruck der Vorlage eines CRFs. Die in einem CRF erhobenen Daten orientieren sich strikt am Prüfplan/ Studienprotokoll. Es werden pro Studienteilnehmendem dokumentiert:

- alle notwendigen personenspezifischen Angaben, wie z.B. Verschlüsselungs-Code, Alter/ Geburtsjahr (Ausnahmen für vollständiges Geburtsdatum siehe Kapitel «Datenschutz & Datensicherheit»), ggf. Geschlecht
- Angaben zum Gesundheitszustand des Studienteilnehmenden zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, z.B. Grösse, Gewicht, Blutdruck, Ausgangswerte der Prüf-/ Zielgrössen
- Angaben zum Gesundheitszustand des Studienteilnehmenden während des Studienverlaufs, z.B. unerwünschte Ereignisse
- alle am Teilnehmenden vorgenommene Interventionen mit dem Prüfprodukt/ betrachtete Behandlungen
- alle Daten der entsprechend zu ermittelnden Prüf-/ Zielgrössen

Für nicht-interventionelle IVD-Leistungsstudien, in denen die erhobenen Daten keine Relevanz für das weitere Patientenmanagement haben (siehe Kapitel «Kategorisierung»), ist ein CRF nicht notwendig. Man spricht dann eher von «data collection forms» oder «instrument printouts».

In Abhängigkeit von der Art der Datenerhebung (siehe Kapitel «Datenmanagement») unterscheidet man klassische [Papier-basierte CRFs \(pCRF\)](#) und [elektronische CRFs \(eCRF\)](#).

Ungeachtet der Art des CRFs gibt es einige [formelle Anforderungen](#), wie:

- Umschlagblatt mit Identifikationen/ login screen
 - Name des Sponsors
 - Versionsnummer und Versionsdatum (Tag/Monat/Jahr) des geltenden Prüfplans/ Studienprotokolls

- Versionsnummer des CRFs
- Titel der Studie/ des Projektes (ggf. inkl. Referenznummer)
- Kopf- oder Fusszeile mit Titel Studie/ des Projektes, Versionsnummer des CRF, Name Prüfbereich oder PI-ID, Identifikation des Studienteilnehmenden (z.B. Verschlüsselungs-Code, Initialen), Seitenzahl/ CRF-Nummer (x/xx)

Inhaltlich sollte das CRF so aufgesetzt sein, dass es entweder alle notwendigen Daten von Prozessen, z.B. der Intervention/ Behandlung, oder pro geplanter Visite (jeweils in chronologisch sinnvoller Abfolge) enthält. Das Format sollte so gewählt sein, dass Fehler beim Eintragen der Daten oder beim Datentransfer in andere Systeme (z.B. mittels Plausibilitäts-Checks, einheitlicher Abfolge von Standardantworten, Existenz von Feldern für «unbekannt» oder «nicht erhoben», Vermeiden von Freitexten, Angaben von Einheiten und Grössenordnungen von Laborwerten, automatischer Berechnungen, Querverweis-Möglichkeit zwischen den CRF-Elementen/ -Modulen) minimiert werden.

Abb. 3: Design-Beispiele für CRFs (Auszüge) (nach Vadakkan, 2021)

Poorly designed	Well designed
Date of visit: _____	Date of visit: □□ / □□ / □□□□ (DD/MM/YYYY)
Blood pressure: _____ / _____	Blood pressure: □□□ / □□□ (mmHg)
Pulse: _____	Pulse: □□□ (beats/min)
Temperature: _____	Temperature: □□ . □ (°C)
Respiration: _____	Respiration: □□ (/min)

Typische **Elemente/ Standardmodule** eines CRFs sind:

- ggf. Anweisungen zum Ausfüllen des CRFs (klare Definition von verwendeten Begriffen)
- Screening (ggf. inkl. Diagnostikdaten von Labor, Bildgebung, etc.)
- Dokumentation des Einholens der Einwilligung des Studienteilnehmenden
- Einschluss- / Ausschlusskriterien
- Baseline der Screening- oder 1. Visite
- demografische Angaben (s.o.)
- Diagnose/ Zustand
- Begleiterkrankungen mit potentieller Begleitmedikation(en)/ -behandlung(en)
- Datum des Einschlusses
- Interventions-/ Behandlungsvisite(n) (ggf. inkl. Diagnostikdaten von Labor, Bildgebung, etc.)
- Kontrollvisite(n) (ggf. inkl. Diagnostikdaten von Labor, Bildgebung, etc.)
- Follow-up-Visite(n)
- ggf. Eintragungen von Patienten-Tagebüchern/ Patient reported outcomes (PROs)
- unerwünschte Ereignisse/ Adverse Events (AEs) und andere sicherheitsrelevante Vorkommnisse (ggf. Produktmängel von Medizinprodukten)
- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse/ Serious Adverse Events (SAEs)
- ungeplante/ unvorhergesehene Visite(n)
- potentieller Ausstieg des Studienteilnehmenden aus der Studie (Rücknahme der Einwilligung) oder Lost to follow-up
- potentielle Protokollabweichungen / -verletzungen
- Formblatt für Unterschrift des PI zur Bestätigung der Finalisierung der Studie/ des Projektes und der Datenvollständigkeit für den entsprechenden Studienteilnehmenden

Für die Zusammenstellung und das Design des CRF ist der Sponsor verantwortlich. Er stellt das für eine Studie spezifisch generierte CRF (ggf. auch zusammen mit einem GCP-konformen

Datenmanagementsystem (DMS)) der Prüfperson/ dem Principal Investigator (PI) inkl. Prüf-Team zur Verfügung.

Falls das CRF noch nicht generiert wurde, muss alternativ eine Parameterliste als Bestandteil der Gesuchunterlagen bei Ethikkommission (und ggf. Behörden) eingereicht werden (s.o.).

Bzgl. Art und Weise der Datenübertragung ins CRF, Formen der Korrektur von Eintragungen und Finalisierung des CRFs am Ende einer Studie → siehe Kapitel «Datenmanagement» und «Monitoring»

Studien-/ Patienteninformation (PatInfo) mit Einwilligungserklärung/ Informed Consent Form (ICF) (ICH-E6(R2) 1.28, 4.8; ISO 14155:2020 3.27, 5.8, 10.5; ISO 20916:2019 3.19, 4.5, Anhang F; HFG Art. 7-8, 16-18, 32-33, 41-42; GUMG Art. 3, 23, 42-44; KlinV Art. 2, 7-9, 18a; KlinV-Mep Art. 3; HFV Art. 1a, 5a, 8-8c, 9a, 28-32; swissethics)

Forschung am / mit dem Menschen darf nur durchgeführt werden, wenn ein (potentieller) Versuchsteilnehmender nach hinreichender Aufklärung eingewilligt oder (im Fall von Weiterverwendungsforschung) nach entsprechender Information von seinem Widerspruchsrecht keinen Gebrauch gemacht hat. Diese Voraussetzung ist auch dann nötig, falls gesundheitsbezogene Daten und / oder biologisches Material nicht für ein konkretes Forschungsprojekt, sondern für eine Weiterverwendung zu Forschungszwecken (z.B. zum Aufbau einer Biobank oder eines spezifischen Registers) erhoben / entnommen werden sollen.

Potentielle Versuchsteilnehmende werden i.d.R. mündlich und schriftlich mittels einer Studien-/ Patienteninformation (PatInfo) über einen Versuch aufgeklärt (siehe Kapitel «Aufklärung & Einwilligung»).

Alle in der Schweiz beteiligten Hauptprüfpersonen/ Principal Investigators (PIs) müssen die PatInfo / das ICF erhalten und als geeignet, laienverständlich und ethisch korrekt erachten (siehe Kapitel «Bewilligungsverfahren»). Bei multizentrischen Versuchen muss die koordinierende Prüfperson auf dem Protokoll schriftlich bestätigen und signieren, dass die Studieninformation den Schweiz-Vorgaben entspricht und passend formuliert ist (s.o. Prüfplan/ Studienprotokoll).

Studien-/ Patienteninformation (PatInfo)

Der Sponsor ist für die Erstellung/ das Aufsetzen einer PatInfo verantwortlich. Genutzt wird sie dann von der Prüfperson / dem Prüfteam im Rahmen der detaillierten Aufklärung der Versuchsteilnehmenden über die Studie / das Forschungsprojekt (siehe Kapitel «Aufklärung & Einwilligung»).

Auf der swissethics-Webpage werden unter der Rubrik «Studieninformationen und -einwilligungen» neben allgemeinen Leitfäden zur Erstellung (z.B. Verständlichkeit der schriftlichen Aufklärung, elektronische Studieninformation) sowie Empfehlungen für spezifische Aufklärungssituationen (z.B. Forschung mit Urteilsunfähigen, Information von Versuchspersonen in Nicht-Landessprachen) auch Templates für Studien-/ Patienteninformationen der verschiedenen Versuchsarten nach KlinV oder HFV angeboten [swissethics | Studieninformationen und -einwilligungen](#). Diese werden regelmässig angepasst und entsprechen damit immer dem aktuellen Stand der regulatorischen Anforderungen.

Im Fall von Forschung mit Kindern oder Notfall-PatientInnen findet man unter der Rubrik «Forschung mit Kindern» [swissethics | Forschung mit Kindern](#) und «Forschung in Notfallsituationen» auch Leitfäden für die Erstellung kindgemässer / altersgerechter Studien-/ Patienteninformationen (siehe Kapitel «Aufklärung & Information») sowie Templates für die stellvertretende Aufklärung / Information von gesetzlichen Vertretern/ Eltern oder Angehörigen [swissethics | Forschung in Notfallsituationen](#).

In **formaler Hinsicht** gibt es einige wenige Auflagen, wie:

- PatInfo in entsprechenden Landessprache(n) bzw. Sprachen der Regionen, in der die Prüfzentren liegen
- einer der Langfassung vorangestellte Kurzversion (als Einleitung mit den wichtigsten Informationen und als Leitfaden für das mündliche Aufklärungsgespräch)

- Titel der Studie
- jede Seite mit Kopfzeile inkl. Briefkopf des Prüfzentrums
- jede Seite mit Fusszeile inkl. PatInfo-Versionsnummer und -datum (Tag/Monat/Jahr), Seitenzahl (x/xx)
- PatInfo-Muster für Einreichung bei der Ethikkommission inkl. Zeilenzahl (später entfernen)

In Abhängigkeit vom Aufklärungsumfang sowie der Komplexität der Thematik des Versuchs bietet sich die Aufnahme folgende Bestandteile/ Kriterien an:

- Inhaltsverzeichnis (Überblick über die Informationsstruktur, schneller Zugang zu Themen / Abschnitten)
- Glossar (laienverständliche Erklärung von Fachbegriffen)
- Zwischenüberschriften (verbesserte Gliederung, am besten als Fragen formuliert)
- Abbildungen / Flussdiagrammen (Verbesserung des Verständnisses)
- serifenfreien Schriftart (z.B. Arial)

Gemäss dem Leitfaden der swissethics zur Generierung eines gut verständlichen Aufklärungsdokumentes https://swissethics.ch/assets/pos_papiere_leitfaden/leitfaden_deutsch_v1.1.pdf

sollte eine PatInfo an die Zielgruppe (z.B. Senioren, Kinder, Jugendliche, Notfälle, chronisch Kranke) sowie die Bedürfnisse von medizinischen Laien angepasst sein. Das Dokument sollte einen geringen Detaillierungsgrad/ eine geringe Informationsdichte aufweisen und eine dem Vorhaben und dem damit verbundenen Risiko angemessene Länge (nicht länger als 15 Seiten bei Schriftgrösse 11 der Schriftart Arial) haben. Weitere Kriterien für eine bessere Verständlichkeit des PatInfo-Dokumentes sind:

- Übertragung des Originaltitels in laienverständliche Version
- sachlogische Anordnung der Informationen (gedanklich ausformuliert, einfache Ordnungen, z.B. von chronologisch Früherem zu Späterem, nummeriert, etc.)
- anschauliche und beispielgestützte Beschreibungen
- ggf. Abbildungen/ Grafiken (pro Abbildung/ Grafik nur eine Kernaussage)
- einfache Wortwahl (gängig, eindeutig, kurz, Kontinuität durch Wiederholung zentraler Konzepte/ Wörter, eindeutige Verbindungswörter zur Darstellung von Zusammenhängen)
- einfacher Satzbau (positiv formuliert, nicht verschachtelt, kurz, pro Satz/ Teilsatz nur eine Information, im Aktiv statt im Passiv formuliert)
- Listen für Aufzählungen (kein Fliesstext)
- klare Verbindung zwischen Text und Abbildung(en)/ Flussdiagramm(en)
- Markierungen/ Hervorhebungen (wichtige Wörter, Passagen in Fettdruck, kursiv oder unterstrichen)

In **inhaltlicher Hinsicht** müssen diverse Aspekte zwingend thematisiert werden, so z.B.:

- Beschreibung des Zwecks der Studie/ des Forschungsprojektes
 - z.B. Entwicklung eines Heilmittels / einer Intervention für eine bestimmte Krankheit mit / ohne angedachter Zulassungsbeantragung oder Zertifizierung
 - Sammlung bestimmter gesundheitsbezogener Personendaten bzw. Entnahme von biologischem Material, z.B. für konkretes Forschungsprojekt oder Forschungszwecke
 - angedachte Publikation in Fachzeitschrift
 - inkl. Beschreibung des Status/ Entwicklungsstands des zu prüfenden Heilmittels / der zu testenden Intervention
- Auswahl der teilnehmenden Personen (Einschlusskriterien)
- Aufbau der Studie (Studiendesign, Anzahl Behandlungsgruppen, ggf. Randomisierung und Wahrscheinlichkeit der Zuordnung, ggf. Verblindung, Anzahl Zentren, national / international, Verabreichungsart/ Anwendung des Prüfproduktes, ggf. Dosierung)
- Ablauf der Studie (Screening, ggf. Randomisierung, ggf. Verblindung, Visiten, Art und Häufigkeit der Interventionen, Kontrollen, Follow ups) und Dauer der Studie/ des Forschungsprojektes (am besten in Tabellen- oder Flussdiagramm-Form)
- Bestätigung, dass Studie gemäss nationaler Gesetze und / oder internationaler Richtlinien durchgeführt wird
- Verweis auf Beschreibung der Studie in nationalem Register (bei klinischen Versuchen) und wann die Veröffentlichung der laienverständlichen Zusammenfassung der Versuchsergebnisse darin zu erwarten ist (Angabe SNCTP-Website und SNCTP-Nummer) (siehe Kapitel «Registrierung», «Veröffentlichung»)

- Beschreibung des potentiellen Nutzens für Versuchsteilnehmende
- Beschreibung potentieller Risiken und Belastungen / Unannehmlichkeiten für Versuchsteilnehmende (z.B. bekannte Nebenwirkungen, schmerzhaftes Verfahren)
- Verweis auf alternative Behandlungsmöglichkeiten (z.B. Standard of care) inkl. des Nutzens und ggf. der Risiken und Belastungen / Unannehmlichkeiten
- Auflistung der Rechte der Versuchsteilnehmenden, z.B.
 - Freiwilligkeit der Teilnahme
 - Auskunfts-/ Informationsrecht über alle erhobenen Daten / alle Ergebnisse
 - Möglichkeit, dass im Rahmen des Versuchs Überschussinformationen, wie Zufallsbefunde/ incidental findings (z.B. in der Hirnforschung oder bei genetischen Untersuchungen, Nachweis einer Schwangerschaft bei Test auf Ausschluss einer Schwangerschaft) entstehen können sowie deren Bedeutung/ Konsequenz und Kommunikation
 - Recht auf Wissen / Nicht-Wissen im Fall von gesicherten/ validen gesundheitsrelevanten Ergebnissen (inkl. Überschussinformationen (s.o.) und damit verbundene Konsequenzen (Validität der Untersuchung/ Technik, mit der die Ergebnisse ermittelt wurden, ist also nicht Gegenstand des Versuchs)
 - Situationen, bei denen - ungeachtet des Rechts auf Nicht-Wissen (s.o.) - dem Versuchsteilnehmenden Ergebnisse mitgeteilt werden **müssen** (z.B. bei Meldepflicht, bei nachfolgenden gesundheitspolizeilichen Massnahmen, zum Schutz des Lebens und der Gesundheit von Dritten oder urteilsunfähigen Personen)
 - Widerrufsrecht der Einwilligung ohne Begründung und Nachteile
- im Falle präsymptomatischer oder pränataler Untersuchungen / Risikoabklärungen oder Untersuchungen zur Familienplanung, bei denen gesicherte/ valide gesundheitsrelevante Ergebnisse anfallen → Erklärung von Zweck, Art und Aussagekraft der Untersuchung, Häufigkeit und Art der genetisch bedingten Störung/ abzuklärenden Krankheitsveranlagung, medizinische, psychische und soziale Auswirkungen der Untersuchung/ des Tests, Bedeutung der Ergebnisse für Versuchsteilnehmenden und / oder Familienangehörige (inkl. Recht auf Nicht-Wissen), mögliche Folgeuntersuchungen
 - im Falle präsymptomatischer Untersuchungen → zusätzlich auch Bedingungen unter denen Versicherungsagenturen die Bekanntgabe von Daten aus genetischen Untersuchungen verlangen können
- Auflistung der Pflichten der Versuchsteilnehmenden (Aufwand, Compliance-Kriterien, z.B. striktes Einhalten von Terminen / Fristen, Schwangerschaftsverhütung bei weiblichen Studienteilnehmenden)
- Konsequenzen eines Widerrufs der Einwilligung (z.B. Handhabung der bis dahin erhobenen Daten oder entnommenen biologischen Materials, Weiter-/ Anschlussbehandlung, etc.)
- Erklärungen zur Vertraulichkeit der Daten, wie Datenschutz und Datensicherheit
 - spezielles Datenmanagement / Probenmanagement (Zugangsregelungen, ggf. angedachte Anonymisierung und Konsequenz, Verschlüsselung/ Pseudonymisierung/ Codierung und Verwaltung des Identifizierungs-Schlüssels)
 - Einsichtsrecht in Originaldokumente und -daten bei Monitoring und Audits (durch Sponsor-Vertreter) oder Inspektionen (durch Behörden), etc.
 - Erklärungen zur potentiellen Weitergabe von Daten und / oder biologischem Material zu Forschungszwecken an Dritte, z.B. externer Kooperationspartner (spezielle Aufklärung falls Weitergabe an Dritte im Ausland)
- Informationen zum Fall eines vorzeitigen Studienabbruchs (z.B. Kriterien, Handhabung der bis dahin erhobenen Daten, Folgebehandlung)
- Erklärungen zur potentiellen Weiterverwendung von Daten und / oder biologischem Material (falls angedacht), z.B. zu welchem Zweck, in welcher Form
- kurze Information zur Finanzierung der Studie/ des Forschungsprojektes (Hauptfinanzierungsquellen, z.B. Beteiligung durch eine Firma, Grant seitens Forschungsförderer)
- Beschreibung zu potentieller finanzieller oder andersgearteter Aufwandsentschädigung für die Teilnehmenden (nicht bei zu erwartendem direkten Nutzen)
- Informationen zur Studienversicherung und Deckung potentieller Schäden durch den Versuch inkl. Vorgehensweise im Schadensfall

- Angaben von Kontaktperson(en), wie Sponsor-Investigator oder PI (koordinierender PI bei multizentrischen Studien/ Forschungsprojekten)

Einverständniserklärung/ Informed Consent Form (ICF)

Die Einverständniserklärung/ Informed Consent Form (ICF) ist oftmals Bestandteil der PatInfo (s.o.) und befindet sich im Anschluss an die detaillierte Beschreibung des Forschungsversuches auf der letzten Seite des PatInfo-Templates.

Auch die Erstellung dieses Teils des Dokumentes unterliegt diversen Bestimmungen und Auflagen. In **formaler Hinsicht** sind folgende Aspekte zu beachten:

- Einwilligungserklärung in entsprechender/n Landessprache(n) bzw. Sprachen der Regionen, in der die Prüfzentren liegen
- jede Seite mit Kopfzeile inkl. Briefkopf des Prüfzentrums
- jede Seite mit Fusszeile inkl. PatInfo-Versionsnummer und -datum (Tag/Monat/Jahr), Seitenzahl (x/xx)
- Muster-Einwilligungsformular für Einreichung bei der Ethikkommission inkl. Zeilenzahl (später entfernen)
- serifenfreien Schriftart (z.B. Arial)
- Platzhalter für Name der Prüfperson/ des Investigators, der die Aufklärung/ Information vorgenommen hat
- Platzhalter für Name und Geburtsdatum des Studienteilnehmenden
- Platzhalter für (Ort der Unterzeichnung), Datum der Unterzeichnung, Unterschrift des Versuchsteilnehmenden
- Platzhalter für Ort der Unterzeichnung, Datum der Unterzeichnung, Unterschrift der Prüfperson/ des Investigators, der die Aufklärung/ Information vorgenommen hat

Inhaltlich müssen folgende Aspekte zwingend Bestandteil sein:

- Titel des Versuchs
- Name des Sponsors/ Sponsor-Investigators
- Durchführungsort der Studie/ des Projektes
- Name der verantwortlichen Prüfperson/ des Investigators am Durchführungsort (händisch oder gedruckt)
- Name und Geburtsdatum des Studienteilnehmenden (händisch oder gedruckt)
- Bestätigung des Versuchsteilnehmenden, dass eine mündliche und schriftliche Aufklärung/ Information inkl. Nutzen und Risiken des Versuchs erfolgt ist und verstanden wurde
- Bestätigung des Versuchsteilnehmenden, dass eventuelle Fragen verständlich beantwortet wurden
- Bestätigung des Versuchsteilnehmenden, dass es genügend Überlegungszeit zwischen der Aufklärung/ Information und dem Einholen der Einwilligung gab
- Bestätigung des Versuchsteilnehmenden bzgl. Freiwilligkeit der Teilnahme und dass über das Widerrufsrecht informiert wurde
- Bestätigung des Versuchsteilnehmenden, dass über alternative Behandlungsverfahren informiert wurde
- ggf. Zustimmung des Versuchsteilnehmenden, dass Hausarzt über Studienteilnahme informiert wird
- Zustimmung des Versuchsteilnehmenden zum Prozedere der Handhabung und Kommunikation von Überschussinformationen (s.o.)
- Zustimmung des Versuchsteilnehmenden zur vertraulichen Einsicht in unverschlüsselte Originaldaten durch Fachleute von Sponsor, Behörden oder Ethikkommission (im Falle von Monitoring-Aktivitäten, Audits oder Inspektionen)
- ggf. Bestätigung des Versuchsteilnehmenden bzgl. Kenntnis über eine Studienversicherung im Falle von Folgeschäden durch den Versuch
- Bestätigung der/ des die Aufklärung/ Information vorgenommenen Prüfperson/ Investigators, dass die Aufklärung/ Information des Studienteilnehmenden vollumfänglich stattgefunden hat und dass alle Verpflichtungen gemäss geltenden Rechts erfüllt werden inkl. Aufklärung/ Information über neue Kenntnisse zum Prüfprodukt/ dem Prüfverfahren und Einholen einer erneuten Einwilligung

Rekrutierungsunterstützendes Informations- / Werbematerial (KlinV Art. 24, Anhang 3, HFV Art. 14, Anhang 2, swissethics)

Informations- respektive Werbematerialien zur Unterstützung der Rekrutierung von geeigneten Versuchsteilnehmenden in eine Studie/ ein Forschungsprojekt umfassen Zeitungsinserate, Radio- und Fernsehwerbung, Online-Werbung, Werbung in Social Media-Kanälen sowie Poster, Flugblätter oder auch persönlich adressierte Briefe / Emails.

Die Materialien müssen als Teil der Gesuchunterlagen für die Erstbegutachtung durch die Ethikkommission eingereicht werden. Kommen sie erst später, nach Beginn einer Studie/ eines Forschungsprojektes zum Einsatz müssen sie der Ethikkommission im Sinne eines Amendments des Rekrutierungskonzeptes (inkl. der Instruktionen und Unterlagen des Sponsors für das rekrutierende Prüfpersonal) nachgereicht werden (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen»).

Die rekrutierungsunterstützenden Informations- / Werbematerialien dürfen folgende Angaben **nicht beinhalten**:

- unangemessenen Anreize/ incentives für eine Teilnahme (Entschädigung/ Entgelt nur für gesunde Probanden oder im Falle von Versuchen ohne erwarteten direkten Nutzen)
- Heil-/ Wirksamkeitsversprechen
- Vergleiche zu anderen Produkten oder Behandlungsansätzen
- Markenname des/ der Prüfprodukte(s)
- Name des Sponsors oder des Herstellers (ausser Sponsor ist auch PI)
- Begriffe, wie «neue Behandlung» oder «kostenlose Behandlung»

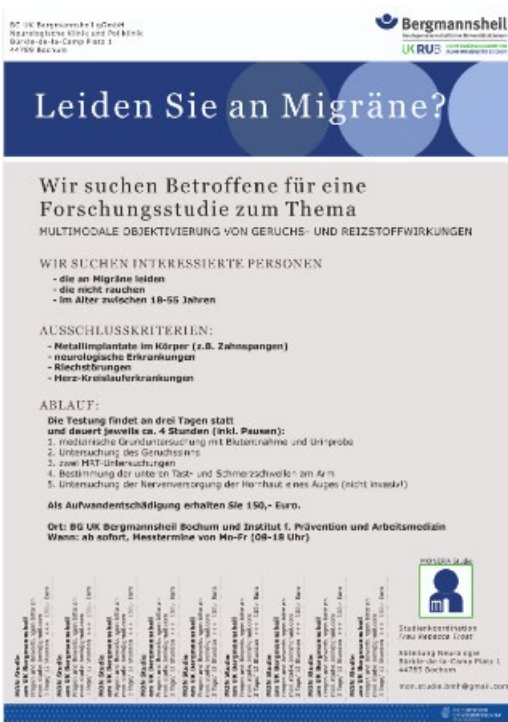
Obligatorisch enthalten oder erwähnt sein muss/ müssen:

- Begriffe, wie «Forschung/ Forschungsprojekt», «Studie», «klinische Erprobung»
- Name und Adresse der klinischen Prüfperson und / oder der Forschungseinrichtung
- die Erkrankung, die untersucht werden soll
- Studienzweck
- in Kurzform die Kriterien zur Feststellung der Eignung für eine Studienteilnahme (z.B. Altersgruppe, Indikation)
- eine kurze und sachliche Aufzählung der Vorteile aus der Versuchsteilnahme (wenn es welche gibt)
- Angaben zu Ziel und Art der Studie, inkl. Zulassungsstatus, Behandlungsarme, etc.
- der Zeitaufwand (z.B. Anzahl Visiten) und andere Verpflichtungen, die sich aus einer Teilnahme ergeben
- der Hinweis, dass alle Angaben vertraulich behandelt werden
- ggf. der Hinweis, dass es keinen direkten Nutzen gibt (falls zutreffend)
- der Ort, an dem die Studie durchgeführt wird, und die Person oder Stelle, die für weitere Informationen zu kontaktieren ist (für potentielle Kontaktaufnahme per E-Mail die Angabe der Email-Adresse und um wessen Adresse es sich handelt, Hinweis, dass eine Kontaktaufnahme lediglich ein Interesse am Erhalt weiterer Informationen bedeutet)
- der Hinweis, dass Personen, die sich auf die Werbung hin melden, zu diesem Zweck registriert werden
- die Vorgehensweise zur Kontaktierung der interessierten Personen
- die vorgesehene Aufwandentschädigung (falls möglich, s.o.)

Annoncen dürfen nicht unter Chiffre aufgegeben werden.

Weitere Vorgaben oder Empfehlungen für spezifische Situationen finden sich in dem Leitfaden der swissethics zur Rekrutierung von Studienteilnehmenden mittels Werbung: [swissethics](#) | [Verschiedenes](#)

Abb. 4: Beispiel-Flyer für eine nicht-klinische Studie (Rohr-Universität Bochum)



Hinweis:

Das USZ bietet USZ-Forschenden mittels dem **«Study Portal – Studien suchen Teilnehmende»** die Möglichkeit der Ausschreibung/ Publikation von Informationen zu laufenden Humanforschungsversuchen am USZ inkl. Aufschaltung von durch die Ethikkommission bewilligten rekrutierungsunterstützenden Materialien. So können PatientInnen oder Interessenten zu Forschungsaktivitäten und einer potentiellen Teilnahme an Studien informiert werden.

Die Eingabe der Angaben erfolgt im USZ-Intranet unter Services → Forschungsunterstützung → Allgemeine Services → «Rekrutierung von Patient*innen und Proband*innen für Studien»:

[Forschungsunterstützung CTC \(usz.ch\)](https://www.usz.ch/forschungsunterstuetzung-ctc-usz.ch) Bei Änderungen an der Ausschreibung muss das USZ-Internet-Team kontaktiert werden: internet@usz.ch

Referenzen

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2011, Stand: 01.09.2023): *Bundesgesetz über die Forschung am Menschen - Humanforschungsgesetz (HFG)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/617/de>

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2018, Stand: 01.12.2022): *Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2022/537/de>

Clinical Trials Center (CTC) Zürich / Universitätsspital Zürich (USZ) (2022): *Erstellung Prüfplan*, Weisung, <https://dmsusz.sp.usz.ch/Documents/DMSUSZ-1824642429-806.pdf>

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2016): *Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2)*, https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 212 (2019): *ISO 20916:2019 - In vitro diagnostic medical devices - Clinical performance studies using specimens from human subjects - Good study practice*, <https://www.iso.org/standard/69455.html>

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 194 (2020): *ISO 14155:2020 - Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice*, <https://www.iso.org/standard/71690.html>

Ruhr-Universität Bochum: *Probanden gesucht*, <https://www.ruhr-uni-bochum.de/neuroplasticity/aktuelles/participant.html.de>, letzter Abruf: 26.04.2023

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über die Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche - Humanforschungsverordnung (HFV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/642/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Ausnahme klinischer Versuche mit Medizinprodukten - Verordnung über klinische Versuche (KlinV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/643/de>

Schweizerischer Bundesrat (2020, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/553/de>

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic): *Weisungen, Wegleitungen*, <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/suche.html#Wegleitungen>, letzter Abruf: Oktober 2024

SPIRIT – Chan, A.-W.; Tetzlaff, J.M.; Gøtzsche, P.C.; Altman, D.G.; Mann, H.; Berlin, J.; Dickersin, K.; Hróbjartsson, A.; Schulz, K.F.; Parulekar, W.R.; Krleža-Jerić, K.; Laupacis, A.; Moher, D. (2013): *SPIRIT 2013 Explanation and Elaboration: Guidance for protocols of clinical trials*. British Medical Journal, 346:e7586, <https://www.bmj.com/content/346/bmj.e7586.full?ijkey=QpAJnYI57zlwVr3&keytype=ref>

SPIRIT – Chan, A.-W.; Tetzlaff, J.M.; Altman, D.G.; Laupacis, A.; Gøtzsche, P.C.; Krleža-Jerić, K.; Hróbjartsson, A.; Mann, H.; Dickersin, K.; Berlin, J.; Doré, C.; Parulekar, W.; Summerskill, W.; Groves, T.; Schulz, K.; Sox, H.; Rockhold, F.W.; Rennie, D.; Moher, D. (2013): *SPIRIT 2013 Statement: Defining standard protocol items for clinical trials*, Annals of Internal Medicine, 158:200-207, <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583>

STROBE Initiative - von Elm, E.; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gøtzsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P. (2007): *The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies*, Annals of Internal Medicine, 147(8):573-7, <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics) (2019): *Zufallsbefunde – Richtlinie zum Umgang mit Zufallsbefunden in der medizinischen Forschung*, https://swissethics.ch/assets/pos_papiere_leitfaden/richtlinie_zufallsbefunden_d.pdf

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics) (2024): *Erstellung und Verwendung einer elektronischen Studieninformation (eIC) gemäss KlinV und HFV*, Leitfaden, https://swissethics.ch/assets/studieninformationen/240825_guidance_e_consent_v2.1_web.pdf

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics) (2024): *Anforderungen an Studienprotokolle nach dem Humanforschungsgesetz (HFG)*, Version 8.0, https://swissethics.ch/assets/studienprotokollvorlagen/swiss_req_int_prot_e_v8.0.pdf

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics): *Vorlagen / Checklisten, Themen*, <https://swissethics.ch/templates> und <https://swissethics.ch/themen>, letzter Abruf: Oktober 2024

Vadakkan, I. (2021): *Case report form and application*, <https://www.slideshare.net/IreneVadakkan/case-report-form-and-application>, letzter Abruf: Januar 2024

Bewilligungsverfahren

Lernziele:

Kursteilnehmende ...

- haben einen Überblick über die Abläufe und Fristen der Gesuchseinreichung bei Ethikkommission und autorisierten Behörden.
- wissen, welche Gesuchunterlagen Sie für die Beantragung und Begutachtung von Humanforschungsversuchen bei den entsprechenden Institutionen einreichen müssen.
- haben eine Idee von den Abweichungen oder zusätzlichen Anforderungen, die sich im Rahmen des Bewilligungsverfahrens besonderer klinischer Forschungsvorhaben (Sonderfälle) ergeben.
- wissen, welche Art Fragestellungen / Untersuchungen / Projekte nicht in den Geltungsbereich des Humanforschungsgesetzes fallen und daher nicht bewilligungspflichtig sind.

Bewilligungspflicht (HMG Art. 54; HFG Art. 45, 47; KlinV Art. 23-24, 26-27, 30-31, 33, 36-36a, 50-52, 54, 62; KlinV-Mep Art. 7, 9, 10, 12-14, 16, 18-19; HFV Art. 14, 16-17, 19; swissethics; Swissmedic, BAG, Kofam)

Für alle klinischen und nicht-klinischen biomedizinischen Humanforschungsversuche, die in den Geltungsbereich des Humanforschungsgesetzes (HFG) fallen, besteht eine **Bewilligungspflicht bei der Ethikkommission** (siehe Tab. 1, Kapitel «Verantwortlichkeiten Ethikkommission & Behörden»). Dies schliesst auch Humanforschungsversuche nach Humanforschungsverordnung (HFV) Kapitel 3 (= Weiterverwendungsprojekte) sowie Kapitel 4-5, die nicht risikobasiert kategorisiert werden, ein.

In Abhängigkeit von der Art und Kategorie des Forschungsversuches kommt **zusätzlich** eine **Bewilligungspflicht bei autorisierten Behörden**, v.a. dem Heilmittelinstitut «Swissmedic» und / oder dem «Bundesamt für Gesundheit (BAG)», hinzu (siehe Tab. 1, Kapitel «Verantwortlichkeiten Ethikkommission & Behörden»). Grundsätzlich werden klinische Versuche der Kategorie A, Übrige klinische Versuche, Versuche der Transplantation sowie nicht-klinischen Humanforschungsprojekte nach HFV nicht von der Swissmedic begutachtet. Versuche der Transplantation Kategorie C werden stattdessen vom BAG bewilligt. (siehe Tab. 1).

Für manche Versuche braucht es ggf. eine Stellungnahme bestimmter Behörden zum angedachten Forschungsvorhaben gegenüber den Bewilligungsinstitutionen (s.u. Abschnitt «Sonderfälle des Bewilligungsverfahrens»).

Tab. 1: Bewilligungspflicht von Forschungsgesuchen in Abhängigkeit von der Art des Versuches und der risikobasierten Kategorie

Versuchsarten	Kategorie A	Kategorie B	Kategorie C
Arzneimittel, Transplantatprodukte, Gentherapie, gentechnisch veränderte / pathogene Organismen			ggf. BAG
Transplantation			
Übrige		ggf. BAG	
Medizinprodukte, In-vitro-Diagnostika			ggf. BAG
nicht-klinische Versuche (HFV Kapitel 2-Projekte)		ggf. BAG	

Einreichung Ethikkommission

Einreichung Swissmedic

Einreichung BAG oder ggf. BAG (bei Einsatz von Strahlungsquellen)

Informationen zum Bewilligungsverfahren und Vorgehen bei Gesuchseinreichung erhält man auf den Websites der verschiedenen zuständigen Einrichtungen/ Institutionen:

- allgemeine Infos auf der Website der «Koordinationsstelle für die Forschung am Menschen (Kofam)» des BAG unter dem Reiter «Gesuche und Verfahren»: [Gesuche & Verfahren | Kofam](#)
- für Einreichungen bei der Ethikkommission auf den Websites der «swissethics»: www.swissethics.ch und der «Kantonalen Ethikkommission für die Forschung am Menschen», z.B. der KEK Zürich: www.kek.zh.ch
- für Einreichungen beim Schweizer Heilmittelinstitut auf der Website der «Swissmedic»: www.swissmedic.ch
- für Einreichungen beim Bundesamt für Gesundheit auf der Website des «BAG»: www.bag.admin.ch

Hinweis:

Grundsätzlich sind alle Informationen auch in den geltenden Gesetzen und Verordnungen (HFG, KlinV, KlinV-Mep, HFV, OV-HFG) beschrieben sowie beim Clinical Trials Center (CTC) des Universitätsspital Zürich (USZ), Abteilung «Regulatory Affairs (RA)», via: CTC-RA@usz.ch erhältlich.

Allgemeines Einreichungsprozedere (mit Ausnahme klinischer Versuche mit Medizinprodukten oder In-vitro-Diagnostika) (HFG Art. 45, 47; KlinV Art. 23-24, 26-27, 30-31, 33, 36-36a, 50-52, 54, 62, HFV Art. 14, 16-17, 19; swissethics; Swissmedic)

Bei allen Forschungsversuchen - mit Ausnahme klinischer Versuche mit Medizinprodukten oder In-vitro-Diagnostika (IvD) - erfolgt die Einreichung des Forschungsgesuches bei der [Ethikkommission](#) standardmässig durch [die Hauptprüfperson/ den Principal Investigator \(PI\) / die Projektleitung](#). Alternativ kann gemäss Vereinbarung auch der Sponsor das Gesuch einreichen (siehe Kapitel «Verantwortlichkeiten Investigator & Sponsor»).

Im Falle eines Versuches, der zusätzlich auch von einer Behörde (Swissmedic oder BAG) begutachtet und bewilligt werden muss (s.o.), reicht [der Sponsor](#) das Forschungsgesuch bei der entsprechenden [Behörde](#) ein.

Die Einreichung bei der Ethikkommission und der Behörde kann entweder gleichzeitig erfolgen (= paralleles Begutachtungsverfahren, siehe Abb. 1 und Abb. 2) oder auch sequentiell, d.h. erst bei einer der beiden Bewilligungsinstitutionen und dann spätestens innerhalb von 2 Jahren nach Bewilligung durch die erste Institution bei der zweiten Bewilligungsinstitution. Die Frist von 2 Jahren kann auf Antragstellung durch die erste Bewilligungsinstitution verlängert werden; dies gilt dann als wesentliche Änderung/ substanzielles Amendment des klinischen Versuchs (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen»). Wird die Frist von 2 Jahren ohne Antragstellung auf Verlängerung oder die verlängerte Frist überschritten oder eine Antragstellung abgelehnt, dann verfällt die Bewilligung durch die erste Bewilligungsinstitution.

Ungeachtet bei welcher Bewilligungsinstitution zuerst eingereicht wird, bei beiden Institutionen erfolgt jeweils innert **7 Tagen** nach Einreichung eine **formale Vorprüfung** des eingereichten Forschungsgesuches auf Vollständigkeit, etc.

Erst im Anschluss wird das Gesuch in einem Zeitfenster von **30 Tagen** inhaltlich begutachtet und beraten. Falls es während der formalen Vorprüfung oder auch der inhaltlichen Begutachtung Rückfragen an den Einreichenden gibt, stoppt der Fortgang des Bearbeitungszeitraumes (**Clock stop, für jeweils maximal 30 Tage**) und setzt erst nach vollständiger Beantwortung der Rückfragen durch den Einreichenden wieder ein (siehe Abb. 1 und 2).

Der Gesamtbegutachtungszeitraum beider Bewilligungsinstitutionen beträgt im Normalfall also jeweils **37 Tage**.

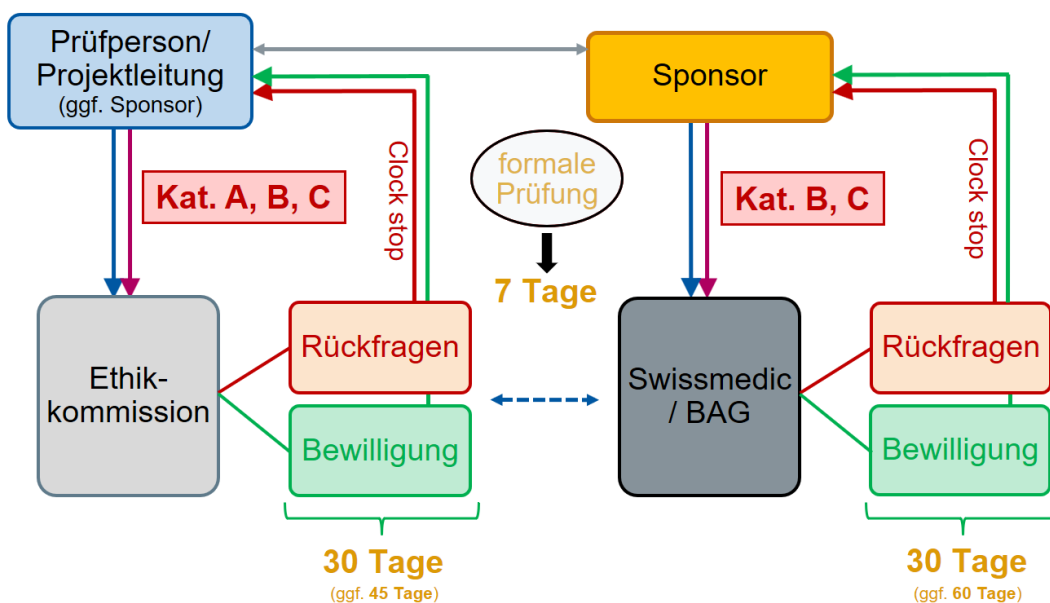
Beide Institutionen erteilen ihre Entscheidung separat und unabhängig voneinander, informieren sich aber gegenseitig (ggf. auch weitere involvierte Institutionen) über den Entscheid. Wenn eine Institution keine

Bewilligung erteilt, gilt der Forschungsversuch gesamthaft als nicht bewilligt und darf nicht begonnen werden.

Eine Bewilligung kann unter «**Bedingungen**» oder «**Auflagen**» erteilt werden. Bedingungen müssen zur nochmaligen Prüfung und finalen Bewilligung bei der entsprechenden Institution eingereicht werden. Die Umsetzung von Auflagen wird von den Institutionen nicht erneut geprüft. Auflagen sollten jedoch vor Start des Versuchs entsprechend erfüllt/ implementiert sein.

Eine Bewilligung erfolgt immer unter Vergabe einer **institutionsspezifischen Referenznummer** (Business Administration System for Ethics Committees (BASEC)-Nummer, Swissmedic-Referenznummer).

Abb. 1: Generelles Einreichungsprozedere für alle Arten Humanforschungsgesuche (mit Ausnahme von Gesuchen für klinische Versuche mit Medizinprodukten und IvD)



Es gibt verschiedene Situationen, in denen sich das Begutachtungszeitfenster durch die Bewilligungsinstitutionen verlängert oder verlängern kann.

So kann die Begutachtung bei der **Ethikkommission** ggf. **45 Tage** (gesamthft 52 Tage) betragen:

- bei Einbezug des BAG im Falle von Forschungsversuchen inkl. Begleituntersuchungen mit ionisierender Strahlung, wenn das emittierende Radiopharmazeutikum nicht zugelassen / nicht zulassungskonform eingesetzt wird oder das emittierende Medizinprodukt nicht konformitätsbewertet / nicht gemäss Gebrauchsanweisung angewendet wird (s.u. Abschnitt «Sonderfälle des Bewilligungsverfahrens und der Gesuchseinreichung»)
- bei nationalen multizentrischen Versuchen (s.u.)

Die Begutachtung bei den Behörden (Swissmedic oder BAG) kann ggf. 60 Tage (gesamthaft 67 Tage) umfassen:

- bei Einsatz eines neuen Herstellungsverfahrens des zu testenden Prüfproduktes
- bei FIM (first in men)-Studien, d.h. erstmaligem Einsatz eines Prüfproduktes am Menschen
- bei Studien mit Radiopharmazeutika der Kategorie B, die ionisierende Strahlung aussenden können, da Swissmedic hierbei zusätzlich die Überprüfung der Anforderung des Strahlenschutzgesetzes vornimmt (s.u. Abschnitt «Sonderfälle des Bewilligungsverfahrens und der Gesuchseinreichung»)
- klinische Versuche der Transplantation embryonaler / fötaler Gewebe und Zellen (s.u. Abschnitt «Sonderfälle des Bewilligungsverfahrens und der Gesuchseinreichung»)
- wenn der Evaluationsprozess den Einbezug von Experten benötigt, z.B. Einbezug des BAG:

- bei klinischen Versuchen mit Radiopharmazeutika der Kategorie C, die ionisierende Strahlung aussenden können, da hierbei das BAG die Überprüfung der Anforderungen des Strahlenschutzgesetzes vornimmt (s.u. Abschnitt «Sonderfälle des Bewilligungsverfahrens und der Gesuchseinreichung»)
- klinische Versuche der Gentherapie sowie mit gentechnisch veränderten / pathogenen Organismen der Kategorie C, da hier weitere Instanzen des BAG und andere Behörden eine Stellungnahme zum angedachten Forschungsvorhaben abgeben müssen (s.u. Abschnitt «Sonderfälle des Bewilligungsverfahrens und der Gesuchseinreichung»)

Der **Start** eines **klinischen Versuchs** (erster Einschluss/ erste Visite des ersten Versuchsteilnehmenden) muss **innert 2 Jahren** nach Erteilung der letzten erforderlichen Bewilligung erfolgen (bei seltenen Krankheiten/ rare diseases auf Antragstellung auch länger) (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen»). Diese Frist kann auf Antragstellung bei allen beteiligten Bewilligungsinstitutionen **verlängert werden**; dies gilt dann als wesentliche Änderung/ substanzielles Amendment des klinischen Versuchs (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen»). Wird der Verlängerung nicht stattgegeben, dann **verfallen** alle bisher erteilten **Bewilligungen**.

Wird verpasst, den ersten Versuchsteilnehmenden innert der 2-Jahres-Frist oder ggf. verlängerten Frist einzuschliessen, dann gilt der Versuch als **«unterbrochen»** und der Versuch darf erst gestartet werden, wenn ein Antrag auf Fristenverlängerung bei allen beteiligten Institutionen bewilligt wurde.

Einreichungsprozedere bei multizentrischen Versuchen

Im Falle nationaler multizentrischer Versuche, bei denen es mehrere Prüfzentren/ study sites in verschiedenen Regionen der Schweiz gibt, wird das Forschungsgesuch von **der «koordinierenden Hauptprüfperson / Projektleitung»** (siehe Kapitel «Akteure eines Humanforschungsversuchs», «Verantwortlichkeiten Investigator & Sponsor») bei der Ethikkommission eingereicht. Dabei erfolgt die Einreichung bei der Ethikkommission, die für das Prüfzentrum/ die study site verantwortlich ist, in welcher die den gesamten Forschungsversuch koordinierende Hauptprüfperson / Projektleitung tätig ist (= **Leit-Ethikkommission**).

Die koordinierende Prüfperson / Projektleitung erteilt den Hauptprüfpersonen/ PIs / Projektleitungen, die in beteiligten Prüfzentren/ study sites anderer Regionen/ Kantone agieren, Zugang zum Einreichungssystem der Leit-Ethikkommission. Die beteiligten Hauptprüfpersonen reichen alle Unterlagen, die ihr Prüfzentrum/ ihre study site betreffen, wie fachliche und betriebliche Voraussetzungen, z.B. Qualifikationsnachweise des Prüfteams, Geeignetheit der Infrastruktur, etc., ein (siehe Abb. 2).

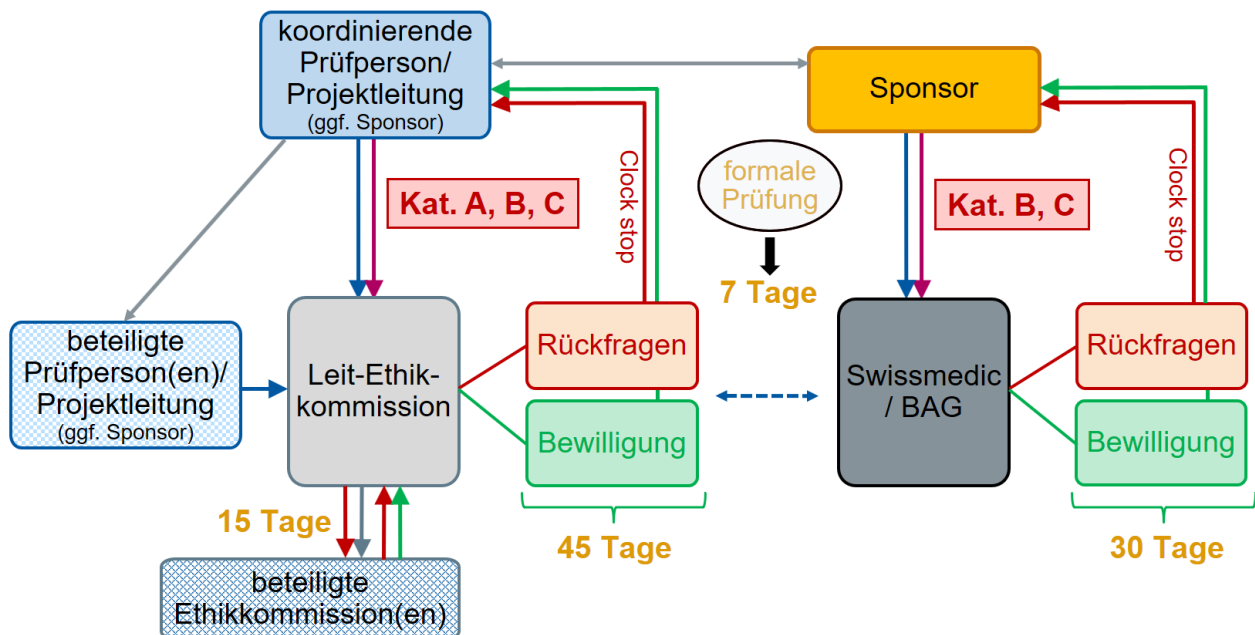
Die Leit-Ethikkommission gewährt dann den beteiligten Ethikkommissionen Zugang zu den Unterlagen der beteiligten Prüfzentren/ study sites, die in ihren Einzugsbereich fallen. Die Beurteilung dieser Unterlagen erfolgt innert **15 Tagen**.

Basierend auf der entweder befürwortenden oder ablehnenden Rückmeldung der beteiligten Ethikkommissionen sowie der eigenen Beurteilung des Versuchs erteilt die Leit-Ethikkommission dann ein **nationales Votum** für das gesamte Forschungsvorhaben.

Wie bereits erwähnt, verlängert sich hier der Beurteilungszeitraum der Ethikkommission um weitere 15 Tage auf maximal **45 Tage** und die Gesamtbearbeitungszeit inkl. der formalen Vorprüfung auf maximal 52 Tage (s.o. und siehe Abb. 2).

Die Bearbeitungszeiten potentiell involvierter Behörden bleiben unverändert. Auch alle Fristen, wie die Frist bis zur Einreichung bei der zweiten Bewilligungsinstitution sowie die Frist bis zum Einschluss der ersten teilnehmenden Person bei klinischen Versuchen, bleiben gleich.

Abb. 2: Generelles Einreichungsprozedere im Falle nationaler multizentrischer Versuche für alle Arten Forschungsgesuche (mit Ausnahme von klinischen Versuchen mit Medizinprodukten und IvD)



Einreichungsprozedere für klinische Versuche mit Medizinprodukten oder IvD (KlinV-Mep Art. 7, 9-10, 12-14, 16, 18-19; swissethics; Swissmedic)

Bei klinischen Versuchen mit Medizinprodukten oder IvD kommt bei der Einreichung der Forschungsanträge ein anderes Vorgehen und auch andere Fristen zum Tragen, was sich aus der Anwendung des Europäischen Medizinprodukterechtes mit seinen Verordnungen/ regulations (siehe Kapitel «Forschung & Entwicklung») ergibt.

So erfolgt die Einreichung des Forschungsgesuches bei der [Ethikkommission](#) standardmässig durch den [Sponsor](#). Alternativ kann gemäss Vereinbarung auch die Hauptprüfperson/ der PI das Gesuch einreichen (siehe Kapitel «Verantwortlichkeiten Investigator & Sponsor»).

Im Falle von Kategorie C-Versuchen, die zusätzlich auch von einer [Behörde](#) (Swissmedic, ggf. auch BAG) begutachtet und bewilligt werden müssen, reicht der [Sponsor](#) das Forschungsgesuch **zeitgleich** bei der entsprechenden [Behörde](#) ein (siehe Abb. 3).

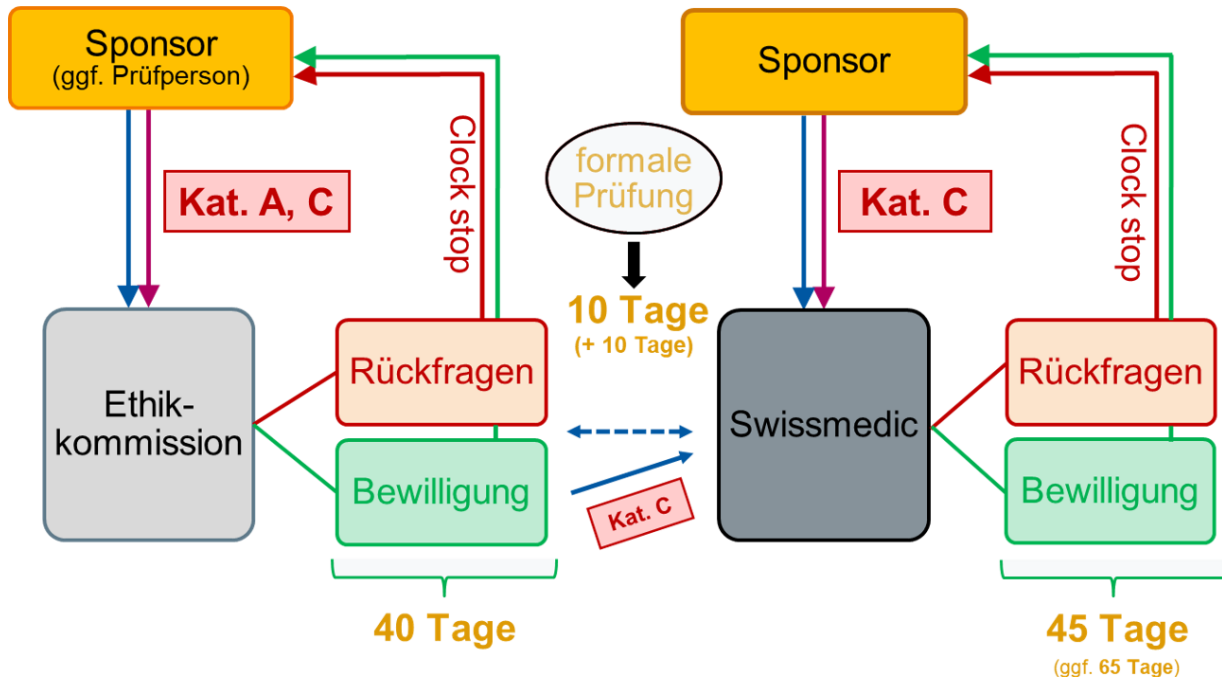
Bei beiden Institutionen findet dann innert **10 Tagen** (im Falle von Mängeln oder Rückfragen ggf. mit einer Verlängerung um weitere 10 Tage) eine **formale Vorprüfung** des Gesuches auf Vollständigkeit statt. Da für die Behebung potentieller Mängel oder Beantwortung von Rückfragen bereits eine definierte Frist von 10 Tagen eingeräumt wird, kommt bei der Vorprüfung **kein Clock stop-Prinzip** (s.o.) zum Einsatz.

Im Anschluss wird das Gesuch bei der Ethikkommission in einem Zeitfenster von **40 Tagen** und bei der/n Behörde(n) in einem Zeitfenster von **45 Tagen** inhaltlich begutachtet und beraten. Falls es während der inhaltlichen Begutachtung weitere Rückfragen gibt oder zusätzliche Informationen vom Einreichenden benötigt werden, stoppt der Fortgang des Bearbeitungszeitraumes (**Clock stop**) und setzt erst nach Beantwortung der Rückfragen oder der Vorlage der geforderten zusätzlichen Informationen wieder ein. Im Falle von Kategorie C-Versuchen teilt die Ethikkommission der Swissmedic ihren Entscheid (Bewilligung oder Ablehnung, ggf. Bewilligung unter Bedingungen / Auflagen) mit.

Die **Swissmedic** erteilt in Abhängigkeit davon sowie dem Ergebnis ihrer eigenen Begutachtung ein **finales Votum**. Deshalb ist das Bearbeitungszeitfenster der Swissmedic in diesem Fall 5 Tage länger als das der Ethikkommission (siehe Abb. 3).

Der Gesamtbegutachtungszeitraum beläuft sich also auf mindestens **55 Tage** (ggf. + 10 Tage).

Abb. 3: Einreichungsprozedere für klinische Versuche mit Medizinprodukten oder IvD



Es gibt verschiedene Situationen, in denen sich das Begutachtungszeitfenster durch **Swissmedic** verlängert. So kann die Begutachtung ggf. **65 Tage** betragen:

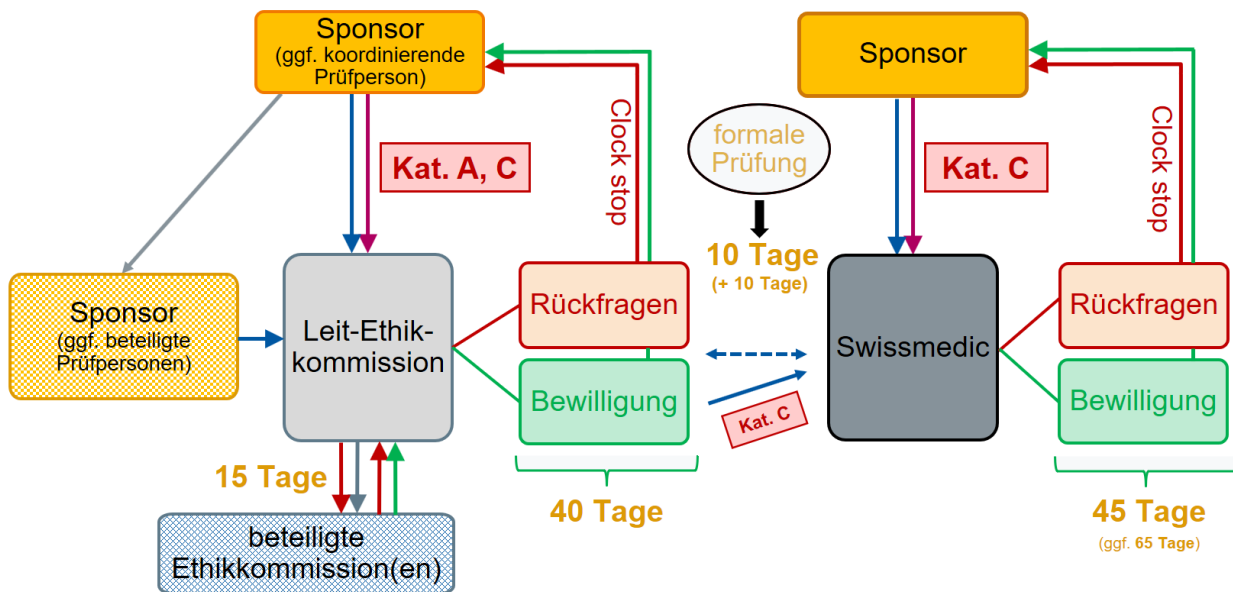
- bei Einsatz eines neuen Herstellungsverfahrens des zu testenden Prüfproduktes
- bei FIM (first in men)-Studien (erstmaliger Einsatz eines Prüfproduktes am Menschen)

Bei bestimmten Versuchen mit Medizinprodukten oder IvD, die ionisierende Strahlung aussenden können (s.u. Abschnitt «Sonderfälle des Bewilligungsverfahrens und der Gesuchseinreichung»), ist das BAG als Behörde zur Prüfung der Anforderungen der Strahlenschutzgesetzgebung in das Bewilligungsverfahren involviert. Im Vergleich zu anderen Heilmittelversuchen, bei denen das Heilmittel ionisierende Strahlung aussenden kann (s.o.), ändern sich die Begutachtungsfristen bei Kategorie C-Medizinprodukte- oder IvD-Versuchen nicht.

Einreichungsprozedere bei multizentrischen Prüfungen / Studien

Auch bei nationalen multizentrischen klinischen Prüfungen mit Medizinprodukten oder Leistungsstudien mit IvD ist das Einreichungsprozedere ähnlich dem bei monozentrischen Versuchen, die Fristen ändern auch hier nicht (siehe Abb. 4).

Abb. 4: Einreichungsprozedere bei nationalen multizentrischen klinischen Versuchen mit Medizinprodukten oder IvD

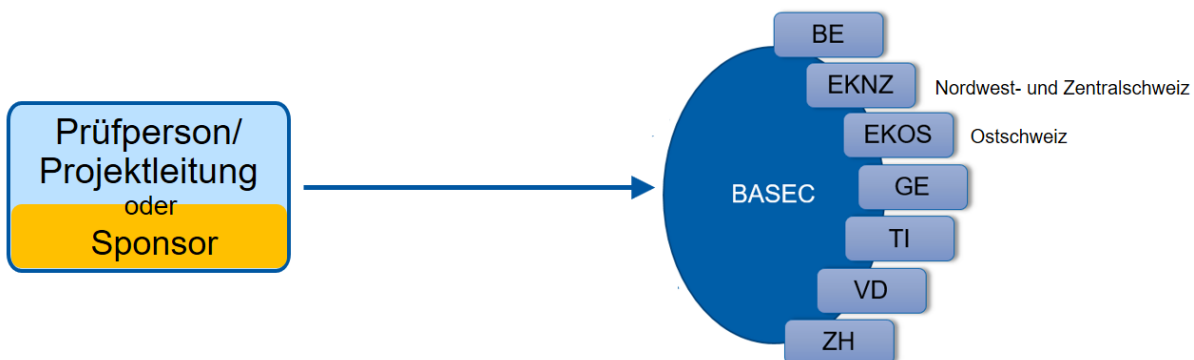


Gesuchseinreichung bei der Ethikkommission ((EU) 2017/745 Art. 70, Anhang XV Kap. II; (EU) 2017/746 Art. 66, Anhang XIII Abs. 2.3.2 c, Anhang XIV Kap. I; MDCG 2021-8; HFG Art. 49, 56a; KlinV Art. 7c, 24-25, 36a, 50-51, 62a, Anhang 3, z.T. 4; KlinV-Mep Art. 8a, 10-11, Anhang 1 Abs. 1-2; HFV Art. 14-15, Anhang 2; OV-HFG Art. 5-7; swissethics; KEK Zürich)

Die Einreichung des Forschungsgesuches bei der zuständigen Ethikkommission erfolgt [online](#) via dem Web-Portal «[Business Administration System for Ethics Committees \(BASEC\)](#)» unter: [swissethics | BASEC](#)

BASEC ist von allen 7 Kantonalen Ethikkommissionen für die Forschung am Menschen zugänglich. Der selektive Zugriff auf die zu begutachtenden Forschungsgesuche ergibt sich aus der Auswahl der entsprechend zuständigen Ethikkommission(en) seitens der Hauptprüfperson/ des PI / der Projektleitung respektive des Sponsors.

Abb. 5: Einreichung von Forschungsgesuchen bei einer der 7 Kantonalen Ethikkommissionen für die Forschung am Menschen



Die Liste der via BASEC einzureichenden Dokumente generiert sich automatisch in Abhängigkeit der generellen Angaben zum Forschungsversuch (z.B. Art des Versuchs, Risikokategorie, etc.), die in den **Eingabefenster/ Screens 1-3** von BASEC gemacht werden.

Folgende Unterlagen sind als Teil des Gesuches/ Antragdossiers bei der Ethikkommission via BASEC einzureichen:

- Basisformular/ application form (inkl. Kategorie des Versuches mit Begründung, Angaben zur Registrierung bei klinischem Versuch)
- Name, Anschrift, Kontaktdaten des Sponsors in der Schweiz (alternativ Sponsor-Vertretung)
- Name, Anschrift, Kontaktdaten der Hauptprüfperson/ des PI / der Projektleitung (ggf. der/s koordinierenden Hauptprüfperson/ PI / Projektleitung)
- Prüfplan/ Protokoll (unterschrieben von Sponsor und PI / Projektleitung) als Scan-Pdf und im modifizierbaren Track change-Modus
 - inkl. Angaben zum Sicherheitsmanagement (Art und Weise der Erhebung, Dokumentation und Meldung von unerwünschten Ereignissen / Vorkommnissen)
 - ggf. inkl. Data Management Plan (DMP)
 - ggf. Monitoring-Plan
 - ggf. Statistical Analysis Plan (SAP)
- ggf. unterschriebene Verträge/ Clinical Research Agreements (z.B. zwischen Sponsor und Hauptprüfperson(en) bei Auftragsforschung, zwischen Sponsor und Clinical Research Organisation (CRO), zwischen Sponsor oder Hauptprüfperson und Drittparteien, etc.)
 - inkl. Angaben zu finanzieller Entschädigung der Prüfperson/ des PI (bei Auftragsforschung)
- Case Report Form (CRF), ggf. nur Parameterliste
- ggf. rekrutierungsunterstützende Info-/ Werbematerialien (z.B. Inserate, Flyer)
- Studien-/ Patienteninformation (PatInfo) und Einwilligungserklärung/ Informed Consent Form (ICF) (in allen eingesetzten Sprachen) (es muss in BASEC bestätigt werden, dass alle Hauptprüfpersonen/ Principal Investigators (PIs) die PatInfo / das ICF erhalten haben und als geeignet, laienverständlich und ethisch korrekt erachten) (siehe Kapitel «Studiendokumente»)
 - ggf. inkl. Beschreibung des Prozederes/ der Anforderungen beim Einholen der Einwilligung in elektronischer Form (e-Consent)
- Angaben zu angedachter finanzieller Entschädigung der Versuchsteilnehmenden
- Studienversicherungs-Zertifikat (unterschrieben, inkl. Angabe von Deckungssummen) (Kopie des Kollektivzertifikates für alle Forschungsversuche am USZ von USZ-Rechtsdienst oder aus USZ-Intranet)
- Informationen über alle beteiligten Prüfzentren/ study sites (ggf. weitere Hauptprüfpersonen/ PIs, Infrastruktur, personelle Ressourcen)
- Qualifikationsnachweise des Sponsors und der Hauptprüfperson/ des PI oder des Sponsor-Investigators
 - Sponsor / Sponsor-Investigator: GCP-Trainings-Zertifikate für Investigator-Level und Sponsor / Sponsor-Investigator-Level
 - Hauptprüfperson/ PI: Berufsdiplom, GCP-Trainings-Zertifikat für Investigator-Level, Lebenslauf
- Auflistung weiterer Personen des Studienteams inkl. Funktion/ staff list (unterschrieben, optional inkl. Fachkenntnisse)
- Informationen zum Umgang mit gesundheitsbezogenen Personendaten (Art der Daten, Möglichkeit des Personenbezugs oder Verschlüsselung/ Pseudonymisierung/ Codierung, Angaben zur Schlüsselverwaltung) (siehe ggf. DMP)
- Informationen/ Dokumente zum Prüfprodukt
 - bei Kategorie A-Studien: Fachinformation (bei Arzneimittelstudien) oder Konformitätserklärung und Gebrauchsanweisung (bei Medizinprodukteprüfungen, IvD-Leistungsstudien); ggf. Angaben zu Good Manufacturing Practice (GMP) und Prüfprodukt-Labeling, falls keine Originalprodukte verwendet werden
 - bei Kategorie B-Studien: Fachinformation und Investigator`s Brochure (IB) mit angedachten Abweichungen von der Fachinformation
 - bei Kategorie C-Studien: IB, ggf. Teile der technischen Dokumentation (bei Medizinprodukteprüfungen, IvD-Leistungsstudien)
- ggf. Entscheide ausländischer Ethikkommissionen bei international multizentrischen Versuchen (v.a. wenn Versuche auch in Staaten der Europäischen Union (EU) / des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) durchgeführt werden)

- zusätzlich bei Medizinprodukteprüfungen und IvD-Leistungstudien
 - Gesuchunterlagen nach EU-MDR Anhang XV Kap. II (ausser Abs. 1.16, 2.3-2.8, 4.2 bei Kategorie A-Studien und Abs. 1.16, 4.2 bei Kategorie C-Studien) oder EU-IVDR Anhang XIII Abs. 2.3.2 c, Anhang XIV Kap. I (ausser Abs. 1.16, 2.4-2.8, 4.2 bei Kategorie A1-Leistungstudien und Abs. 1.16, 4.2 bei Kategorie A2- und Kategorie C-Leistungstudien)
- zusätzlich bei Versuchen der Transplantation
 - Bewilligung nach Transplantationsgesetz
 - Bestätigung der Einhaltung der Transplantationsgesetzgebung (Gesetz und Verordnungen)
 - Angaben zur Aufklärung/ Information und Zustimmung der Organ- / Gewebe- / Zell-SpenderInnen
 - Angaben zur Herkunft und Qualität der im klinischen Versuch verwendeten Organe / Gewebe / Zellen (inkl. Abklärung Spendentauglichkeit, Ergebnisse Pflichttests)

Das bei der Ethikkommission zur Anwendung kommende Begutachtungsverfahren ist abhängig von der Art des Forschungsversuches und z.T. der Risikokategorie. Man unterscheidet 3 verschiedene Verfahren:

- ordentliches Verfahren, das einem Mehrheitsentscheid durch mindestens 7 Kommissionsmitglieder entspricht
- einfaches Verfahren, das einem Mehrheitsentscheid durch mindestens 3 Kommissionsmitglieder entspricht
- Präsidialentscheid, welches dem Entscheid des/ der PräsidentIn (oder VizepräsidentIn) der zuständigen Ethikkommission entspricht

Der Präsidialentscheid findet Anwendung bei:

- Überprüfung des Erfüllens/ Umsetzens von Bedingungen (s.o.)
- Überprüfung der lokalen fachlichen und betrieblichen Voraussetzungen beteiligter Hauptprüfpersonen/ PIs bzw. Prüfzentren/ study sites bei nationalen multizentrischen Versuchen,
- Review von nicht-klinischen Versuchen zur Weiterverwendung biologischen Materials und / oder gesundheitsbezogener Personendaten nach HFV Kapitel 3 mit Möglichkeit zur Aufklärung der Projektteilnehmenden und Einholen der Einwilligungen bzw. Information der Projektteilnehmenden, die keine Besonderheiten in ethischer, rechtlicher und wissenschaftlicher Hinsicht beinhalten
- Review von wesentlichen Änderungen/ substanziellen Amendments (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen») bewilligter Versuche, die keine Besonderheiten in ethischer, rechtlicher und wissenschaftlicher Hinsicht beinhalten

Das vereinfachte Verfahren findet Anwendung bei:

- Review klinischer Versuche der Kategorie A (bei Medizinprodukteprüfungen / IvD-Leistungstudien nur Kategorie A1-Versuche), die keine Besonderheiten in ethischer, rechtlicher und wissenschaftlicher Hinsicht beinhalten
- Review nicht-klinischer Versuche nach HFV Kapitel 2 der Kategorie A
- Review von nicht-klinischen Versuchen zur Weiterverwendung biologischen Materials und / oder gesundheitsbezogener Personendaten nach HFV Kapitel 3 mit Möglichkeit zur Aufklärung der Projektteilnehmenden und Einholen der Einwilligungen bzw. Information der Projektteilnehmenden, die aber Besonderheiten in ethischer, rechtlicher und wissenschaftlicher Hinsicht beinhalten
- Review von Humanforschungsversuchen mit/ an verstorbenen Personen (Ausnahme: künstlich beatmete verstorbene Personen)
- Review von Humanforschungsversuchen zur Weiterverwendung biologischen Materials und / oder gesundheitsbezogener Personendaten ohne Möglichkeit zur Aufklärung der Projektteilnehmenden und Einholen der Einwilligungen bzw. Information der Projektteilnehmenden (= bei Surrogateinwilligung nach HFG Art. 34 durch die Ethikkommission) (siehe Kapitel «Aufklärung & Einwilligung»)
- Review von wesentlichen Änderungen/ substanziellen Amendments bewilligter Versuche, die Besonderheiten in ethischer, rechtlicher und wissenschaftlicher Hinsicht beinhalten

Tab. 2: Arten der Ethikkommission-Bewilligungsverfahren bei monozentrischen Versuchen in der Schweiz

Ordentliches Verfahren	Einfaches Verfahren	Präsidialentscheid
= Mehrheitsentscheid mit mindestens 7 Mitgliedern der EK	= Mehrheitsentscheid mit mindestens 3 Mitgliedern der EK	= Entscheid durch Präsident bzw. Vizepräsident der EK
Frist: 30 / 40 Tage	Frist: 30 / 40 Tage	

Exkurs: Mängel an Gesuchen bei der Einreichung

Typische Mängel der eingereichten Gesuche, die seitens der Ethikkommissionen oft reklamiert werden sind:

- falsche oder veraltete Vorlagen/ templates (z.B. Überschreibung eines alten Protokolls) (siehe Kapitel «Studiendokumente»)
- Fehlen von Verträgen/ Clinical Research Agreements zwischen Sponsor-Investigator und Drittparteien bei IIT-Versuchen
 - z.B. zwischen Sponsor-Investigator/ Sponsor-Projektleitung und Sponsor-Vertreter bei ausländischem Sponsor
 - z.B. zwischen koordinierendem Sponsor-Investigator/ Sponsor-Projektleitung und beteiligten Hauptprüfpersonen/ PIs bei nationalen multizentrischen Versuchen
- fehlende Offenlegung von relevanten Interessenbindungen
- Fehlen von Angaben zu Monitoring-Aktivitäten bei klinischen Versuchen der Kategorie A (siehe Kapitel «Monitoring»)
- Fehlen von Beschreibungen zum Sicherheitsmanagement (Dokumentation und Reporting von unerwünschten Ereignissen / Vorkommnissen) bei Versuchen mit geringem Risiko
- Fehlen von spezifischen Studien-/ Patienteninformationen (PatInfo) und Einwilligungserklärungen/ Informed Consent Forms (ICF) für Kinder der Altersbereiche 10-14, 14-18 Jahre (siehe Kapitel «Aufklärung & Einwilligung»)
- Fehlen der Beschreibung des Umgangs und der Kommunikation mit aus Versuchen hervorgehenden Überschussinformationen (in Protokoll, in PatInfo)
- fehlende oder nicht-ausreichende Begründung, warum ein Antrag auf HFG Art. 34 gestellt wird (siehe Kapitel «Aufklärung & Einwilligung»)
- ungenaue Angabe zur Art und Zeitraum der zu verwendenden Daten / des biologischen Materials (ggf. separater Data Management Plan (DMP) oder Probenmanagement-Plan (PMP)/ Sample Management Plan (SMP)) (siehe Kapitel «Datenmanagement» und «Probenmanagement»)
- Fehlen von Angaben bzgl. potentieller Weiterverwendung erhobener gesundheitsbezogener Personendaten oder entnommenem biologischen Materials zu Forschungszwecken (v.a. in PatInfo)
- Fehlen der Beschreibung, was mit erhobenen gesundheitsbezogenen Personendaten und / oder entnommenem biologischen Material nach Abschluss des Versuchs passiert, z.B. Archivierung, Vernichtung, ggf. Weiterverwendung für andere Forschungsversuche (in Protokoll, in PatInfo)
- Fehlen der Beschreibung zum Umgang mit Daten und / oder biologischem Material nach Widerruf der Einwilligung (in Protokoll, in PatInfo)

Gesuchseinreichung bei der Swissmedic (HMG Art. 54, 62a und c)

Die Einreichung eines Forschungsgesuches beim Heilmittelinstitut «Swissmedic» erfolgt in Abhängigkeit von der Art des Heilmittels, also ob es sich um einen klinischen Versuch mit Arzneimitteln, Transplantatprodukten, gentechnisch veränderten / pathogenen Organismen, der Gentherapie oder mit Medizinprodukten und IvD handelt.

Grundsätzlich werden klinische Versuche der Kategorie A, Übrige klinische Versuche, Versuche der Transplantation sowie nicht-klinischen Humanforschungsprojekte nach HFV nicht von der Swissmedic begutachtet (siehe Tab. 1).

Einreichung von Forschungsgesuchen für klinische Versuche mit Arzneimitteln und Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) (EU 2014/536 (EU-CTR); EMA; HMG Art. 54, 62a; Transplantationsgesetz, Transplantationsverordnung Art. 2, KlinV Art. 21-22, 31-32, 35, Anhang 4; Swissmedic)

Informationen zur Einreichung von Forschungsgesuchen für klinische Versuche mit Humanarzneimitteln (Investigational Medicinal Products (IMPs)) finden sich auf der Swissmedic-Website unter dem Reiter «Humanarzneimittel» in der Rubrik «Klinische Versuche»: [Klinische Versuche \(swissmedic.ch\)](https://www.swissmedic.ch/klinische-versuche) sowie von Forschungsgesuchen für klinische Versuche mit Transplantatprodukten (TpP), genetisch veränderten / pathogenen Organismen (GVO) und der Gentherapie (GT) unter dem Reiter «Humanarzneimittel» in der Rubrik «Besondere Arzneimittelgruppen» in der Unterrubrik «Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs)»: [Arzneimittel für neuartige Therapien \(swissmedic.ch\)](https://www.swissmedic.ch/advanced-therapy-medicinal-products)

Es können auch ganz konkret Fragen gestellt werden an:

- Abteilung «Klinische Versuche mit Arzneimitteln» per Telefon unter: +41 (0)58 462 03 87 oder via Email: ct.medicinalproducts@swissmedic.ch
- Abteilung «Advanced Therapy Medicinal Products» via Email: biovigilance@swissmedic.ch

Die Einreichung des «[Clinical Trial Application \(CTA\)-Dossiers](#)» erfolgt gemäss dem Swissmedic-Information sheet «*Guidance on the Submission Process for Clinical Trials with Medicinal Products*»:

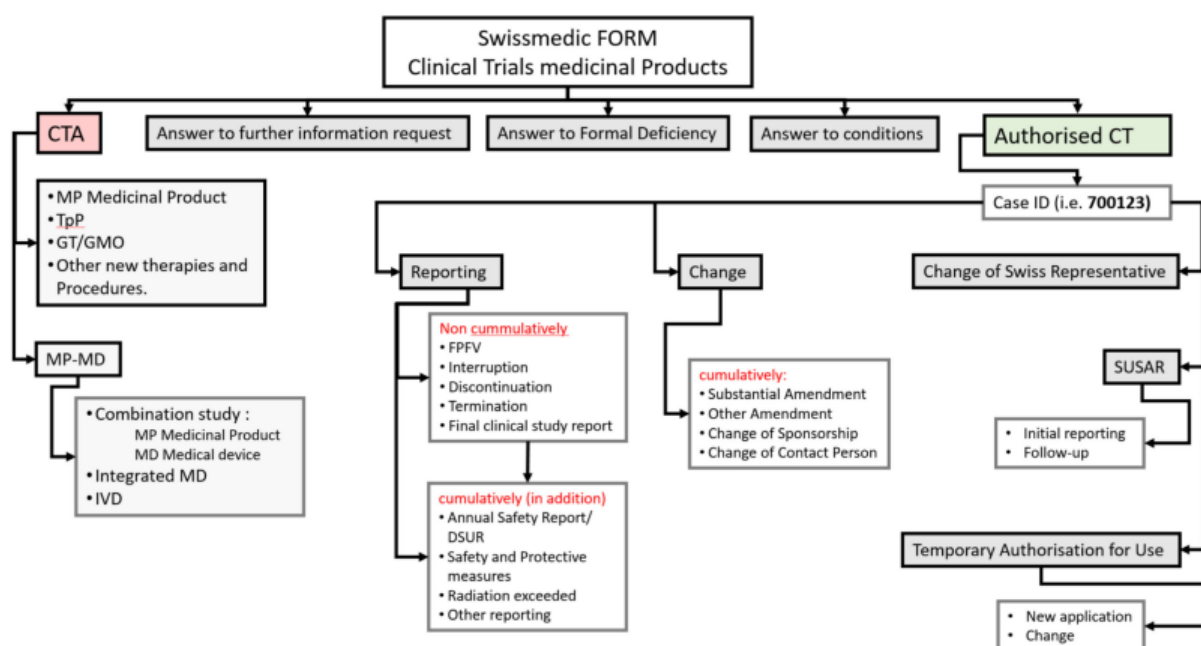
[BW101_10_007e_MB Guidance on the new submission process.pdf](#) in [elektronischem Format](#) mittels einer standardisierten Ordner-Struktur, dem «eDok_KLV» (siehe Abb. 6) [online](#) über das [Swissmedic-eGov-Portal](#) und den eGov-Service «[eSubmissions](#)».

Abb. 6: Ordner-Struktur des eDok_KLV inkl. Ordner/ Folder- und Unterordner-/ Subfolder-Namen als Basis der Einreichung des CTA-Dossiers (Swissmedic)

Folder name	Subfolder name	Folder content
00F		Application form as PDF (no scan, no electronic signature) Scanned signature page of application form
01CL		Cover Letter
02EC		EC Correspondence
03RA		Foreign Regulatory Authorities
04P	41_TP	Trial protocol
	42_MP	Master Protocol
	43_TPA	Appendices to Trial Protocol or Master Protocol
05S	51_IB	Investigator's Brochure
	52_SmPC	SmPC or Information for healthcare professionals
06G	61_GMP_DS	GMP Documents DS
	62_GMP_DP	GMP Documents DP
	63_GMP_P_L	GMP Documents Packaging, Labeling
	64_GMP_rel	GMP Documents Release
07Q	71_sIMPd	TOC_sIMPd_components
	72_one_doc	TOC_Full IMPD
	73_m3	TOC_IMPds with m3-Structure
08LA		Labels
09PM		Pharmacy Manual
10ASR		ASR/DSUR
11USM		Urgent Safety Measures
12RAD		Radiopharmaceuticals
13USAR		SUSARs (CIOMS Form)
14FSR		Final Clinical Study Report
15ISR		Interim Reports
16DIL		Dear Investigator Letter
17PIP		Pediatric Investigational Plan
18SA		Scientific Advice
19TOX		Toxicology Reports, PK/PD modelling Reproto
20TA		Temporary Authorization
21MEP		Medical Devices

Die Ordner-Struktur-Vorlage «eDok_KLV» kann als ZIP-File von der Swissmedics-Webpage heruntergeladen werden: [Klinische Versuche Arzneimittel \(swissmedic.ch\)](https://www.swissmedic.ch/klinische-versuche-arzneimittel). Auf der gleichen Seite steht auch das Antragsformular zum Gesuch «Submission/ Application form» (mit 5 verschiedenen Einreichungsarten/ submission types und 5 verschiedenen Formulararten/ form types) zum Download zur Verfügung: [KLV-Formular 2024.13.0910 public.pdf](#) (siehe Abb. 7). Um das Formular zu öffnen muss eine bestimmte Version von Adobe Acrobat Reader benutzt werden. Bestenfalls muss es heruntergeladen und gespeichert werden und dann via Adobe Acrobat geöffnet werden. Zum Ausfüllen des Formulars muss JavaScript aktiviert sein.

Abb. 7: Submission/ Application-Formular für die Einreichung von klinischen Versuchen mit Arzneimitteln (inkl. ATMPs) mit den verschiedenen Einreichungsarten/ submission types und Formulararten/ form types (Swissmedic)



Als Hilfestellung und Anleitung für das Ausfüllen des «Submission/ Application form»-Antragformulars sowie das korrekte Befüllen der eDok_KLV-Ordner-Struktur stehen auf dieser Seite ausserdem bestimmte Guidance-Dokumente zur Verfügung:

- Swissmedic-Guideline «*Clinical Trial Application Dossier*»: [BW101_10_004e_MB Guideline Clinical Trial Application Dossier \(1\).pdf](#)
- Swissmedic-Information sheet «*Guidance on the Submission Process for Clinical Trials with Medicinal Products*»: [BW101_10_007e_MB Guidance on the new submission process.pdf](#)
- Swissmedic-Information sheet «*Quick instruction for use of the FO_submission form*»: [Quick instruction for use of new submission form.pdf](#)
- Swissmedic-Information sheet «*Instructions for filling the eDok_KLV folder structure*»: [bw101_10_bw006e_mb instructions for filling edok_klv folder structure.pdf](#)

Ordner/ Folder innerhalb der eDok_KLV-Ordner-Struktur, die für die Einreichung nicht benötigt werden, müssen gelöscht werden.

Alle notwendigen/ relevanten Ordner/ Folder und ggf. Unterordner/ Subfolder werden dann systematisch mit den entsprechend einzureichenden Dokumenten (nur im Pdf- oder Excel-Format) (s.u.) befüllt.

Für die Beantragung eines klassischen klinischen Versuches mit Arzneimitteln (keine Kombinationen, keine Radiopharmazeutika, kein Amendment, keine Meldung oder Berichterstattung) müssen eingereicht werden:

- ausgefülltes, datiertes Formular «*Submission/ Application form*» als Pdf (**Ordner 00F**)

- bei Neuantragstellung wählt man als Einreichungsart/ submission type: «New CTA»
- Scan der ausgefüllten, datierten und von Sponsor und Hauptprüfperson/ PI unterzeichneten letzten Seite/ Unterschriftenseite des Formulars «*Submission/ Application form*» (keine elektronischen Unterschriften)
- Begleitbrief/ Cover letter mit Auflistung aller eingereichten Dokumente (**Ordner 01CL**)
- Bewilligungen / Korrespondenz mit der/n zuständigen Schweizer Ethikkommission(en) (falls schon vorhanden) (**Ordner 02EC**)
- Bewilligungen / Korrespondenzen mit ausländischen Behörden (im Falle internationaler multizentrischer Studien) (**Ordner 03RA**)
- Prüfplan/ Protokoll (gleiche Version wie an die Ethikkommission) in Track change- und Clean-Modus inkl. datierte und von Sponsor und Hauptprüfperson/ PI unterzeichnete Unterschriftenseite des Protokolls (keine elektronischen Unterschriften) (**Ordner 04P / Unterordner 41_TP**), ggf. mit Protokollanhängen in Track change- und Clean-Modus (**Ordner 04P / Unterordner 43_TPA**) (bei TpP mit Angaben zur Spendertauglichkeit und dem Spendeverfahren, der Rückverfolgbarkeit der TpPs und zu potentiellen chirurgischen Eingriffen, die im Rahmen von Entnahme oder Applikation notwendig sind)
- Unterlagen, die die Sicherheit des Prüfproduktes betreffen, wie die IB in Track change- und Clean-Modus bei nicht-zugelassenen Prüfprodukten (**Ordner 05S / Unterordner 51_IB**) oder die Fachinformation/ Summary of Product Characteristics (SmPC) für zugelassene Prüfprodukte (**Ordner 05S / Unterordner 52_SmPC**)
- Dokumente zur Herstellung, Verpackung, Labelling, Freigabe des Prüfproduktes/ Investigational Medicinal Product (IMP) gemäss Good Manufacturing Practice (GMP) (**Ordner 06G / Unterordner 61_GMP_DS, 62_GMP_DP, 63_GMP_P_L, 64_GMP_rel**) inkl. Betriebsbewilligung → ggf. separat durch Hersteller des IMP/ Drug Master File (DMF)-Halters einzureichen
- Dokumente, die die Qualitätsprüfung des Prüfproduktes/ IMP, wie Pharmaceutical Quality Dossier (PQD)/ Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD), betreffen (**Ordner 07Q / Unterordner 71_sIMPD, 72_one_doc, 73_m3**) → ggf. separat durch Hersteller des IMP/ DMF-Halter einzureichen (besondere Anforderungen im Falle von Versuchen mit TpP, GVO oder GT)
- eine Musteretikette/ Label des Prüfproduktes/ IMP (**Ordner 08LA**)
- Instruktionen zur Lagerung, Zubereitung, ggf. Verdünnung/ Pharmacy Manual (**Ordner 09PM**)
- im Falle einer FIM-Studie: Dokumente, die die toxikologischen Prüfungen/ Toxicological Reports betreffen (**Ordner 19TOX**)

Nach Befüllung der Ordner/ Folder und Unterordner/ Subfolder verpackt man den Ordner wiederum als ZIP-File und reicht diesen online über das Swissmedic-eGov-Portal und den eGov-Service «eSubmissions» ein.

Auf der Webpage [Registrierung Swissmedic Portal KLV](#) finden sich diverse Informationen zur vorgängigen Registrierung/ Kontoeröffnung sowie Abschluss Portalvertrag zwischen Swissmedic und Sponsor bzw. Sponsor-Vertreter (KLV-Gesamtvertrag) vor erstmaliger Anwendung/ Nutzung des eGov-Service «eSubmissions».

Besonderheiten im Bewilligungsverfahren und der Gesuchereinreichung für klinische Versuche mit gentechnisch veränderten / pathogenen Organismen (GVO) und der Gentherapie (GT) → s.u. Abschnitt «Sonderfälle des Bewilligungsverfahrens und der Gesuchereinreichung».

Exkurs: Multizentrische Arzneimittelstudien mit Prüfzentren/ study sites in der EU / EWG (EU 2014/535/ EU-CTR, EMA - CTIS)

Im Vergleich zu Studien mit Medizinprodukten und IvD findet bei Arzneimittelstudien das europäische Arzneimittelrecht, wie die europäische Verordnung für Arzneimittelstudien/ Clinical Trial Regulation (CTR) EU 2014/535, in der Schweiz keine Anwendung.

Dennoch wird das Europäische Arzneimittelrecht relevant, wenn von einem Sponsor/ Sponsor-Investigator mit Sitz in der Schweiz eine international multizentrische Arzneimittelstudie mit Prüfzentren/

study sites in der EU / EWG aufgelegt wird, und das Projekt dann für die ausländischen Prüfzentren / study sites in einem anderen System beantragt werden muss.

Seit Anfang 2022 erfolgt gemäss der europäischen Arzneimittel-Verordnung EU 2014/535/ EU-CTR die Erfassung solcher Studien im europäischen «[Clinical Trial Information System \(CTIS\)](#)». Dies ist ein von der Europäischen Arzneimittelbehörde/ European Medicines Agency (EMA) betriebenes Portal zur Einreichung, Genehmigung und Verwaltung von in Europa durchgeführten Arzneimittelstudien inkl. Zugangsbereichen für Sponsoren und Behörden in EU / EWG-Staaten (nicht CH) sowie öffentlichem Informationsportal mit Suchfunktion.

Weitere Informationen zur Handhabung des Portals unter: [clinical-trials-information-system-key-information-sponsors-ctis_en.pdf \(europa.eu\)](#)

Einreichung von Forschungsgesuchen für klinische Prüfungen mit Medizinprodukten oder klinische Leistungsstudien mit IvD ((EU) 2017/745 Art. 70, Anhang XV Kap. II; (EU) 2017/746 Art. 66, Anhang XIII Abs. 2.3.2 c, Anhang XIV Kap. I; MDCG 2021-8; HMG Art. 54, 62c; KlinV-Mep Art. 16-19, Anhang 1; EU, Swissmedic)

Informationen zur Einreichung eines Forschungsgesuches für einen klinischen Versuch mit Medizinprodukten oder IvD finden sich auf der Swissmedic-Website unter dem Reiter «Medizinprodukte» in der Rubrik «Klinische Versuche»: [Klinische Versuche Medizinprodukte \(swissmedic.ch\)](#) mit den beiden Unter-Rubriken «Klinische Prüfungen mit Medizinprodukten» (für Versuche mit Medizinprodukten): [Klinische Prüfungen \(swissmedic.ch\)](#) und «Leistungsstudien mit IvD» (für Versuche mit IvD): [Leistungsstudien \(swissmedic.ch\)](#). In beiden Unter-Rubriken finden sich jeweils nochmal detaillierte Unter-Rubriken zum Thema Bewilligungsverfahren: [Bewilligungsverfahren \(swissmedic.ch\)](#) (für Medizinprodukteprüfungen der Kategorie C); [Bewilligungsverfahren \(swissmedic.ch\)](#) (für IvD-Leistungsstudien der Kategorie C).

Die Einreichung der Gesuchunterlagen erfolgt [online](#) via dem [Swissmedic-eGov-Portal](#) und dem eGov-Service «[eMessage](#)». Dafür nutzt man – wie bei den Arzneimitteln – eine standardisierte Ordner-Struktur, den «[eDok](#)» (siehe Abb. 8), welchen man als ZIP-File von der Swissmedic-Webpage herunterladen kann: [Einreichungen von Bewilligungsgesuchen und Meldungen \(swissmedic.ch\)](#). Darin können ähnlich dem eDok_KLV (s.o.) Dokumente nur als Pdf oder Excel integriert werden.

Auf der Website «Klinische Versuche» unter dem Reiter «Formulare und Vorlagen» [Klinische Versuche Medizinprodukte \(swissmedic.ch\)](#) finden sich folgende Antragsformulare zum Download:

- für Forschungsgesuche mit Medizinprodukten «*Application clinical investigation MD*»: [BW610 10 021e FO Application clinical investigation MD KlinVMEP.pdf](#) und «*Application simplified review MD*»: [BW610 10 023e FO Application simplified review MD KlinVMEP.pdf](#) (für vereinfachte Prüfung mit Medizinprodukten, s.u.)
- für Forschungsgesuche mit IvD «*Application performance study IVD*»: [BW610 10 024e FO Application performance study IVD KlinVMEP.pdf](#) und «*Application simplified review IVD*»: [BW610 10 025e FO Application simplified review IVD KlinVMEP.pdf](#) (für vereinfachte Prüfung mit IvD, s.u.)

Für die Öffnung der Formulare muss eine bestimmte Version von Adobe Acrobat Reader benutzt werden. Bestenfalls muss es heruntergeladen und gespeichert werden und dann via Adobe Acrobat geöffnet werden. Zum Ausfüllen der Formulare muss JavaScript aktiviert sein.

- Beim Ausfüllen der Formulare sollte generell die European Medical Device-Nomenklatur (EMDN) genutzt werden.

Abb. 8: Ordner-Struktur eDok inkl. Ordner/ Folder- und Unterordner-/ Subfolder-Namen als Basis für Einreichung von Anträgen für klinische Versuche mit Medizinprodukten oder IvD (Swissmedic)

Folder name	Subfolder name	Folder content
00.00_Swissmedic_Forms	00.1.0_Authorisation application form	Application form
	00.2.0_Approved_trial_forms	Application forms of former approved trials
	00.3.0_Swiss_SAE-Forms	SAE form for safety reporting
	00.4.0_Simplified_review_forms	Application form in case of simplified review
01.00_Cover letter		Cover letter
02.00_Ethics committees decisions		EC correspondence
03.00_Foreign Competent Authority decisions		Foreign Regulatory Authorities
04.00_CIP_or_CPSP		Protocol
05.00_CRF		CRF
06.00_PI_ICF		PatInfo (PI) and Informed Consent Form (ICF)
07.00_Compliance_EN_ISO14155_ISO20916		Confirmation of GCP-conform conduct of the trial / study
08.00_General_device_information	08.1.1_IB	IB
	08.1.2_IFU	Instruction for use (manual)
	08.1.3_additional_device_information	Further information on the device
	08.1.4_CE_marking_information	Information about conformity/ CE mark
	08.1.5_IB_information_on_off-label_use	Information on potential off-label use
	08.2.0_Applicable_standards_list	Further applied standards
	08.3.0_Manufacturer_statement	Declarations of the device manufacturer
	08.4.0_Documentation_access_confirmation	Confirmation on access to the Technical File
09.00_Animal origin information		Origin of animals in pre-clinical trials
11.00_MRI_checklist		Checklist of criteria in case of MRI sequence use / change
12.00_Ionising radiation information	12.1.0_Key_aspects_radiation_protection	Applicable radiation protection law
	12.2.0_Licences_required	Licences regarding the use of ionising radiation
	12.3.1_Properties_radiopharmaceutical	Radiopharmaceutical properties
	12.3.2_Authorised_radiopharmaceutical_prescribing_information	Prescribing information on authorised radiopharmaceuticals
	12.3.3_Non_authorized_radiopharmaceutical_use	Use of non-authorized radiopharmaceuticals
	12.3.4_CV_responsible_radiopharmaceutical_use	CV and details of the radiation protection officer
	12.3.5_Form_SFOPH_(BAG_OFSP_UFSP)	Application form for the Swiss Federal Office of Public Health
13.00_Contract_with_manufacturer		Contract/ agreement with device manufacturer
14.00_Trial centres list		Information on all trial/ study sites
15.00_Other_documents		Other relevant trial-related documents
16.00_Continued_use_predecessor_model		Information on further use of the predecessor model
17.00_Reports	17.1.0_Summary_safety_report_forms	Summary safety report
	17.2.0_Interim_reports	Potential interim report
	17.3.0_Annual_safety_reports	Annual safety report (ASR)
	17.4.0_Final_report	Final report
	17.5.0_Halt_early-termination_study-end	Early termination or study-end
18.00_Medicinal_Products		Medicinal Products

Als Hilfestellung und Anleitung für das korrekte Befüllen der eDok-Ordner-Struktur und die Online-Einreichung via eGov Service «eMessage» stehen diverse Guidance-Dokumente auf der Swissmedic-Webpage zur Verfügung:

- die Swissmedic-Information sheets «*Clinical Investigations with medical devices*»: [BW600 00 015e MB Clinical investigations with medical devices.pdf](#) sowie «*Performance studies with IVD*»: [BW600 00 016e MB Information performance studies IVD KlinVMEP.pdf](#)
- das Video: [eGov Service eMessage – Clinical trials with medical devices, submission of applications and notifications \(vimeo.com\)](#)

Für die Beantragung eines klassischen klinischen Versuches mit Medizinprodukten oder IvD (keine Kombinationen, kein Aussenden ionisierender Strahlung, kein Amendment, keine Meldung oder Berichterstattung) müssen eingereicht werden:

- ausgefülltes, datiertes, unterschriebenes Antragsformular «*Authorisation clinical investigation MD*» oder «*Authorisation performance study IVD*» (**Ordner 00.00_Swissmedic Forms / Unterordner 00.1.0_Authorisation application form**) bzw. «*Application simplified review MD*» oder «*Application simplified review IVD*» im Falle einer vereinfachten Prüfung (**Ordner 00.00_Swissmedic Forms / Unterordner 00.4.0_Simplified_review_forms**)
- Begleitbrief/ cover letter mit Auflistung aller eingereichten Dokumente (**Ordner 01.00_Cover letter**)
- Entscheide / Korrespondenzen der Ethikkommission (falls schon vorhanden) (**Ordner 02.00_Ethics committees decisions**)
- Entscheide / Korrespondenzen ausländischer Behörden bei international multizentrischen Versuchen (v.a. wenn die Prüfungen/ Studien auch in EU-/ EWR-Staaten durchgeführt werden) (**Ordner 03.00_Foreign Competenz_Authority_decisions**)

- Prüfplan/ Protokoll bzw. Clinical Investigation Plan (CIP) oder Clinical Performance Study Plan (CPSP) (gleiche Version wie an die Ethikkommission) (**Ordner 04.00_CIP_or_CPSP**)
- Case Report Form (CRF) (**Ordner 05.00_CRF**)
- Studien-/ Patienteninformation (PatInfo) (**Ordner 06.00_PI_ICF**)
- Bestätigung, dass Prüfung GCP-konform nach ISO 14155 bzw. Leistungsstudie GCP-konform nach ISO 20916 durchgeführt wird (**Ordner 07.00_Compliance_EN_ISO14155_ISO20916**)
- IB (**Ordner 08.00_General_device_information / Unterordner 08.1.1_IB**)
- Gebrauchsanweisung des Medizinproduktes/ IvDs (**Ordner 08.00_General_device_information / Unterordner 08.1.2_IFU**)
- weitere Informationen zum Produkt (Auszüge aus Technischer Dokumentation, Risikoanalyse und Risikomanagement, ggf. angedachte Änderungen/ Abweichungen in der Risikoanalyse und dem Risikomanagement) (**Ordner 08.00_General_device_information / Unterordner 08.1.3_additional_device_information**)
- potentielle Informationen zur Konformität/ CE-Markierung des Produktes (**Ordner 08.00_General_device_information / Unterordner 08.1.4_CE_marking_information**)
- potentielle Informationen zur Anwendung bei anderer Indikation/ off-label use (**Ordner 08.00_General_device_information / Unterordner 08.1.5_IB_information_on_off-label_use**)
- Liste der angewandten Herstellungsnormen (**Ordner 08.00_General_device_information / Unterordner 08.2.0_Applicable_standards_list**)
- Statement des Herstellers (siehe ggf. Dokument «Example Statement of the manufacturer & documentation access») (**Ordner 08.00_General_device_information / Unterordner 08.3.0_Manufacturer_statement**)
- Bestätigung des Herstellers bzgl. Zugang zur Technischen Dokumentation (siehe ggf. Dokument «Example Statement of the manufacturer & documentation access») (**Ordner 08.00_General_device_information / Unterordner 08.4.0_Documentation_access_confirmation**)
- ggf. Angaben zur Herkunft getesteter Tiere in präklinischen Studien (**Ordner 09.00_Animal origin_information**)
- Check-Liste im Falle, dass es sich beim Medizinprodukt um ein MRI oder neue MRI-Sequenzen handelt (**Ordner 11.00_MRI_checklist**)
- Vertrag mit Hersteller (**Ordner 13.00_Contract_with_manufacturer**)
- Liste aller teilnehmenden Prüfzentren/ study sites bei multizentrischen Versuchen (**Ordner 14.00_Trial centres_list**)
- ggf. weitere Dokumente, wie Unterlagen nach EU-MDR Anhang XV Kap. II (ausser: Abs. 1.16, 4.2) oder EU-IVDR Anhang XIII Abs. 2.3.2 c, Anhang XIV Kap. I (ausser Abs. 1.16, 4.2), z.B. Name, Anschrift, Kontaktdaten Sponsor in Schweiz (alternativ Sponsor-Vertretung) (**Ordner 15.00_Other_documents**)
- Angabe zur weiteren Nutzung von Vorläufer-Produkten des zu testenden Medizinproduktes / IvD (**Ordner 16.00_Continued_use_predecessor_model**)

Nach Befüllung der Ordner/ Folder und Unterordner/ Subfolder verpackt man den Ordner wiederum als ZIP-File und reicht diesen gemäss «eGovernment submission procedure» über das Swissmedic-eGov-Portal und den eGov-Service «eMessage» ein.

Auf dieser Webpage [eGov Service eMessage \(swissmedic.ch\)](https://www.swissmedic.ch/eGov-Service/eMessage) finden sich Informationen zur vorgängigen Registrierung/ Kontoeröffnung bei erstmaliger Anwendung/ Nutzung des eGov-Service «eMessage».

Das bei der Swissmedic im Falle von Gesuchen zu klinischen Versuchen mit Medizinprodukten oder IvD zur Anwendung kommende Begutachtungsverfahren ist abhängig von der Art der Risikoklasse des Medizinproduktes / IvDs, z.T. von der Kategorie des klinischen Versuchs und dem Ausmass der mit dem Versuch einhergehenden Risiken. Man unterscheidet 2 verschiedene Verfahren:

- normale Prüfung
- vereinfachte Prüfung

Das Verfahren einer [vereinfachten Prüfung](#) wird dann gewählt, wenn folgende Aspekte kumulativ erfüllt sind:

- es ein klinischer Versuch der Kategorie C1 oder C2 ist

- es sich um ein nicht-invasives Medizinprodukt der Klasse I oder IIa oder um ein IVD der Klasse A oder B handelt
- die Anwendung des Produkts nur mit minimalen Risiken verbunden ist
- die Hauptprüfperson/ der PI dem Sponsor ggü. bestätigt, dass er ihn über schwerwiegende Ereignisse / Produktmängel im Verlauf der Studie sofort informieren wird
- der Sponsor ein System für Risikomanagement und Sicherheitsüberwachung besitzt

Im Fall der vereinfachten Prüfung nutzt man das Antrags-Formular «*Application simplified review MD*» oder «*Application simplified review IVD*» (s.o.).

Exkurs: Multizentrische Medizinprodukteprüfungen oder IVD-Leistungstudien mit Prüfzentren/ study sites in der EU / EWG (EU; (EU) 2017/745; (EU) 2017/746)

Wenn von einem Sponsor/ Sponsor-Investigator mit Sitz in der Schweiz eine international multizentrische Medizinprodukteprüfung oder IVD-Leistungstudie mit Prüfzentren in der EU / EWG aufgelegt wird, muss das Projekt für die ausländischen Sites **in Zukunft** (voraussichtlich ab Ende 2024) auch im europäischen Medizinprodukteregister «[European Database on Medical Devices \(EUDAMED\)](#)» beantragt werden.

Dieses Register wird eine neue Modul-Komponente «Clinical investigations and performance studies» erhalten, die vergleichbar mit dem CTIS-Portal für Arzneimittelstudien (s.o.) ist. Sobald diese Komponente in EUDAMED funktionstüchtig ist, erfolgt die Erfassung von konformitätsbezogenen Medizinprodukteprüfungen oder IVD-Leistungstudien der Kategorie A2 sowie der Kategorie C1 und C2, die (auch) in der EU/ EWG geplant sind gemäss EU-MDR und EU-IVDR in diesem Register.

Das gesamte Bewilligungsverfahren für die Durchführung in der EU / EWG sowie alle aus dieser Region stammende Meldungen und Berichterstattungen werden über dieses System laufen. Die Heilmittelbehörden der entsprechenden EU- / EWG-Staaten haben entsprechend Zugriff auf dieses System. Die [Schweiz mit der Heilmittelbehörde «Swissmedic»](#) hat als Drittstaat zur EU im Bereich Medizinprodukte/ IVD **keinen Zugang** zu diesem System. Es kann also kein automatischer Abgleich zwischen dem schweizerischen und europäischen Beantragungssystem erfolgen. Weitere Informationen finden sich unter: [EUDAMED database - EUDAMED \(europa.eu\)](#)

Gesuchseinreichung beim BAG

Beim BAG werden klinische Versuche der Transplantation der Kategorie C beantragt (siehe Tab. 1).

Das BAG ist ggf. bei Beantragung weiterer Forschungsversuche in das Bewilligungsverfahren involviert (siehe Tab. 1, Abschnitt «Sonderfälle des Bewilligungsverfahrens und der Gesuchseinreichung»).

Einreichung von Forschungsgesuchen für klinische Versuche der Transplantation (KlinV Art. 25, 53-54; Anhang 4 Abs. 6; Transplantationsverordnung Art. 34; BAG)

Die Kommunikation mit dem BAG im Bereich Transplantationsmedizin läuft seit Januar 2023 über ein neues Online-System, das «[arTx \(System für Gesuche, Bewilligungen und Meldungen im Bereich Transplantation\)](#)». Auch Forschungsgesuche für klinische Versuche der Transplantation Kategorie C werden über dieses System beim BAG eingereicht.

Auf der BAG-Webpage unter dem Reiter «Medizin & Forschung» in der Rubrik «Spende und Transplantation von Organen, Geweben und Zellen» und der Unter-Rubrik «Gesuche & Bewilligungen im Bereich Transplantation» im Abschnitt «arTx - neues System für Gesuche und Meldungen»: [arTx – neues System für Gesuche und Meldungen \(admin.ch\)](#) finden sich Informationsmaterial und Guidance-Dokumente:

- zur Anmeldung im System nach Registrierung «Anmelden via CH-Login oder HIN»: [arTx \(admin.ch\)](#) (inkl. Erklär-Video): [Registrierung CH-LOGIN - YouTube](#)

- zur Handhabung des Systems «arTx-Benutzerhandbuch für das System für Gesuche, Bewilligungen und Meldungen im Bereich Transplantation»: [Benutzerhandbuch arTx_DE.pdf](#)

Vor erstmaliger Nutzung des Systems und damit auch vor Einreichung eines Forschungsgesuches für Versuche der Transplantation Kategorie C muss man sich im System registrieren: [arTx \(admin.ch\)](#).

Informationen zum Bewilligungsverfahren von Transplantations-Versuchen finden sich:

- auf der BAG-Website im Reiter «Forschung & Medizin», in der Rubrik «Spende und Transplantation von Organen, Geweben und Zellen» beim Thema «Gesuche und Bewilligungen im Bereich Transplantation»:
 - in der Rubrik «Melde- und Bewilligungspflichten für Fachleute der Transplantationsmedizin» [Melde- und Bewilligungspflichten für Fachleute der Transplantationsmedizin \(admin.ch\)](#)
 - im Faktenblatt «*Bewilligungs- und Meldepflichten bei klinischen Versuchen der Transplantation menschlicher Organe, Gewebe und Zellen*»: [Faktenblatt KV Tx_DE.pdf](#)

Es können auch direkt Fragen gestellt werden an:

- BAG, Abteilung «Biomedizin», Sektion «Transplantation» per Telefon unter: +41 58 463 51 54 oder via Email: transplantation@bag.admin.ch

Definitiv einzureichende Unterlagen sind:

- administrative Informationen
- Prüfplan/ Protokoll (gleiche Version wie bei Ethikkommission)
- Bewilligung nach Transplantationsverordnung Art. 34
- Bestätigung der Einhaltung der Transplantationsgesetzgebung (Gesetz und Verordnungen)
- Informationen über die Herkunft und Qualität der im klinischen Versuch verwendeten Organe / Gewebe / Zellen (inkl. Abklärung Spendentauglichkeit, Ergebnisse Pflichttests)
- Nachweis der Einhaltung der korrekten Kennzeichnung
- Entscheide ausländischer Aufsichtsbehörden
- Entscheide und Korrespondenz mit Schweizer Ethikkommission(en) (falls schon verfügbar)

Sonderfälle des Bewilligungsverfahrens und der Gesuchseinreichung

Es gibt einige Sonderfälle klinischer Versuche, für die es im Rahmen des Bewilligungsverfahrens gewisse Abweichungen respektive zusätzliche Anforderungen mit Blick auf involvierte Instanzen, die Fristen sowie die einzureichenden Gesuchunterlagen gibt.

Die Abweichungen oder zusätzlichen Anforderungen ergeben sich i.d.R. aus den zusätzlich geltenden gesetzlichen Bestimmungen, wie z.B. dem Heilmittelgesetz (HMG), dem Gentechnikgesetz (GTG), der Strahlenschutzgesetzgebung (Strahlenschutzgesetz (StSG) und Strahlenschutzverordnung (StSV)) oder der Transplantationsgesetzgebung (Transplantationsgesetz und Verordnungen, v.a. Transplantationsverordnung).

Solche Sonderfälle sind:

- klinische Versuche mit Heilmitteln, die ionisierende Strahlung aussenden können
- klinische und nicht-klinische Versuche inkl. Begleituntersuchungen mit ionisierender Strahlung
- klinische Versuche der Gentherapie (GT) und gentechnisch veränderten Organismen oder mit pathogenen Keimen (GVO)
- klinische Versuche der Transplantation embryonaler / fötaler Gewebe oder Zellen

Bewilligungsverfahren und Gesuchseinreichung bei klinischen Versuchen mit Heilmitteln, die ionisierende Strahlung aussenden können (StSG Art. 28, StSV, KlinV Art. 36, Anhang 4 Abs. 5; KlinV-Mep Art. 18, Anhang 1 Abs. 4-5; swissethics, Swissmedic, BAG)

Die Begutachtung von klinischen Versuchen mit Heilmitteln, die ionisierende Strahlung aussenden können erfolgt grundsätzlich gemäss dem dargestellten Szenario (s.o.).

Die Verantwortlichkeit im Hinblick auf die [Prüfung](#) der [Strahlenschutzaspekte](#) ist jedoch abhängig von der Kategorie der entsprechenden Forschungsvorhaben. Man unterscheidet dabei 3 Situationen:

- bei [Kategorie A-Versuchen](#) (die ja nie zusätzlich bei einer autorisierten Behörde eingereicht werden müssen) prüft immer die [Ethikkommission](#) die Strahlenschutzaspekte inkl. vorgängiger Dosisabschätzung; Bewilligungsfrist bleibt unverändert 30 Tage (bei Arzneimittelstudien, etc.) respektive 40 Tage (bei Medizinprodukteprüfungen / IvD-Leistungsstudien)
- bei [Kategorie B-Versuchen](#) (also primär Studien mit bereits zugelassenen Arzneimitteln, aber bestimmten Abweichungen von den Zulassungskriterien oder bei Einsatz von Placebo) prüft immer die [Swissmedic](#) die Strahlenschutzaspekte und die vorgängige Dosisabschätzung; Bewilligungsfrist bleibt unverändert 30 Tage
- bei [Kategorie C-Versuchen](#) prüft das [BAG](#) die Strahlenschutzaspekte und die Dosisabschätzung und nimmt diesbezüglich ggü. der Swissmedic Stellung (d.h. Entscheidung der Swissmedic hier immer auch von Begutachtung und Stellungnahme des BAG abhängig); Bewilligungsfrist bei Kategorie C-Arzneimittelstudien ändert von 30 auf 60 Tage (s.o.); Bewilligungsfrist bei Kategorie C-Medizinprodukte-/IvD-Versuchen bleibt unverändert bei 45 Tagen (s.o.)

Bei dieser Art von Versuchen sind an die entsprechenden Institutionen [zusätzliche Unterlagen](#) einzureichen:

- an die [Ethikkommission](#):
 - Bewilligung nach StSG Art. 28
 - Angaben zu Strahlenschutzaspekten inkl. Dosisabschätzung pro Person und Projekt (effektive Strahlendosis, Organdosen, ggf. Tumordosen)
 - Fachinformation des Produktes
 - Angaben Name und Qualifikationsnachweis der für Strahlenschutz fachverantwortlichen Person beim Anwender (= Prüfzentrum)
- an [Swissmedic](#) / das [BAG](#)
 - Scan des Antrags-Formulars (ausgefüllt, datiert, unterschrieben)
 - bei Kategorie B-Versuchen mit Radiopharmazeutika: Swissmedic-Formular «*Klinische Studien der Kategorie B mit Arzneimitteln, die ionisierende Strahlen aussenden können*» (verfügbar unter: [Bewilligungs-Gesuche für klinische Versuche \(swissmedic.ch\)](#))
 - bei Kategorie C-Versuchen mit Heilmitteln, die ionisierende Strahlung aussenden können: BAG-Formular «*Gesuchformular für klinische Versuche mit RADIOPHARMAZEUTIKA oder RADIOAKTIV MARKIERTEN STOFFEN*» (verfügbar unter: [Informationen zum Strahlenschutz bei klinischen Studien \(admin.ch\)](#))
 - Bewilligung nach StSG Art. 28
 - Angaben zu Eigenschaften des Radiopharmazeutikums
 - bei Kategorie C-Versuchen: Angaben aus dem BAG-Gesuchformular für klinische Versuche mit Radiopharmazeutika oder radioaktiv markierten Stoffen (s.o.)
 - Angaben zu Strahlenschutzaspekten inkl. Dosisabschätzung pro Person und Projekt (effektive Strahlendosis, Organdosen, ggf. Tumordosen)
 - Fachinformation (bei zugelassenen Produkten) oder Angaben zum Herstellungsverfahren und zur Qualitätskontrolle (bei nicht-zugelassenen Produkten)
 - Angabe von Name und Qualifikationsnachweis der für Strahlenschutz fachverantwortlichen Person beim Hersteller
 - Angabe von Name und Qualifikationsnachweis der für Strahlenschutz fachverantwortlichen Person beim Anwender (= Prüfzentrum)

Die Einreichung dieser spezifischen Unterlagen an die [Ethikkommission](#) bei Kategorie A-Versuchen erfolgt zusammen mit den anderen Dokumenten für den Versuch via [BASEC](#).

Die Einreichung dieser spezifischen Unterlagen an die [Swissmedic](#) bei Kategorie B- und -C-Versuchen erfolgt durch Transfer in die dafür angedachten Ordner/ Folder [der e-Dok_KLV-](#) oder [e-Dok-Ordner-Vorlagen/ templates](#) (bei Arzneimittelstudien **Ordner 12RAD**), (bei Medizinprodukteprüfungen / IvD-Leistungsstudien **Ordner 12.00_Ionising_radiation_information** und die **Unterordner: 12.1.0_Key_aspects_radiation_protection**,

12.2.0_Licences_required,
12.3.1_Properties_radiopharmaceutical,
12.3.2_Authorised_radiopharmaceutical_prescribing_information,
12.3.3_Non_authorised_radiopharmaceutical_use,
12.3.4_CV_responsible_radiopharmaceutical_use,
12.3.5_Form_SFOPH_(BAG_OFSP_UFSP)).

Bei Kategorie C-Versuchen mit Heilmitteln, die ionisierende Strahlung aussenden können, muss eine Version des [kompletten CTA-Dossiers](#) (in Papier- und in elektronischer Form) [postalisch](#) auch ans [BAG](#) eingereicht werden: BAG, Abteilung «Strahlenschutz», Sektion «Forschungsanlagen und Nuklearmedizin (FANM)», Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern, Schweiz (Telefon: +41 58 462 96 14, E-Mail: str@bag.admin.ch)

Hinweis:

Forschende am USZ, die eine Studie mit Heilmitteln, die ionisierende Strahlung aussenden können, beantragen möchten, können sich zu Beratungszwecken an Mitarbeitende der Abteilung **«Nuklearmedizin Forschung»** am USZ wenden: [Forschung der Klinik für Nuklearmedizin – USZ](#)

Bewilligungsverfahren und Gesuchseinreichung bei klinischen oder nicht-klinischen Versuchen inkl. Begleituntersuchungen mit ionisierender Strahlung (StSG Art. 28; StSV, KlinV Art. 36a, Anhang 3 Abs. 5-6; KlinV-Mep Art. 14, Anhang 1 Abs. 4-5; HFV Art. 19, Anhang 2 Abs. 2-3, swissethics, BAG)

Im Vergleich zu den bereits erwähnten klinischen Versuchen mit Heilmitteln, die ionisierende Strahlung aussenden können, handelt es sich bei dieser Art Versuche um jedwede Art Studie, Prüfung oder Forschungsprojekt, bei der/ dem [Begleituntersuchungen mit ionisierender Strahlung](#) notwendig sind, wie Röntgen-, Computertomographie (CT)- oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Untersuchungen. Hierbei steht also nicht die Wirkung oder Leistungsfähigkeit der Strahlungsquelle selbst im Vordergrund. Es können dabei Radiopharmazeutika oder Medizinprodukte zum Einsatz kommen, die entweder:

- zugelassen oder konformitätsbewertet sind bzw. zulassungskonform oder gemäss Gebrauchsanweisung angewendet werden
- nicht zugelassen oder nicht konformitätsbewertet sind bzw. nicht zulassungskonform oder nicht gemäss Gebrauchsanweisung angewendet werden
- eine gänzlich andere radioaktive Quelle sind

Bei diesen Versuchen ist das Kriterium «Produktstatus / Anwendungsweise» ausschlaggebend dafür, wie die Begutachtung des Forschungsgesuches erfolgt und die Gesuchseinreichung vorgenommen werden muss:

- wenn das emittierende Radiopharmazeutikum [zugelassen](#) ist / [zulassungskonform angewendet](#) wird oder das Medizinprodukt [konformitätsbewertet](#) ist / [gemäss Gebrauchsanweisung angewendet](#) wird, muss das Forschungsgesuch [nur bei der Ethikkommission](#) eingereicht werden → prüft u.a. Strahlenschutzaspekte und Dosisabschätzung → entscheidet dann über Bewilligung/ Ablehnung des Forschungsvorhabens innert normaler Bewilligungsfristen von 30 Tagen (bzw. 40 Tagen bei Medizinprodukteprüfungen oder IvD-Leistungstudien)
- wenn das emittierende Radiopharmazeutikum [nicht zugelassen](#) / [nicht zulassungskonform angewendet](#) wird oder das Medizinprodukt [nicht konformitätsbewertet](#) / [nicht gemäss Gebrauchsanweisung angewendet](#) wird oder gar eine gänzlich [andere radioaktive Quelle](#) benutzt wird, braucht das Forschungsgesuch eine [zusätzliche Begutachtung](#) und muss [ausser bei der Ethikkommission auch beim BAG eingereicht](#) werden (Info darüber an Ethikkommission) → das BAG prüft Strahlenschutzaspekte und vorgängige Dosisabschätzung → informiert die Ethikkommission über Entscheid → die Ethikkommission informiert dann über Bewilligung/ Ablehnung des gesamten Forschungsvorhabens innert 45 Tagen (bzw. innert 40 Tagen bei Medizinprodukteprüfungen oder IvD-Leistungstudien)

Bei dieser Art von Versuchen sind an die entsprechenden Institutionen zusätzliche Unterlagen einzureichen:

- wenn Produkt zugelassen oder konformitätsbewertet ist bzw. zulassungskonform oder gemäss Gebrauchsanweisung angewendet wird → an die [Ethikkommission](#):
 - Bewilligung nach StSG Art. 28
 - Angaben zu Strahlenschutzaspekten inkl. Dosisabschätzung pro Person und Projekt (effektive Strahlendosis, Organdosen, ggf. Tumordosen)
- wenn Produkt nicht zugelassen oder nicht konformitätsbewertet ist bzw. nicht zulassungskonform oder nicht gemäss Gebrauchsanweisung angewendet wird oder eine andere radioaktive Quelle zum Einsatz kommt → an die [Ethikkommission und das BAG](#):
 - Bewilligung nach StSG Art. 28
 - Angaben zu Strahlenschutzaspekten inkl. Dosisabschätzung pro Person und Projekt (effektive Strahlendosis, Organdosen, ggf. Tumordosen)
 - ggf. Angaben aus dem BAG-Gesuchformular für klinische Versuche mit Radiopharmazeutika oder radioaktiv markierten Stoffen
 - Fachinformation (bei zugelassenen Radiopharmazeutika und wenn mit Abweichungen angewandt) oder Angaben zum Herstellungsverfahren und zur Qualitätskontrolle (bei nicht-zugelassenen Radiopharmazeutika)
 - Gebrauchsanweisung (bei konformitätsbewerteten Medizinprodukten und wenn mit Abweichung angewandt) oder Angaben zu Eigenschaften des Medizinproduktes inkl. Art und Intensität der ionisierenden Strahlung (bei nicht-konformitätsbewerteten Medizinprodukten)
 - Angaben zu Eigenschaften des Produktes bei Anwendung nicht-zugelassener Radiopharmazeutika (Pharmakokinetik, Qualität, Stabilität, radiochemischen Reinheit und Radionuklidreinheit)
 - Angabe von Name und Qualifikationsnachweis der für Strahlenschutz fachverantwortlichen Person beim Hersteller
 - Angabe von Name und Qualifikationsnachweis der für Strahlenschutz fachverantwortlichen Person beim Anwender (= Prüfzentrum)

Die Einreichung dieser spezifischen Unterlagen an die [Ethikkommission](#) erfolgt zusammen mit den anderen Dokumenten für den angedachten Versuch via [BASEC](#).

Die Einreichung dieser spezifischen Unterlagen an das [BAG](#) erfolgt zusammen mit einer [Version des kompletten Antrag-Dossiers](#) (in Papier- und in elektronischer Form) [postalisch](#) ans BAG: BAG, Abteilung «Strahlenschutz», Sektion «Forschungsanlagen und Nuklearmedizin (FANM)», Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern, Schweiz (Telefon: +41 58 462 96 14, E-Mail: str@bag.admin.ch)

Hinweis:

Forschende am USZ, die einen klinischen oder nicht-klinischen Versuch beantragen möchten, bei dem Begleituntersuchungen mit ionisierender Strahlung geplant sind, können sich zu Beratungszwecken an Mitarbeitende der USZ-Abteilung **«Nuklearmedizin Forschung»** wenden: [Forschung der Klinik für Nuklearmedizin – USZ](#)

Bewilligungsverfahren und Gesuchseinreichung bei klinischen Versuchen der Gentherapie (GT) oder mit gentechnisch veränderten / pathogenen Organismen (GVO) (KlinV Art. 22, 35, Anhang 3 Abs. 2, Anhang 4 Abs. 1; swissethics, Swissmedic)

Im Bewilligungsverfahren von klinischen Versuchen der Gentherapie (genetische Information in somatische Zellen eingebracht) oder mit gentechnisch veränderten / pathogenen Organismen im Sinne der Verordnung über den Umgang mit Organismen in der Umwelt/ Freisetzungsverordnung (FrSV) (z.B. replikationskompetenten Viren), welche zur Gruppe der ATMPs (s.o., siehe Kapitel «Forschung und Entwicklung» zählen, sind eingebunden:

- bei Versuchen der [Kategorie A](#): [Ethikkommission](#) (wie bei allen klinischen Versuchen der Kategorie A)
- bei Versuchen der [Kategorie B](#) und [C](#): [Ethikkommission](#), [Swissmedic](#) und [weitere Behörden](#), wie Abteilung Biomedizin / Sektion Biosicherheit, Humangenetik und Fortpflanzungsmedizin des BAG: [Biologische Sicherheit \(admin.ch\)](#), [Fortpflanzungsmedizin \(admin.ch\)](#), das Bundesamt für Umwelt

(BAFU): [Erläuterungen zum Melde- und Bewilligungsverfahren nach der Einschliessungsverordnung \(admin.ch\)](#) sowie die Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit (EFBS): [Gentherapie - Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit EFBS \(admin.ch\)](#)

Der Begutachtungszeitraum der [Ethikkommission](#) für solche Versuche liegt standardmässig bei **30 Tagen** (plus 7 Tage formale Vorprüfung (s.o.)), die der [Swissmedic](#) bei Kategorie B- und C-Versuchen aufgrund der notwendigen Stellungnahmen durch die weiteren behördlichen Institutionen (s.o.) bei **60 Tagen** (plus 7 Tage formale Vorprüfung).

Da sich bei Heilmittelversuchen, in denen ein neues Herstellungsverfahren des zu testenden Prüfprodukts zur Anwendung kommt oder ein Produkt erstmalig am Menschen geprüft wird (first in men (FIM)), der Begutachtungszeitraum der Swissmedic um 30 Tage verlängern kann (s.o.), ist für Kategorie B- und C-Versuche der Gentherapie oder mit gentechnisch veränderten / pathogenen Organismen u.U. ein Begutachtungszeitraum von **90 Tagen** (plus 7 Tage formale Vorprüfung) seitens der Swissmedic möglich.

Auf der Swissmedic-Website finden sich im Reiter «Humanarzneimittel», in der Rubrik «Besondere Arzneimittelgruppen» und der Unter-Rubrik «Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs)» im Abschnitt «Dokumente und Formulare» und «Klinische Versuche mit TpP/GT/GVO» Informationen zu den notwendigen Unterlagen für die Einreichung der Gesuche dieser besonderen Art Versuche:

- Merkblatt «Anforderungen an die einzureichenden Unterlagen bei einem klinischen Versuch mit Transplantatprodukten (TpP), Gentherapie (GT) oder mit GVO»: [bw315_00_980d_mb_anforderungen_an_einzureichende_unterl_bei_klinvgvo\(3\).pdf](#)
- Wegleitung «Gentherapie / GVO Umweltdaten»: [bw315_00_972d_wl_gentherapie_gvo_umweltdaten.pdf](#)
- Checkliste «Unterlagen für klinische Versuche TpP / GT / GVO»: [bw315_00_971d_cl_unterlagen_klinv_tpp_gt_gvo.pdf](#)

So müssen an die Swissmedic (bei Kategorie B- und C-Versuchen) zusätzliche Unterlagen eingereicht werden, wie:

- Angaben zu Risiken des Prüfproduktes inkl. Unterlagen zu Präklinik und Toxikologie
- detaillierte Bewertung des Risikos für Mensch und Umwelt (Umweltdaten)
- angedachte Sicherheits- / Schutzmassnahmen, z.B. Verhinderung einer Freisetzung des Versuchspräparates in die Umwelt und Gefährdung von Mensch und Umwelt (Beschreibung von Umgang mit/ Handhabung des Versuchspräparates, wie Lagerung, Transport, Vorbereitung, Anwendung, Entsorgung)
- Risikobeurteilung und Einteilung in Klassen A, B1, B2 gemäss Wegleitung «Gentherapie / GVO Umweltdaten» (nur bei in-vivo-Gentherapie/ -GVO)

Bewilligungsverfahren und Gesuchseinreichung bei klinischen Versuchen der Transplantation embryonaler / fötaler Gewebe oder Zellen (HFG Art. 40; KlinV Art. 56; Transplantationsverordnung Art. 34-36, 38; BAG)

Klinische Versuche der Transplantation embryonaler / fötaler Gewebe oder Zellen entsprechen [grundsätzlich](#) der [Kategorie C](#). Dabei ist regulär die Ethikkommission und zusätzlich, wie bei anderen Kategorie C-Versuchen der Transplantation, die Sektion «Transplantation» der Abteilung «Biomedizin» des BAG als autorisierte Behörde: [Melde- und Bewilligungspflichten für Fachleute der Transplantationsmedizin \(admin.ch\)](#) in das Bewilligungsverfahren eingebunden (s.o.).

Bei Versuchen der Transplantation mit embryonalen / fötalen Geweben oder Zellen wird seitens des BAG oftmals zusätzlich die Expertise und Bewertung externer Experten eingeholt. Dies verlängert den Begutachtungszeitraum des BAG im Vergleich zu anderen Kategorie C-Versuchen der Transplantation auf **60 Tage** (plus 7 Tage formale Vorprüfung). Das Vorgehen bei Gesuchseinreichung erfolgt vergleichbar wie bei allen anderen Versuchen der Transplantation [online](#) (s.o.).

Jenseits der generellen Gesuchunterlagen (s.o.) sowie der zusätzlichen Dokumente bei Versuchen der Transplantation (s.o.) sind dem BAG bei Antragstellung für Versuche der Transplantation embryonaler / fötaler Gewebe oder Zellen zusätzlich einzureichen:

- Unterlagen zur verpflichtenden Information/ Aufklärung der SpenderInnen über Art und Zweck der Verwendung der embryonalen / fötalen Gewebe / Zellen und ggf. notwendige diagnostische Untersuchungen zum Schutz der EmpfängerInnen

Ausnahmen von der Bewilligungspflicht (Bundesverfassung Art. 20; HFG Art. 2; swissethics)

Gemäss der Definition des Begriffs «Forschung» im Humanforschungsgesetz (HFG) (siehe Kapitel «Forschung & Entwicklung») sind bestimmte biomedizinische Fragestellungen / Untersuchungen oder Projekte nicht als Forschung im Sinne des Gesetzes zu betrachten (siehe Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz»). Sie unterliegen zudem keiner spezialgesetzlichen Regelung, fallen also allein unter die in der Bundesverfassung (Art. 20) verankerte Forschungsfreiheit und bedürfen für ihre Durchführung keiner vorausgehenden Bewilligung.

Nicht-bewilligungspflichtige Fragestellungen / Untersuchungen / Projekte im Bereich Biomedizin sind:

- Untersuchungen mit **anonym erhobenen** oder **anonymisierten** gesundheitsbezogenen Daten oder biologischem Material (siehe Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz», «Aufklärung & Einwilligung»)
- Forschungsprojekte zur **Qualitätssicherung** → siehe swissethics-Leitfaden: «*Qualitätssicherung oder bewilligungspflichtige Forschung?*»: <https://swissethics.ch/themen/positionspapiere-leitfaden>
- **Aufbau von Registern** aus bereits erhobenen gesundheitsbezogenen Personendaten/ Daten aus der klinischen Routine oder von **Biobanken** aus bereits entnommenem biologischen Material/ Proben aus der Versorgungsroutine/ Restmaterial → siehe swissethics-Leitfaden: «*Leitgedanken zu Registern in der Humanforschung*»: <https://swissethics.ch/themen/positionspapiere-leitfaden>
 - technische Vorprüfung des Protokolls und der Studien-/ Patienteninformation bei Ethikkommission empfohlen → erleichtert Bewilligungsprozedere bei Weiterverwendungsprojekten mit Daten aus solchen Registern oder biologischem Material aus solchen Biobanken
 - am USZ ist die Vorprüfung verpflichtend
- **individueller Heilversuch/ experimentelle Therapie** gemäss Richtlinie der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) «*Abgrenzung von Standardtherapie und experimenteller Therapie im Einzelfall*»: [Medizin-ethische Richtlinien \(samw.ch\)](https://www.samw.ch/medizin-ethische-richtlinien) → siehe swissethics-Leitfaden: «*Experimentelle Therapie versus EK-pflichtige Forschungsprojekte*»: <https://swissethics.ch/themen/positionspapiere-leitfaden>
- **frühe Entwicklungs-/ Pilotphasen technischer Assistenzsysteme** → siehe swissethics-Leitfaden: «*Leitfaden Technische Assistenzsysteme – Medizinprodukte in der Humanforschung*»: <https://swissethics.ch/themen/positionspapiere-leitfaden>

Gibt es hinsichtlich eines geplanten Versuches Abgrenzungsschwierigkeiten oder besteht Unklarheit, ob es einer Bewilligung durch die Ethikkommission (und ggf. Behörden) bedarf, kann über BASEC (s.o.) unter «Support / Request» eine gebührenpflichtige Anfrage auf **Zuständigkeitsabklärung** durch die entsprechende Kantonale Ethikkommission gestellt werden: [BASEC – Submission of Research Projects to Swiss Ethics Committees - swissethics](https://www.swissethics.ch/basec).

Oftmals ist eine solche Zuständigkeitsabklärung auch notwendig, wenn es einer sogenannten «Nichtzuständigkeitserklärung», z.B. als Nachweis bei Verlagen im Rahmen der Publikation von Forschungsergebnissen (siehe Kapitel «Veröffentlichung») aus nicht-bewilligungspflichtigen Versuchen, bedarf.

Referenzen

Bundesamt für Gesundheit (BAG) (2020): *GESUCHSFORMULAR für klinische Studien mit RADIOPHARMAZEUTIKA oder mit RADIOAKTIV MARKIERTEN STOFFEN*, BAG-Antragsformular, <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/str/formulare/klinische-studien/fanm-gesuchsformular-klinsche-studien.docx.download.docx/Gesuchsformular-Klinsche-Studien.docx>

Bundesamt für Gesundheit (BAG) (2023): *arTx – Benutzerhandbuch für das System für Gesuche, Bewilligungen und Meldungen im Bereich Transplantation*, [file:///C:/Users/filcl/Downloads/Benutzerhandbuch%20arTx_DE%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/filcl/Downloads/Benutzerhandbuch%20arTx_DE%20(1).pdf)

Bundesamt für Gesundheit (BAG) (2024): *Bewilligungs- und Meldepflichten bei klinischen Versuchen der Transplantation menschlicher Organe, Gewebe und Zellen*, Faktenblatt, file:///C:/Users/filcl/Downloads/Faktenblatt_KV%20Tx_DE.pdf

Bundesamt für Gesundheit (BAG): *arTx – Das System für Gesuche, Bewilligungen und Meldungen im Bereich Transplantation*, <https://www.gate.bag.admin.ch/artx/ui/home>, letzter Abruf: Januar 2024

Bundesamt für Gesundheit (BAG): *arTx – neues System für Gesuche und Meldungen*, <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesetze-und-bewilligungen/gesuche-bewilligungen/gesuche-bewilligungen-bereich-transplantation/artx.html>, letzter Abruf: Januar 2024

Bundesamt für Gesundheit (BAG): *Biologische Sicherheit*, <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesund-leben/umwelt-und-gesundheit/biosafety.html>, letzter Abruf: Januar 2024

Bundesamt für Gesundheit (BAG): *Fortpflanzungsmedizin*, <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/medizin-und-forschung/fortpflanzungsmedizin.html>, letzter Abruf: Januar 2024

Bundesamt für Gesundheit (BAG): *Registrierung CH-Login*, Erklär-Video, <https://www.youtube.com/watch?v=cfF6lry1BO8>, letzter Abruf: Januar 2024

Bundesamt für Gesundheit (BAG): *Forschung im Bereich Transplantation*, <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/medizin-und-forschung/transplantationsmedizin/transplantieren-von-organen-gewebe-zellen/forschung-bereich-transplantation.html>, letzter Abruf: Oktober 2024

Bundesamt für Gesundheit (BAG): *Informationen zum Strahlenschutz bei klinischen Studien*, <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesetze-und-bewilligungen/gesuche-bewilligungen-aufsicht-im-strahlenschutz/informationen-zu-klinischen-studien.html>, letzter Abruf: Oktober 2024

Bundesamt für Gesundheit (BAG) - Koordinationsstelle Forschung am Menschen (Kofam): *Gesuche & Verfahren*, <https://www.kofam.ch/de/gesuche-und-verfahren>, letzter Abruf: Oktober 2024

Bundesamt für Gesundheit (BAG): *Melde- und Bewilligungspflichten für Fachleute der Transplantationsmedizin*, <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesetze-und-bewilligungen/gesuche-bewilligungen/gesuche-bewilligungen-bereich-transplantation/melde-und-bewilligungswesen-fuer-fachleute.html>, letzter Abruf: Oktober 2024

Bundesamt für Umwelt (BAFU): *Erläuterungen zum Melde- und Bewilligungsverfahren nach der Einschliessungsverordnung*, <https://www.bafu.admin.ch/bafu/de/home/themen/biotechnologie/fachinformationen/taetigkeiten-in-geschlossenen-systemen/erlaeuterungen-zum-melde--und-bewilligungsverfahren-nach-der-ein.html>, letzter Abruf: Januar 2024

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (1991, Stand: 01.07.2023): *Strahlenschutzgesetz (StSG)*, https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1994/1933_1933_1933/de

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2000, Stand: 01.01.2025): *Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte - Heilmittelgesetz (HMG)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2001/422/de>

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2004, Stand: 01.02.2021): *Bundesgesetz über die Transplantation von Organen, Geweben und Zellen - Transplantationsgesetz*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2007/279/de>

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2011, Stand: 01.09.2023): *Bundesgesetz über die Forschung am Menschen - Humanforschungsgesetz (HFG)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/617/de>

Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit (EFBS): Genterapie,
<https://www.efbs.admin.ch/de/themen/genterapie>, letzter Abruf: Januar 2024

Europäische Kommission: Europäische Datenbank für Medizinprodukte (EUDAMED),
<https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/home>, letzter Abruf: Januar 2024

Europäisches Parlament und Rat (2014): *Europäische Verordnung über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln - Clinical Trials Regulation (EU) 2014/536/ EU-CTR*, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=EN>

Europäisches Parlament und Rat (2017): *Europäische Verordnung für Medizinprodukte (EU) 2017/745/ EU-MDR*, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>

Europäisches Parlament und Rat (2017): *Europäische Verordnung für In-vitro-Diagnostika (EU) 2017/746/ EU-IVDR*, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0746>

European Medicines Agency (EMA): *Clinical Trials Information System (CTIS)*,
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/clinical-trials/clinical-trials-information-system>, letzter Abruf: Oktober 2024

Kantonale Ethikkommission (KEK) Zürich: *Einreichung eines Forschungsprojektes*,
<https://www.zh.ch/de/gesundheit/ethik-humanforschung/einreichung-forschungsprojekt.html>, letzter Abruf: Oktober 2024

Medical Device Coordination Group (MDCG) (2021): *MDCG 2021-8 - Clinical investigation application/notification documents*, https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-05/mdcg_2021-8_en_0.pdf

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) (2014, 2015): *Abgrenzung von Standardtherapie und experimenteller Therapie im Einzelfall*,
[file:///C:/Users/filcl/Downloads/richtlinien_samw_standardtherapie%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/filcl/Downloads/richtlinien_samw_standardtherapie%20(1).pdf)

Schweizerischer Bundesrat (2007, Stand: 01.09.2023): *Verordnung über die Transplantation von menschlichen Organen, Geweben und Zellen (Transplantationsverordnung)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2007/280/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über die Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche - Humanforschungsverordnung (HFV)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/642/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Ausnahme klinischer Versuche mit Medizinprodukten - Verordnung über klinische Versuche (KlinV)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/643/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Organisationsverordnung zum Humanforschungsgesetz (OV-HFG)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/644/de>

Schweizerischer Bundesrat (2017, Stand: 01.01.2022): *Strahlenschutzverordnung (StSV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2017/502/de>

Schweizerischer Bundesrat (2020, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/553/de>

Schweizerische Eidgenossenschaft (1999, Stand: 01.01.2024): *Bundesverfassung der Schweizerischen Eidgenossenschaft*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1999/404/de>

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2018): *Klinische Studien der Kategorie B mit Arzneimitteln, die ionisierende Strahlen aussenden können*, Swissmedic-Antragsformular, https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/de/dokumente/bewilligungen/bw/bw101_10_018d_foklinischestudienderkategoriebmitarzneimittelndie.docx.download.docx/bw101_10_018d_foklinischestudienderkategoriebmitarzneimittelndie.docx

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2023): *Anforderungen an die einzureichenden Unterlagen bei einem klinischen Versuch mit TpP, GT oder GVO*, AW-Merkblatt, Version 4.0, [file:///C:/Users/filcl/Downloads/bw315_00_980d_mb_anforderungen_an_einzureichende_unterl_bei_klinvgvo%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/filcl/Downloads/bw315_00_980d_mb_anforderungen_an_einzureichende_unterl_bei_klinvgvo%20(1).pdf)

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2023): *Checkliste Unterlagen für klinische Versuche TpP / GT / GVO*, VO-Checkliste, Version 8.0 file:///C:/Users/filcl/Downloads/bw315_00_971d_cl_unterlagen_klinv_tpp_gt_gvo.pdf

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2023): *Gentherapie / GVO Umweltdaten*, HD-Wegleitung, Version 5.0, [file:///C:/Users/filcl/Downloads/bw315_00_972d_wl_gentherapie_gvo_umweltdaten%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/filcl/Downloads/bw315_00_972d_wl_gentherapie_gvo_umweltdaten%20(1).pdf)

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2024): *Application simplified review MD*, Swissmedic-Antragsformular, file:///C:/Users/filcl/Downloads/BW610_10_023e_FO_Application_simplified_review_MD_KlinVMEP.pdf

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2024): *Application simplified review IVD*, Swissmedic-Antragsformular, file:///C:/Users/filcl/Downloads/BW610_10_025e_FO_Application_simplified_review_IVD_KlinVMEP.pdf

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2024): *Application clinical investigation MD*, Swissmedic-Antragsformular, file:///C:/Users/filcl/Downloads/BW610_10_021e_FO_Application_clinical_investigation_MD_KlinVMEP.pdf

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2024): *Application performance study IVD*, Swissmedic-Antragsformular, file:///C:/Users/filcl/Downloads/BW610_10_024e_FO_Application_performance_study_IVD_KlinVMEP.pdf

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2023): *Instructions for filling the eDok_KLV folder structure*, Information sheet, Version 1.3, file:///C:/Users/filcl/Downloads/bw101_10_bw006e_mb_instructions_for_filling_edok_klv_folder_structure.pdf

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic): *eGov Service eMessage – Clinical trials with medical devices, submission of applications and notifications*, Erklär-Video, <https://vimeo.com/283971581/c0eaddb2b0>, letzter Abruf: Januar 2024

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2024): *Clinical Trial Application Dossier*, Guideline, Version 13,
file:///C:/Users/filcl/Downloads/BW101_10_004e_MB_Guideline_Clinical_Trial_Application_Dossier%20.pdf

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2024): *Clinical investigations with medical devices*, Information sheet, Version 6.1,
file:///C:/Users/filcl/Downloads/BW600_00_015e_MB_Clinical_investigations_with_medical_devices.pdf

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2024): *Guidance on the Submission Process for Clinical Trials with Medicinal Products*, Information sheet, Version 2.1,
file:///C:/Users/filcl/Downloads/BW101_10_007e_MB%20Guidance%20on%20the%20new%20submission%20process.pdf

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2024): *Performance studies with IVD*, Information sheet, Version 5.1,
file:///C:/Users/filcl/Downloads/BW600_00_016e_MB_Information_performance_studies_IVD_KlinVMEP.pdf

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2024): *Quick instruction for use of the FO_submission form*, Information sheet, Version 2.1,
<file:///C:/Users/filcl/Downloads/Quick%20instruction%20for%20use%20of%20new%20submission%20form.pdf>

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2024): *Submission/ Application form*, Swissmedic-Antragsformular, [file:///C:/Users/filcl/Downloads/KLV-Formular%202024.13.0910_public%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/filcl/Downloads/KLV-Formular%202024.13.0910_public%20(1).pdf)

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic): *Bewilligungsverfahren*,
<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/medizinprodukte/klinische-versuche/klinische-pruefungen/bewilligungsverfahren.html>, letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic): *Bewilligungsverfahren für Leistungsstudien der Kategorie C*,
<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/medizinprodukte/klinische-versuche/leistungsstudien/bewilligungsverfahren.html>, letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic): *Einreichungen von Bewilligungsgesuchen und Meldungen*,
<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/medizinprodukte/klinische-versuche/leistungsstudien/wie-einreichen.html>, letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic): *Klinische Versuche mit Humanarzneimitteln*,
<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/clinical-trials.html>, letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic): *Klinische Versuche mit Medizinprodukten*,
<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/medizinprodukte/klinische-versuche.html>, letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic): *Klinische Prüfungen mit Medizinprodukten*,
<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/medizinprodukte/klinische-versuche/klinische-pruefungen.html>, letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic): *Klinische Versuche TpP, GT, GVO, Advanced Therapy Medicinal Products, Transplantate und Verfahren (swissmedic.ch)*, letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic): *Leistungsstudien mit IVD*,
<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/medizinprodukte/klinische-versuche/leistungsstudien.html>, letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic): *Registrierung Swissmedic Portal*,
<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/egov-services/portal/egov-portal-registration.html>,
letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics) (2016): *Experimentelle Therapie versus EK-pflichtige Forschungsprojekte*, Version 1.1, Themen / Positionspapiere,
https://swissethics.ch/assets/pos_papiere_leitfaden/ek_pflichtigkeit_pkl_d.pdf

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics) (2019): *Leitgedanken zu Registern in der Humanforschung*, Version 1.0, Themen / Positionspapiere,
https://swissethics.ch/assets/pos_papiere_leitfaden/register_final_d.pdf

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics) (2020): *Qualitätssicherung oder bewilligungspflichtige Forschung?*, Themen / Positionspapiere,
https://swissethics.ch/assets/pos_papiere_leitfaden/191223_abgrenzung-qualitatssicherung-von-forschung_finalisierte-version_de_de.pdf

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics) (2021): *Leitfaden Technische Assistenzsysteme – Medizinprodukte in der Humanforschung*, Themen / Positionspapiere,
https://swissethics.ch/assets/pos_papiere_leitfaden/leitfaden_technische_assistenzsysteme_final_d.pdf

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics): *BASEC*,
<https://swissethics.ch/basec>, letzter Abruf: Oktober 2024

Universitätsspital Zürich (USZ): *Forschung der Klinik für Nuklearmedizin*,
<https://www.usz.ch/fachbereich/nuklearmedizin/forschung/>, letzter Abruf: Januar 2024

THEMENBEREICH 5:

Setup-Phase

Registrierung

Lernziele

Kursteilnehmende ...

- wissen, welche Forschungsversuche registriert werden müssen sowie wann, wie und wo.
- haben einen Überblick über die Unterschiede internationaler und nationaler Studienregister.
- kennen die notwendigen Angaben, die in den entsprechend notwendigen Registern eingetragen werden müssen.
- Wissen um ein nationales Register/ Portal aller von den Schweizer kantonalen Ethikkommissionen bewilligten Humanforschungsversuche.

Registrierung klinischer Versuche (HFG Art. 56; KlinV Art. 64-67, KlinV-Mep Art. 41-42)

Klinische Versuche müssen spätestens in der Setup-Phase in einem **öffentlichen Register** erfasst werden.

Sinn und Zweck der Registrierung von klinischen Versuchen ist einerseits eine **Unterstützung bei der Planung von Studien**, also um Forschenden einen Überblick über aktuell laufende Studien zu bereiten und in dieser Weise entweder Wissenslücken (fehlende Forschungsaktivitäten in einem bestimmten Fachbereich/ zu einer bestimmten Fragestellung) aufzuzeigen oder vice versa «Doppelspurigkeiten» (Redundanzen im Hinblick auf wissenschaftliche Fragestellungen) zu vermeiden.

Auf der anderen Seite soll die Registrierung aktuelle **Forschungsaktivitäten transparent** und der Öffentlichkeit (Patienten, gesunde Probanden, Medien, etc.) Informationen bzgl. einer potentiellen Teilnahme an klinischen Studien in einem bestimmten Themenbereich/ zu einer bestimmten Fragestellung oder bzgl. zukünftiger/ neuer Behandlungsansätze zugänglich machen.

Zudem bieten grosse Register auch die Möglichkeit zur **Veröffentlichung von Forschungsergebnissen**, was ebenfalls im Interesse der Transparenz von Forschungsaktivitäten ist. Bei Versuchen mit Medizinprodukten oder In-vitro-Diagnostika (IvD) ist die Eingabe von Studienergebnissen in solchen Registern gemäss der neuen Europäischen Medizinproduktegesetzgebung (EU-MDR, EU-IVDR) bereits verpflichtend (s.u.).

Das Fernziel wäre eine generelle Veröffentlichung von Ergebnissen aller Arten klinischer Versuche in den öffentlichen Registern, einerseits zu Transparenzzwecken, andererseits aber auch als kompensatorische Massnahme zur **Reduktion** selektiven Publizierens von ausschliesslich positiven Resultaten/ erfolgreich verlaufenen Versuchen (= **Publikationsbias**) (siehe Kapitel «Versuchsordnung»).

Registrierung – was - wann - wo - wie (KlinV Art. 64-67, Anhang 5; KlinV-Mep Art. 41; WHO-Minimaldatensatz/ trial registration data set (TRDS) Version 1.3.1)

Die Registrierung klinischer Versuche erfolgt **durch den Sponsor** nach Bewilligung des Versuches durch die Ethikkommission und vor Beginn der Studie in:

- einem **World Health Organisation (WHO)-anerkannten Primärregister** (enthält standardisiert den WHO-Minimaldatensatz = konform mit Anforderungen der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)), siehe: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/primary-registries> (siehe Tab. 1)
- oder**
- dem **Register der Nationalen Medizinbibliothek der USA** (enthält ebenfalls den WHO-Minimaldatensatz) unter: www.clinicaltrials.gov
- und**
- dem **Swiss National Clinical Trial Portal (SNCTP)** als ergänzende Datenbank des Bundes (WHO-Minimaldatensatz plus weitere Angaben, Eingabe in einer Schweizer Landessprache und Laiensprache) → verknüpft sich mit Eintragungen in einem WHO-Primärregister oder dem Register der Nationalen Medizinbibliothek der USA (siehe Tab. 1)

Ausnahme von der Registrier-Pflicht: Im Interesse von Entwicklern neuartiger/ innovativer Heilmittel/ Behandlungsansätze bzgl. Schutz geistigen Eigentums/ intellectual property vor Nachahmung müssen FIM-/ Phase I-Studien **erst bis spätestens 1 Jahr nach Studienabschluss** registriert werden.

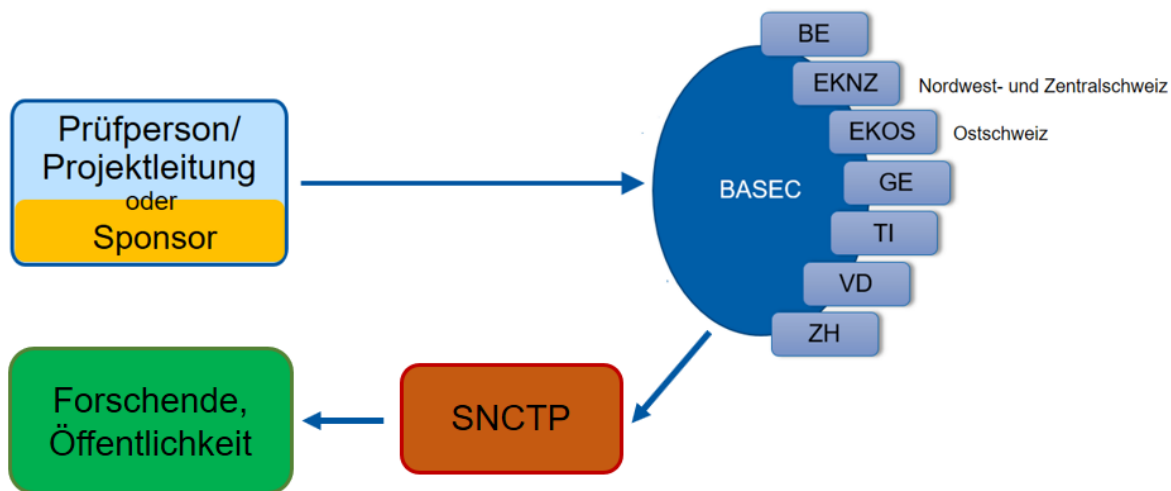
Tab. 1: Minimaldatensatz (Version 1.3.1) eines WHO-Primärregisters und (zusätzliche) Angaben im SNCTP (in Schweizer Landessprache und z.T. in Laiensprache) (WHO, Kofam)

	WHO-Minimaldatensatz (24 items) WHO data set (KlinV Anhang 5 Abs.1)	(zusätzlich) im SNCTP (in einer Schweizer Landessprache) (KlinV Anhang 5 Abs. 2)
01.	Name des Primärregisters und Identifizierungsnummer (ID) des Primärregisters	Name des Primärregisters und Identifizierungsnummer (ID) des Primärregisters
02.	Datum der Registrierung im Primärregister	Datum der Registrierung im Primärregister
03.	ggf. weitere identifizierende Nummern (z.B. Universal Trial Number (UTN) und Protokoll-Versionsnummer oder BASEC-Nummer)	
04.	Finanzierung/ materielle Unterstützung der Studie (Angabe der finanzierenden Institution(en))	
05.	primärer Sponsor	
06.	ggf. sekundärer Sponsor	
07.	Kontakt für Fragen aus der Öffentlichkeit (Angaben der Institution)	
08.	Kontakt für wissenschaftliche Fragen (Angaben des verantwortlichen PI)	
09.	Titel der Studie (laienverständlich für die Öffentlichkeit)	Titel der Studie (laienverständlich für die Öffentlichkeit)
10.	wissenschaftlicher Titel der Studie (wie im Protokoll)	wissenschaftlicher Titel der Studie (wie im Protokoll)
11.	die Studie durchführende Länder (Länder, in denen rekrutiert wird)	die Studie durchführende Länder und Durchführungsort(e)
12.	untersuchte Krankheit/ Diagnose/ Gesundheitszustand	untersuchte Krankheit/ Diagnose/ Gesundheitszustand
13.	Intervention(en) (Name(n), Beschreibung)	Intervention(en) (Name(n), Beschreibung)
14.	Haupteinschlusskriterien und - Ausschlusskriterien	Ein- und Ausschlusskriterien
15.	Studientyp (Design, Phase)	
16.	Datum des ersten Einschlusses (angedachtes oder tatsächliches Startdatum)	
17.	Fallzahl	
18.	Rekrutierungsstatus (v.a. bei Update)	
19.	primäre Endpunkte	
20.	wesentliche sekundäre Endpunkte	
21.	Status der Begutachtung durch die Ethikkommission (Status, Name der EK)	
22.	End-Datum der Studie (angedachtes oder tatsächliches End-Datum)	
23.	zusammengefasste Ergebnisse (inkl. angedachtes Datum der Eingabe/ der Publikation)	
24.	Statement bzgl. Teilen von verschlüsselten source data (angedacht ja oder nein)	
		Zusammenfassung des Protokolls in Laiensprache

In dem vom Bund/ BAG betriebenen Portal «SNCTP» werden selektiv nur klinische Versuche, die in der Schweiz durchgeführt werden, eingetragen. Die Daten darin stammen aus 2 verschiedenen Quellen:

- **Daten aus** der Gesuchseinreichungsplattform **Business Administration System of Ethics Committees (BASEC)** (siehe Kapitel «Bewilligungsverfahren») → Eintragung erfolgt automatisch in Echtzeit via BASEC (nach Freischaltung in BASEC durch den Forschenden oder Eintragung im Primärregister)
- **Daten aus** der **internationalen Studienregister-Plattform ICTRP** (s.o.), welche die 17 weltweiten WHO-Primärregister (s.o.) umfasst → die Verknüpfung mit dem SNCTP erfolgt automatisch via Freischaltung in BASEC (nach Eintragung im Primärregister)

Abb. 1: Verbindung zwischen BASEC und SNCTP-Register



Die öffentliche Registrierung eines klinischen Versuches ist seit 2005 Voraussetzung für eine Publikation in einem zum «International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)» assoziierten Wissenschaftsjournal: *«ICMJE journals will consider trials beginning on or after July 1, 2005 only if registration occurred before the first patient was enrolled (= prospective registration)»*. Es folgen - Stand 2022 - mittlerweile mehr als 650 Wissenschaftsjournale dieser Bestimmung: [ICMJE | Home](#).

Die Eintragung in den öffentlichen Registern muss mindestens **1x pro** Jahr (also ggf. auch während der Durchführungs-Phase) **aktualisiert** werden (siehe Kapitel «Ablauf eines Humanforschungsversuchs»).

Veröffentlichung von Studienresultaten aus klinischen Versuchen mit Medizinprodukten und IvD in einem Primärregister (KlinV-Mep Art. 42)

Die Eingabe der **Studienergebnisse** aus **klinischen Versuchen mit Medizinprodukten und IvD** im Primärregister ist gemäss folgender zeitlicher Auflage vorzunehmen:

- klinische Versuche der Kategorie C
 - zum Zeitpunkt der Registrierung des Produktes bei Heilmittelbehörden bzw. vor Inverkehrbringen des Produktes
oder
 - bis spätestens 1 Jahr nach Einreichung des Schlussberichtes/ study report bei Ethikkommission und Behörden (wenn das Produkt bis dahin noch nicht in Verkehr gebracht wurde)
- klinische Versuche der Kategorie A
 - direkt nach Einreichung des Schlussberichtes/ study report
- bei Abbruch oder Unterbruch klinischer Versuche der Kategorie A und C
 - direkt nach Einreichung des Schlussberichtes/ study report

Exkurs: Register aller von Schweizer Kantonalen Ethikkommissionen für die Forschung am Menschen bewilligten Versuche/ Registry database of all projects approved by the ethics committees in Switzerland (RAPS) (swissethics)

RAPS ist eine von der swissethics seit 2018 geführte öffentliche Register-Datenbank, in der alle seit 2016 von den Schweizer Kantonalen Ethikkommission für die Forschung am Menschen bewilligten Versuche eingetragen werden: [RAPS - registry \(swissethics.ch\)](https://www.swissethics.ch). Der Vorteil dieses Registers ist eine vollumfängliche Listung aller Versuche, so auch der nicht-klinischen Versuche nach Humanforschungsverordnung (HFV), für die keine gesetzliche Auflage zur Registrierung in beschriebener Weise (s.o.) besteht.

Diverse Filterfunktionen erlauben so auch eine selektive Darstellung/ Listung aller klinischen versus nicht-klinischen Versuche zu einem bestimmten Themenbereich/ einer bestimmten Fragestellung.

Referenzen

Bundesamt für Gesundheit (BAG) - Koordinationsstelle für die Forschung am Menschen (Kofam): *Studienportal Swiss National Clinical Trials Portal (SNCTP)*, <https://www.kofam.ch/de/studienportal/nach-klinischen-versuchen-suchen>, letzter Abruf: Oktober 2024

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2011, Stand: 01.09.2023): *Bundesgesetz über die Forschung am Menschen - Humanforschungsgesetz (HFG)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/617/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über die Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche - Humanforschungsverordnung (HFV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/642/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Ausnahme klinischer Versuche mit Medizinprodukten - Verordnung über klinische Versuche (KlinV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/643/de>

Schweizerischer Bundesrat (2020, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/553/de>

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics): *Registry of all Projects in Switzerland (RAPS)*, https://raps.swissethics.ch/runningProjects_list.php?orderby=dBASECID, letzter Abruf: Oktober 2024

World Health Organization (WHO): *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) - ICRTF Registry Network - WHO Trial Registration Data Set (Version 1.3.1)*, <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/who-data-set>, letzter Abruf: Januar 2024

Qualitätsmanagementsystem

Lernziele

Kursteilnehmende ...

- wissen, wofür ein Qualitätsmanagementsystem in der Humanforschung gut ist und was es heisst, ein solches System risikobasiert aufzusetzen.
- haben einen Überblick über Strukturen/ Dokumente eines Qualitätsmanagementsystems.
- kennen verschiedene Arten / Teilbereiche eines Qualitätsmanagementsystems.
- wissen, wann ein studien-/ projektspezifisches Qualitätsmanagementsystem im Verlauf eines Humanforschungsversuchs spätestens installiert sein muss.

Qualitätsmanagementsystem als Werkzeug des Qualitätsmanagements (ICH-E6(R2) 5.0; ISO 14155:2020 9.1; ISO 20916:2019 5.1; ISO 9001:2015)

Das Qualitätsmanagementsystem (QMS) ist ein Werkzeug des Qualitätsmanagements (QM) zum Führen und Steuern einer Organisation in Bezug auf die Qualität. In der Humanforschung dient ein QMS der Sicherstellung und dem Nachweis, dass Prozesse/ Vorgänge in ihrer Gesamtheit (z.B. ein Humanforschungsversuch) standardisiert durchgeführt/ vollzogen und Vorgaben aus nationalen Gesetzen (z.B. HFG in der Humanforschung) und internationalen Richtlinien (z.B. ICH-Richtlinien oder Normen/ standards für klinische Versuche) umgesetzt/ eingehalten werden.

Ein QMS besteht i.d.R. aus [verschiedenen Dokumententypen](#), wie einem QM-Handbuch, ggf. Organigramm, Weisungen oder Standard Operating Procedures (SOPs) und mitgeltenden Unterlagen, wie Vorlagen/ Templates, Merkblätter oder Check-Listen. Diese werden in Abhängigkeit vom Geltungsbereich und Inhalt [strukturiert](#) angeordnet. Den höchsten Standard für ein QMS setzt die [ISO-Norm 9001](#).

Hinweis:

Details zum Thema «Qualitätsmanagement (QM) in der Humanforschung» → siehe **GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3**

QMS-Arten (Universitätsspital Zürich (USZ) – Clinical Trials Center (CTC))

Man unterscheidet übergeordnete systemspezifische Dokumente, die allgemein für eine Institution/ Organisation (z.B. eine Klinik, ein Prüfzentrum, eine CRO, etc.) gelten und die Basis eines [System-QMS](#) darstellen sowie projektspezifische Dokumente, die projektspezifische Prozesse eines Humanforschungsversuchs beschreiben/ definieren.

Die Dokumente eines [projektspezifischen QMS](#) müssen demnach für einen konkreten Humanforschungsversuch vorgängig explizit entwickelt oder es müssen generische Vorlagen/ Templates zu bestimmten Arbeitsschritten/ Prozessen (s.u. versuchsspezifische Vorlagen/ Templates des CTC) entsprechend angepasst werden.

Die Dokumente sollen dabei in Abhängigkeit vom Gefahrenpotential, das der Versuch für die Teilnehmenden birgt, als auch vom Potenzial für Abweichungen / Fehler in kritischen Prozessschritten [risikobasiert aufgesetzt](#) werden (= [Risikomanagement/ quality by design](#)). Risikomanagement bedeutet dahingehend, dass die Wahrscheinlichkeit und Häufigkeit für das Auftreten von Fehlern sowie deren Bedeutung für die Versuchsteilnehmenden und die Vertrauenswürdigkeit der Forschungsdaten abgeschätzt werden müssen.

Hinweis:

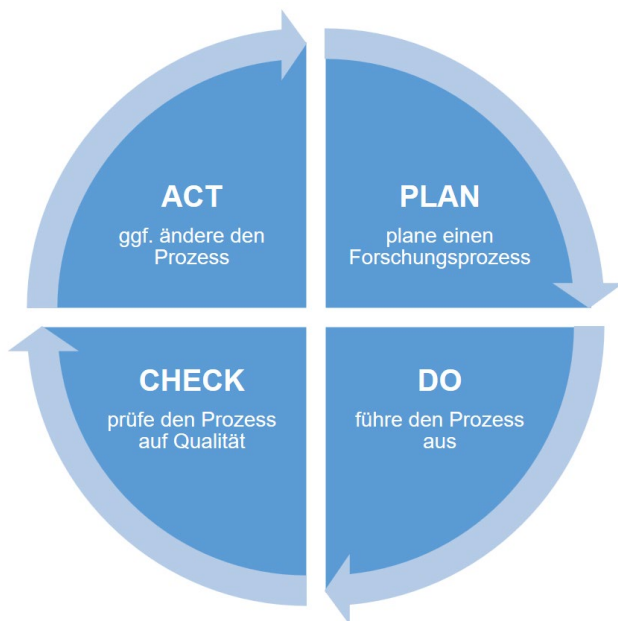
Details zum Thema «Risikomanagement in der Humanforschung» → siehe **GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3**

Ziele eines QMS in der Humanforschung

Es gibt verschiedene Gründe, warum der Aufbau und die Entwicklung eines QMS in der Humanforschung als essentielles Element gilt:

- Wahrung von **Schutz und Sicherheit** der Versuchsteilnehmenden
- **Einhaltung** aller für den Versuch relevanten **Gesetze und Richtlinien** (Minimierung von Abweichungen)
- Sicherstellung der Generation von Versuchsdaten und -ergebnissen in hoher, nachvollziehbarer und vergleichbarer/ reproduzierbarer **Qualität**
- **Übersicht/ Oversight über alle Versuchsaktivitäten** (Regelung von Verantwortlichkeiten und Abläufen)
- **Effizienz der Versuchs-Durchführung** (Verminderung unnötiger Komplexität von Prozessen, Verminderung von Misskommunikation, Grundlage für Einarbeitung neuer Mitarbeiter (= Instrument des Wissenstransfers/ knowledge transfer))
- **Identifikation mangelhafter Prozessabläufe** und **Verbesserung** gemäss dem «Plan-Do-Check-Act (PDCA)-Zyklus» (siehe Abb. 1)
- **Beleg/ Nachweis** der Compliance mit internen oder behördlichen Anforderungen (z.B. Erlangen von Audit- / Inspektions-Tauglichkeit)

Abb. 1: Plan-Do-Check-Act (PDCA)-Zyklus, der die kontinuierliche Verbesserung von Prozessen zum Ziel hat (nach ISO/TC 176 – ISO 9001:2015)



Installation eines risikobasierten Projekt-QMS für einen Humanforschungsversuch

Für den Aufbau und die Installation eines risikobasierten projektspezifischen QMS ist der **Sponsor** oder **Sponsor-Investigator / die Sponsor-Projektleitung** eines Humanforschungsversuchs verantwortlich. Das System muss **spätestens in der Setup-Phase** des Versuchsablaufs (siehe Kapitel «Ablauf eines Humanforschungsversuchs») **installiert** sein.

Hinweis:

Die Abteilung «**Qualitätsmanagement (QM)**» [Qualitätsmanagement des Clinical Trials Center – USZ](#) des Clinical Trials Center (CTC) Zürich berät in Bezug auf den bedarfsgerechten Aufbau eines System-QMS` oder studien-/ projektspezifischen QMS`. Interessenten wenden sich an «Projektkoordination CTC»: CTC-Forschung@usz.ch

Weisungen und Vorlagen/ Templates zur Erstellung/ zum Aufbau eines QMS für Investigator Initiated Trials (IITs) werden USZ-Forschenden im USZ-Intranet unter Services → Forschungsunterstützung → Weisungen und Vorlagen für die Forschung am Menschen (IITs) spezifisch für die Versuchsart zur Verfügung gestellt: [Forschungsunterstützung CTC \(usz.ch\)](#)

Referenzen

Clinical Trials Center (CTC) Zürich (2021): *QMS für IITs*, Weisung, <https://dmsusz.sp.usz.ch/Documents/DMSUSZ-1824642429-1660.pdf>

International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2016): *Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2)*, https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

International Organization for Standardization Technical Committee (ISO/TC) 176 (2015): *ISO 9001:2015 – Quality Management Systems – Requirements*, <https://www.iso.org/standard/62085.html>

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 212 (2019): *ISO 20916:2019 - In vitro diagnostic medical devices - Clinical performance studies using specimens from human subjects - Good study practice*, <https://www.iso.org/standard/69455.html>

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 194 (2020): *ISO 14155:2020 - Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice*, <https://www.iso.org/standard/71690.html>

Universität Bern – Clinical Trial Unit (CTU) - Morf, L. (2018): *CTU Lecture - Aufbau eines QMS für ein Prüfzentrum: Studienteam Kardiologie und Herzgefässchirurgie*, https://www.ctu.unibe.ch/unibe/portal/fak_medizin/micro_ctu/content/e182527/e312629/e549329/e549331/files749343/11_CTULecture-QMS-LMorf-13Nov2018_eng.pdf

Universitätsspital Zürich (USZ) – Clinical Trials Center (CTC) Zürich: *Forschungsunterstützende Dokumente (QMS-Vorlagen und Formulare)*, <https://www.usz.ch/fachbereich/clinical-trials-center/angebote/forschungsunterstuetzende-dokumente/>, letzter Abruf: Oktober 2024

THEMENBEREICH 6: Durchführungs-Phase

Aufklärung & Einwilligung

Lernziele:

Kursteilnehmende ...

- wissen, wann und in welcher Weise Versuchsteilnehmende über den angedachten Versuch aufgeklärt oder informiert werden müssen und wann und wie sie die Einwilligungserklärung für eine Teilnahme einholen.
- kennen Besonderheiten der Aufklärung respektive Information bei Forschungsprojekten nach Humanforschungsverordnung (HFV) Kapitel 3 (= Weiterverwendungsprojekte).
- wissen, welche Personengruppen in der Humanforschung als vulnerabel/ besonders schützenswert gelten.
- kennen die Kriterien einer Versuchsteilnahme sowie Besonderheiten der Aufklärung / Information von vulnerablen, v.a. urteilsunfähigen Personen.

Prozess der Aufklärung/ Information von Versuchsteilnehmenden und Einholen des Einverständnisses/ der informierten Einwilligung (ICH-E6(R2) 1.28, 4.8; ISO 14155:2020 3.2, 5.8, 10.5; ISO 20916:2019 3.19, 4.5, Anhang F; HFG Art. 7-8, 16-18; GUMG Art. 3, 23, 43-44; KlinV Art. 7-9, 18a; KlinV-Mep Art. 3; HFV Art. 5a, 8-10; swissethics)

Die **Verantwortlichkeit** der Aufklärung/ Information potentieller Versuchsteilnehmender über einen geeigneten Humanforschungsversuch und das Einholen des Einverständnisses liegt auf Seiten der **Prüfperson/ des Principal Investigator (PI) / der Projektleitung**. Diese muss zwingend stattgefunden haben noch bevor irgendein versuchsspezifisches Verfahren am oder mit einem Versuchsteilnehmenden begonnen wird. Potentiellen Versuchsteilnehmende müssen noch bevor sie über den Versuch selbst aufgeklärt werden, Sinn, Bedeutung und Ablauf der Aufklärung/ Information verstanden haben.

Die Aufklärung/ Information erfolgt in mündlicher und schriftlicher Form:

- **mündlich** in der für den Versuchsteilnehmenden geltenden Muttersprache und in **laienverständlicher Weise** ohne die Nutzung von Fachausdrücken; spiegelt die Inhalte der Studien-/ Patienteninformation (PatInfo)
- **schriftlich** ebenfalls in einer für den Versuchsteilnehmenden verständlichen Sprache und in **laienverständlicher Weise**, mittels der für den Versuch seitens des Sponsors erstellten und seitens der Ethikkommission geprüften und bewilligten PatInfo (siehe Kapitel «Studiendokumente») (zusätzlich auch anders als in Textform)

Es darf **keine Beeinflussung** oder gar **Zwang** von Seiten der aufklärenden/ informierenden Person auf die potentiellen Versuchsteilnehmenden ausgeübt werden.

Zwischen der Aufklärung/ Information und dem Einholen der Einwilligung sollte, v.a. bei interventionellen Studien, **genügend Bedenkzeit** (z.B. mindestens 24 Stunden wo methodologisch möglich) eingeräumt werden, sodass der Versuchsteilnehmende die PatInfo in Ruhe und ggf. auch wiederholt lesen und sich bei Bedarf auch mit Familienmitgliedern/ Angehörigen oder Vertrauten besprechen kann.

Vor Abgabe der Einwilligung muss sich der Aufklärende vergewissern, ob potentielle Versuchsteilnehmende die Aufklärungsinhalte auch verstanden haben (z.B. durch Verständnisfragen).

Eine Einwilligung erfolgt unter Wahrung des **Autonomie-Prinzips** (siehe Kapitel «Historische Entwicklung von Forschungsethik und GCP») **freiwillig, informiert** (nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung/ Information und der Beantwortung aller Fragen) und in **handschriftlicher** oder **elektronischer** Form.

Die Einwilligung in elektronischer Form (e-Consent) ist möglich, wenn:

- beide Optionen – Annahme und Ablehnung/ Widerruf – bestehen

- die unterzeichnende Person vorgängig eindeutig identifiziert wurde (v.a. bei ortsunabhängiger Einwilligung herausfordernd)
- auch hier genügend Bedenkzeit (keine übereilte Entscheidung zur Teilnahme) (s.o) eingeräumt wird
- die Möglichkeit für Fragen seitens des potentiellen Versuchsteilnehmenden und deren Beantwortung besteht
- die Unterschrift gemäss dem Stand der Technik sicher vor Veränderung ist (Datenbanken mit gespeicherten elektronischen Einwilligungen technisch auf aktuellem Stand halten)
- der Prozess des Einholens der Einwilligung in elektronischer Form in den Gesuchunterlagen an die Ethikkommission (siehe Kapitel «Studiendokumente», «Bewilligungsverfahren») genau beschrieben wird

(Ort), **Datum** und **Unterschrift** werden vom Versuchsteilnehmenden/ ggf. Vertretung als auch der verantwortlichen Prüfperson / Projektleitung jeweils **eigenständig** eingetragen (siehe Abb. 1). Das System, welches für die Einwilligung in elektronischer Form (e-Consent) genutzt wird, benötigt ebenfalls ein Datierungssystem.

Das Original des Informed Consent Form (ICF) (siehe Kapitel «Studiendokumente») verbleibt am Prüfzentrum und wird im Investigator Site File (ISF) (siehe Kapitel «Studiendokumentation») abgelegt. Der Versuchsteilnehmende erhält entweder ein 2. unterzeichnetes Original oder eine Kopie des unterzeichneten ICF (in Papier- oder elektronischer Form).

Die erfolgte Aufklärung / Information und Einwilligung einer Person zur Teilnahme an einem Humanforschungsversuch (ggf. auch eine Ablehnung) sind in der Krankenakte des/r PatientIn (bzw. im Klinikinformationssystem) zu vermerken.

Abb. 1: Prozess der Unterzeichnung der Einverständniserklärung

Ort, Datum *Zürich, 18. April 2015*

Unterschrift der teilnehmenden Person

Unterschrift

Ort, Datum *Zürich, 18. April 2015*

Unterschrift der Prüfperson

Unterschrift



Es gibt **Ausnahmen von der Schriftlichkeit der Aufklärung/ Information**, wenn:

- dies aufgrund fehlender Sprachkenntnisse des Versuchsteilnehmenden nur schwer möglich ist (Aufklärung/ Information in einer Schweizer Landessprache zählt aber nicht darunter!) und ein/e unabhängige/r ÜbersetzerIn hinzugezogen und dessen/ deren schriftliche Bestätigung über die mündliche Aufklärung/ Information eingeholt wird

Es gibt **Ausnahmen von der Schriftlichkeit der Aufklärung/ Information als auch des Einholens der Einverständniserklärung**, wenn:

- ein Versuchsteilnehmender nicht lesen und / oder schreiben kann und eine schriftliche Bestätigung als Nachweis über die mündliche Aufklärung durch Zeugen oder eine Aufzeichnung (z.B. Audio- oder Videodatei) der mündlichen Aufklärung/ Information und Einwilligung vorliegt
oder

- es sich um die Teilnahme an einem nicht-klinischen Versuch nach Humanforschungsverordnung (HFV) handelt, bei dem eine Aufklärung/ Information und Einwilligung aufgrund der Projektanordnung unverhältnismässig ist (z.B. HFV-Projekt der Kategorie A mit urteilsfähigen Erwachsenen) und das alternative Vorgehen im Bewilligungsgesuch an die Ethikkommission so beschrieben ist

Der Versuchsteilnehmende kann die Einwilligungserklärung **jederzeit** und **ohne Angabe von Gründen widerrufen**. Über dieses Recht wird er explizit mündlich als auch schriftlich in der PatInfo aufgeklärt und bestätigt mit seiner Unterschrift auf der Einwilligungserklärung die Kenntnis darüber.

Im Falle eines Widerrufs können die erhobenen gesundheitsbezogenen Daten und / oder ggf. entnommenes biologisches Material vom Zeitraum zwischen Einwilligung und Widerruf für die Datenauswertung benutzt werden. Nach Abschluss der Auswertung muss dann eine Anonymisierung der Daten / des biologischen Materials vorgenommen werden, ausser der Teilnehmende verzichtet zum Zeitpunkt des Widerrufs darauf oder es stand bereits zu Beginn des Versuches fest, dass eine Anonymisierung, z.B. aus methodischen Gründen, nicht möglich ist und der Versuchsteilnehmende davon Kenntnis hatte und seine Einwilligung erteilt hat.

Auch nach einem Widerruf der Einwilligung hat der Versuchsteilnehmende das Recht auf die im Nachgang zur Studie angedachten Nachsorge-/ Follow up-Massnahmen und auf eine Behandlung, z.B. gemäss «standard of care».

Im Falle nachträglicher Änderungen/ Amendments am Forschungsversuch (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen»), welche auch den Inhalt der PatInfo / des ICF betreffen und damit eine Überarbeitung dieses Studiendokuments inkl. Erstellung einer neuen Dokumentversion erfordern, werden bereits eingeschlossene Versuchsteilnehmende gemäss swissethics-Leitfaden «*Studieninformation im Fall von Amendments - Ergänzende kurze Information zum Consent in klinischen Versuchen*»:

[230118_procedure_re-consent_v1.3_de.pdf \(swissethics.ch\)](#) mit Hilfe eines PatInfo-Addendums «*Ergänzende kurze Information zum Consent*»: [230118_template_re-consent_v1.2_de_final.pdf \(swissethics.ch\)](#), in dem alle neuen Aspekte/ Änderungen des Versuchs selektiv zusammengetragen sind, neu aufgeklärt und unterzeichnen zusätzlich die neue PatInfo/ ICF-Version (= **Re-Consent**). Das unterzeichnete Addendum wird zusammen mit dem bereits unterzeichneten Original der PatInfo-Vorgänger-Version sowie der neuen Version abgelegt. Auch in diesem Fall erhält der Versuchsteilnehmende jeweils ein 2. Original oder eine Kopie des Originals ausgehändigt.

Prozess der Aufklärung/ Information potentieller Versuchsteilnehmender bei nicht-klinischen Forschungsversuchen nach Humanforschungsverordnung (HFV) Kapitel 3 (Weiterverwendungsforschung) (StGB Art. 321-321^{bis}; DSG Art. 6; HFG Art. 3, 7-9, 32-34; HFV Art. 1a, 24-26, 28-32, 34-39)

Auch wenn Weiterverwendungsforschung (siehe Kapitel «Forschung & Entwicklung», «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz») völlig interventionsfrei und damit ohne Risiko für die entsprechenden Daten-/ Proben-SpenderInnen im Hinblick auf ihre physische Unversehrtheit verläuft, ergeben sich bei dieser Art Forschungsversuche **datenschutzrechtliche Herausforderungen**, da gemäss der allgemeinen Datenschutz-Prinzipien Daten nicht zu anderen Zwecken verwendet werden dürfen, als wofür sie erhoben wurde/n (= **Prinzip der Zweckbindung**) (siehe Kapitel «Datenschutz & Datensicherheit»). Die Daten / Proben entstammen i.d.R. aber mehrheitlich diagnostischen und / oder therapeutischen Massnahmen aus der Patientenversorgung/ der klinischen Routine (ggf. auch aus spezifischen Forschungsversuchen nach KlinV / KlinV-Mep oder HFV Kapitel 2).

Im Rahmen der Weiterverwendungsforschung werden die Daten / Proben alos für einen anderen als den Zweck zum Zeitpunkt ihrer Erhebung/ Generierung/ Entnahme gebraucht. Damit solche Daten / Proben auch für Forschungszwecke respektive andere konkrete Forschungsprojekte benutzt werden können, bedarf es der vorgängigen Aufklärung/ Information und Zustimmung der angedachten Versuchsteilnehmenden.

Dabei hängt das Prozedere der Aufklärung/ Information dieser Versuchsteilnehmenden massgeblich von der **Art der Daten / Proben** (genetisch versus nicht-genetisch) und von der **Möglichkeit eines Personenbezuges**

aus der Perspektive des Forschenden (verschlüsselt versus nicht-verschlüsselt versus anonym/ anonymisiert) ab (siehe Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz», «Datenschutz & Datensicherheit»).

Grundsätzlich liegen Forschungsversuche mit **anonymen** oder **anonymisierten Daten / Proben** unabhängig ihrer Art **ausserhalb des Geltungsbereiches des Humanforschungsgesetzes (HFG)** und aller damit verbundenen Bedingungen und Bestimmungen (siehe Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz»).

- wobei Daten im Praxis-/Spitalalltag i.d.R. nicht anonym erhoben werden und auch eine nachträgliche Anonymisierung von Daten technisch höchst anspruchsvoll ist und routinemässig nicht gewährleistet werden kann

Genetische Daten und **biologisches Material** werden als die sensibelsten unter den gesundheitsbezogenen Personendaten angesehen. Bei der Erhebung von genetischen Daten ist eine Aufbereitung aus biologischem Material vorgeschaltet und vice versa können aus jeder Probe (z.B. für den Zweck einer histologischen Untersuchung) letztlich genetische Daten gewonnen werden. Daher werden diese beiden Arten an Daten / Proben im Hinblick auf das Daten- / Probenmanagement und das Aufklärungs-/ Informationsprozedere der Versuchsteilnehmenden **am strengsten gehandhabt**.

- So dürfen unverschlüsselte genetische Daten / Proben nur für ein **konkretes Forschungsprojekt** (nicht Forschungszweck) weiterverwendet werden und es ist immer eine **mündliche und schriftliche Aufklärung mit schriftlicher Einwilligung** (Ausnahmen von der Schriftlichkeit s.o.) der Versuchsteilnehmenden gefordert (siehe Tab. 1).
- Selbst die Anonymisierung von genetischen Daten / biologischem Material ist nicht ohne vorherige **mündliche oder schriftliche Information** der Daten- / Proben-Subjekte **mit Recht auf Widerspruch** möglich (siehe Tab. 1).
 - Der Fokus bei dieser Information liegt in der Darlegung der Konsequenz einer Anonymisierung, denn für anonymisierte Daten / Proben gibt es ja keine Möglichkeit eines Personenbezuges mehr (es gibt keinen Schlüssel zur Entschlüsselung mehr). D.h. eine Information der Daten- / Proben-Subjekte über potentielle gesundheitsrelevante Erkenntnisse (auch Überschussinformationen, wie Zufallsbefunde/ incidental findings, z.B. eine relevante Mutation), ist nicht mehr möglich, womit von vorn herein das «Recht auf Wissen» (über solche Erkenntnisse) (siehe Kapitel «Datenschutz & Datensicherheit», s.u.) verwirkt ist.
- Die Anonymisierung nicht-genetischer Daten hingegen ist am wenigsten streng gehandhabt und auch **ohne Aufklärung oder Information** der entsprechenden Daten- / Proben-Subjekte möglich (siehe Tab. 1).
- Projekte mit unverschlüsselten nicht-genetischen und verschlüsselten genetischen Daten / Proben werden gleichermassen gehandhabt. Es ist eine vorgängige **mündliche oder schriftliche Aufklärung** des Daten- / Proben-Subjektes nötig und es muss eine **schriftliche Einwilligung** (Ausnahmen von der Schriftlichkeit s.o.) erteilt werden (siehe Tab. 1).
- Verschlüsselte nicht-genetische Daten werden als am wenigsten sensibel unter den gesundheitsbezogenen Personendaten betrachtet. Da bedarf es wieder nur einer **mündlichen oder schriftlichen Information** der Daten- / Proben-Subjekte **ohne eingelegten Widerspruch** (siehe Tab. 1).

Tab. 1: Konstellationen der Weiterverwendungsforschung und Bedingungen zur Aufklärung von Daten- / Proben-Subjekten in Abhängigkeit der Art der Daten und der Art des Personenbezuges

	genetische Daten / biologisches Material	nicht-genetische Daten
unverschlüsselt	nur konkretes Forschungsprojekt mündliche <u>und</u> schriftliche Aufklärung, schriftliche Einwilligung (HFV Art. 28)	Forschungszweck <u>oder</u> konkretes Forschungsprojekt mündliche <u>oder</u> schriftliche Aufklärung, schriftliche Einwilligung (HFV Art. 31)
verschlüsselt/ codiert	Forschungszweck <u>oder</u> konkretes Forschungsprojekt mündliche <u>oder</u> schriftliche Aufklärung, schriftliche Einwilligung (HFV Art. 29)	Forschungszweck <u>oder</u> konkretes Forschungsprojekt mündliche <u>oder</u> schriftliche Information, kein Widerspruch (HFV Art. 32)
Anonymisierung	Forschungszweck <u>oder</u> konkretes Forschungsprojekt mündliche <u>oder</u> schriftliche Information, kein Widerspruch (HFV Art. 30)	Forschungszweck <u>oder</u> konkretes Forschungsprojekt keine Aufklärung und Einwilligung, keine Information mit Recht auf Widerspruch (ausserhalb des HFG)
anonym / anonymisiert	Forschungszweck <u>oder</u> konkretes Forschungsprojekt keine Aufklärung und Einwilligung, keine Information mit Recht auf Widerspruch (ausserhalb des HFG)	Forschungszweck <u>oder</u> konkretes Forschungsprojekt keine Aufklärung und Einwilligung, keine Information mit Recht auf Widerspruch (ausserhalb des HFG)

Die Aufklärungs- / Informationsschreiben für Weiterverwendungsversuche sind entsprechend dem geringen Risiko für physische Verletzung (s.o.) angepasst und demzufolge **weniger umfangreich** als Studien-/ Patienteninformations-Dokumente für klinische Versuche oder nicht-klinische Versuche nach HFV Kapitel 2 (siehe Kapitel «Studiendokumente»).

Der Schwerpunkt hier liegt auf der Darlegung:

- des **Zwecks der Weiterverwendung**, also ob für Forschungszwecke allgemein (z.B. für die Generierung einer Forschungsdatenbank aus der später Daten für ein konkretes Projekt entnommen werden könnten) oder für ein konkretes Forschungsprojekt
- der notwendigen **Art an Daten / Proben** mit welcher **Möglichkeit des Personenbezuges**
- der **Massnahmen zum Schutz der Daten** (z.B. Anonymisierung oder Verschlüsselung und Schlüsselverwaltung bei Projekten mit verschlüsselten Daten)
- des **Rechts auf Wissen oder Nicht-Wissen** bei gesundheitsrelevanten Ergebnissen (bei Projekten mit unverschlüsselten, ggf. auch verschlüsselten Daten / Proben) bzw. über Verwirkung des Rechts auf Wissen (bei Information zu angedachter Anonymisierung von Daten / Proben)
- einer potentiellen **Weitergabe an Dritte** (z.B. an Projektpartner, besonders wichtig bei geplanter Weitergabe ins Ausland)
- des **Widerrufsrechts der Einwilligung** nach Aufklärung oder des **Widerspruchs-/Vetorechts** bei Information

Besonderheit «Generalkonsent» (unimedsuisse, swissethics, USZ)

Der Aufklärungs- / Informationsprozess zur Weiterverwendung von nicht-genetischen Daten und verschlüsselten genetischen Daten / Proben zu Forschungszwecken kann auch über die **allgemeine Zustimmung**, einen «Generalkonsent (GK)», erfolgen.

Viele Gesundheitseinrichtungen erreichen mittels eines solchen Konstrukts die Möglichkeit der Nutzung der in der klinischen Routine erhobenen gesundheitsbezogenen Personendaten oder überschüssigen entnommenen biologischen Materials für Forschungszwecke (= potentielle zukünftige Weiterverwendungsprojekte). Patienten erhalten eine solche Anfrage inkl. dem Aufklärungsformular i.d.R. bei Eintritt in die Gesundheitseinrichtung.

Bzgl. der Nutzung nicht-genetischer verschlüsselter Daten oder einer geplanten Anonymisierung genetischer Daten / Proben bedeutet die schriftliche Aufklärung und das Einholen einer schriftlichen Einwilligung via GK eine Übererfüllung der gesetzlichen Anforderungen, da bei diesen Konstellationen ja eigentlich nur eine Information der Daten-/ Proben-Subjekte mit Recht auf Widerspruch (s.o.) nötig wäre.

Dennoch beziehen die meisten in der Schweiz existenten GK-Konstrukte, so auch der des Universitätsspitals Zürich (USZ), der Einfachheit halber diese Konstellationen mit ein, sodass so viele Daten / Proben wie rechtlich möglich, der Weiterverwendungsforschung zur Verfügung stehen (siehe Tab. 2).

Ausgeschlossen von einer Aufklärung und Einwilligung via GK ist die Weiterverwendung von unverschlüsselten genetischen Daten und unverschlüsseltem biologischen Material/ Proben (siehe Tab. 2), da diese aufgrund des hohen Sensibilitätsgrades (s.o.) nie zu Forschungszwecken, sondern nur für bereits angedachte konkrete Forschungsprojekte, weiterverwendet werden dürfen.

In diesem Fall verbleibt es bei der Auflage einer expliziten projektspezifischen Anfrage der Daten- / Proben-Subjekte mit mündlicher und schriftlicher Aufklärung sowie dem Einholen einer schriftlichen Einwilligung für den rechtmässigen Einschluss ihrer Daten / Proben in ein Weiterverwendungsprojekt.

Tab. 2: Möglichkeiten der Zustimmung/ Einwilligung mittels GK in Abhängigkeit von der Art der Weiterverwendungsforschung

	genetische Daten / biologisches Material	nicht-genetische Daten
unverschlüsselt	nur konkretes Forschungsprojekt mündliche <u>und</u> schriftliche Aufklärung, schriftliche Einwilligung (HFV Art. 28) GK nicht möglich	Forschungszweck <u>oder</u> konkretes Forschungsprojekt mündliche <u>oder</u> schriftliche Aufklärung, schriftliche Einwilligung (HFV Art. 31) GK möglich
verschlüsselt/ codiert	Forschungszweck <u>oder</u> konkretes Forschungsprojekt mündliche <u>oder</u> schriftliche Aufklärung, schriftliche Einwilligung (HFV Art. 29) GK möglich	Forschungszweck <u>oder</u> konkretes Forschungsprojekt mündliche <u>oder</u> schriftliche Information, kein Widerspruch (HFV Art. 32) GK möglich
Anonymisierung	Forschungszweck <u>oder</u> konkretes Forschungsprojekt mündliche <u>oder</u> schriftliche Information, kein Widerspruch (HFV Art. 30) GK möglich	Forschungszweck <u>oder</u> konkretes Forschungsprojekt keine Aufklärung / Einwilligung, kein Widerspruch mit Recht auf Widerspruch (ausserhalb des HFG) keine Aufklärung / Einwilligung nicht nötig
anonym / anonymisiert	Forschungszweck <u>oder</u> konkretes Forschungsprojekt keine Aufklärung / Einwilligung, kein Widerspruch mit Recht auf Widerspruch (ausserhalb des HFG) keine Aufklärung / Einwilligung nicht nötig	Forschungszweck <u>oder</u> konkretes Forschungsprojekt keine Aufklärung / Einwilligung, kein Widerspruch mit Recht auf Widerspruch (ausserhalb des HFG) keine Aufklärung / Einwilligung nicht nötig

Hinweis:

Detaillierte Informationen zum USZ-Generalkonsent → siehe **GCP-Modul 2** und weiterführende Schulung des Clinical Trials Center (CTC) «HFV@USZ» (USZ-intern buchbar via USZ-LMS)

Besonderheit «Stellvertretende Einwilligung/ Surrogat-Einwilligung» durch die Ethikkommission
(HFG Art. 34)

Eine weitere Besonderheit des Aufklärungs-/ Informations- und Einwilligungsprozederes ist die Situation, dass Daten oder verschlüsselte genetische Daten / Proben aufgrund ihrer Eignung in ein konkretes Weiterverwendungsprojekt eingeschlossen werden sollen, aber von diesen Daten- / Proben-Subjekten keine Einwilligung für eine Weiterverwendung (z.B. via GK oder via Anfrage und Zustimmung im Rahmen eines vorgängigen anderen Forschungsprojektes) vorliegt. Dies ist oftmals dann der Fall, wenn Daten von Patienten aus Zeiten vor Einführung eines HFG-konformen GK an der entsprechenden

Gesundheitseinrichtung, in ein angedachtes konkretes Weiterverwendungsprojekt eingeschlossen werden sollen.

Grundsätzlich gilt dann, dass solche Personen nachträglich kontaktiert und via Aufklärung mit Einwilligung oder Information mit Widerspruchsrecht (s.o.) zur Teilnahme am Projekt angefragt werden müssen.

Unter bestimmten Bedingungen kann hier im Rahmen des Bewilligungsprozederes für das Weiterverwendungsprojekt eine «stellvertretende Einwilligung/ Surrogateinwilligung der Ethikkommission» erteilt werden (= Ausnahme nach Humanforschungsgesetz (HFG) Art. 34).

Eine solche wird allerdings nur gewährt, wenn ganz konkrete Voraussetzungen erfüllt sind, wie:

- es liegt **keine dokumentierte Ablehnung** für eine Versuchsteilnahme seitens des angedachten Versuchsteilnehmenden vor (z.B. Patientenverfügung)
und
- das **Interesse der Forschung überwiegt gegenüber dem Interesse der betroffenen Person**, über die Weiterverwendung ihres biologischen Materials / ihrer Daten zu bestimmen
und
- es ist **unmöglich oder unverhältnismässig schwierig**, die Einwilligung der angedachten Versuchsteilnehmenden nachträglich einzuholen (z.B. die meisten Personen bereits verstorben oder verzogen; Angehörige anfragen extrem aufwändig bis unmöglich; extrem hohe Anzahl an Personen) oder eine nachträgliche Anfrage und Einholen der Einwilligung kann den Daten- / Proben-Subjekten **nicht zugemutet** werden (z.B. wenn eine erneute Bezugnahme auf die Daten / Proben ggf. die Erinnerung an ein emotional behaftetes Ereignis, z.B. eine infauste Diagnose, ein psychisch oder physisches Trauma, z.B. invasiver Eingriff oder Verlust eines Angehörigen, auslösen oder fördern könnte)

Die Forschenden müssen die Anfrage um eine Surrogat-Einwilligung durch die Ethikkommission sehr gut begründen. Für Daten, welche nach der Einführung des HFG, also ab 2014 erhoben wurden, wird eine solche Anfrage i.d.R. nicht bewilligt.

Kriterien einer Versuchsteilnahme sowie Besonderheiten der Aufklärung /

Information von vulnerablen Personen (HFG Art. 3, 11-12, 21-31, 36; Transplantationsgesetz Art. 8; ZGB Art. 12-16; KlinV Art. 15-17; KlinV-Mep Art. 3; HFV Art. 11; Transplantationsverordnung Art. 3, 5; swissethics)

Im Kontext der Humanforschung sind **vulnerable Personen** aufgrund körperlicher, geistiger oder seelischer Konstitution oder auch bestimmter sozialer Situationen **besonders verletzlich** und damit **besonders schützenswerte Menschen**.

Dazu zählen:

- Menschen im Freiheitsentzug (z.B. Inhaftierte) (siehe HFG Art. 28-29)
- Menschen in Not- oder Extremsituationen (z.B. Flüchtlinge)
- Schwangere (siehe HFG Art. 25-27)
- Personen, bei denen die Freiwilligkeit einer Teilnahme an Forschungsversuchen durch ein Abhängigkeitsverhältnis in Frage gestellt ist
- urteilsunfähige Personen

Vulnerable Personen dürfen in biomedizinische Humanforschungsversuche nur einbezogen werden, wenn gleichwertige Erkenntnisse nicht anders, also über Versuche mit nicht-vulnerablen Personen, gewonnen werden können (= **Subsidiaritätsprinzip**) (siehe Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz»), z.B. im Fall von Studien zu spezifischen Erkrankungen im Kindesalter oder bei Schwangeren, bei Demenzerkrankung oder in klassischen Notfallsituationen.

Innerhalb der Gruppe der vulnerablen Personen, sind «**urteilsunfähige Personen**» besonders hervorzuheben.

Urteilsunfähigkeit liegt vor, wenn:

- Personen aufgrund ihres Kindesalters, infolge geistiger Behinderung, psychischer Störung, Rausch oder ähnlicher Zustände, die **Fähigkeit mangelt, vernunftgemäss zu handeln**
- Willensbildungsfähigkeit und Willensumsetzungsfähigkeit nicht gegeben sind

Man unterscheidet:

- **dauerhaft urteilsunfähig**
 - Menschen mit einer angeborenen geistigen Behinderung
- **temporär urteilsunfähig**
 - Kinder (Minderjährige bis zur Vollendung des 14. Lebensjahres) und Jugendliche (Minderjährige ab Vollendung des 14. bis Vollendung des 18. Lebensjahres)
 - ältere Kinder und Jugendliche können in Abhängigkeit vom Reifegrad z.T. bereits als «urteilsfähig» eingestuft werden (s.u.) → Einschätzung muss Prüfperson/ Investigator / Projektleitung vornehmen
 - Notfallpatienten
 - Komapatienten
 - narkotisierte Personen (z.B. aufgrund einer notwendigen medizinischen Intervention)
 - Personen nach Drogenkonsum
 - Personen mit einer psychischen Störung (z.B. Psychose, Psychopathie)
 - Personen mit einer Demenzerkrankung
 - z.T. auch hochbetagte Personen

Für die rechtswirksame Einwilligung zu einem Humanforschungsversuch müssen potentielle Versuchsteilnehmende:

- volljährig sein (ab Vollendung des 18. Altersjahres)
und
- in der Lage sein, Wesen, Bedeutung und Tragweite des Versuchs, zu erkennen und hiernach ihren Willen bzgl. einer Versuchsteilnahme auszurichten

Urteilsunfähige Personen haben i.d.R. eine **«gesetzliche Vertretung/ vertretungsberechtigte Person»** (z.B. Eltern/ Erziehungsberechtigte, Beistand, Vormund, Angehörige), die entweder generell in allen Situationen/ für alle Handlungen oder nur in konkreten Situationen, z.B. bei medizinische Massnahmen, stellvertretend Entscheidungen für die urteilsunfähige Person trifft.

Für Humanforschungsversuche mit urteilsunfähigen Personen gilt grundsätzlich:

- Aufklärung/ Information und Einholen der Einwilligung zur Versuchsteilnahme von der **gesetzlichen Vertretung** (s.o.) bzw. **vertretungsberechtigten Person** (s.u.)
 - gemäss Zivilgesetzbuch (ZGB) Art. 378 gilt als «vertretungsberechtigte Person» in folgender Reihenfolge:
 1. Person gemäss Patientenverfügung / Vorsorgeauftrag
 2. Beistand (z.B. Vertretungsrecht bei medizinischen Massnahmen)
 3. Ehegatte, eingetragene/r PartnerIn
 4. KonkubinatspartnerIn
 5. Nachkommen
 6. Eltern
 7. Geschwister
- **Forschungshandlung** darf **nicht erkennbar abgelehnt** werden (s.u.)
 - z.T. schwierig zu beurteilen, da z.B. Neugeborene/ Säuglinge/ Kleinkinder allein bei einer interventionstechnisch etablierten Blutabnahme oder Impfung sehr wahrscheinlich mit «Unmut» reagieren, was als Ablehnung der Forschungshandlung gedeutet werden kann/ muss
- Forschungsversuche **ohne erwarteten direkten Nutzen** (keine erwartete Verbesserung der Gesundheit/ des Zustandes) nur:
 - mit **minimalen Risiken und Belastungen** (siehe Kapitel «Kategorisierung»)
und

- wenn **wesentliche Erkenntnisse** zum Nutzen für Personen mit derselben Krankheit/ Diagnose/ Beeinträchtigung zu erwarten sind

Besonderheiten der Aufklärung und Einwilligung bei Forschungsversuchen mit Kindern und Jugendlichen (HFG Art. 3, 21-23; swissethics)

Urteilsunfähige Jugendliche und Kinder sind so weit wie möglich in das Aufklärungs-/ Informations- sowie Einwilligungsverfahren einzubeziehen. Ihrer Meinung kommt mit zunehmendem Alter und zunehmender Reife sowie des vom Arzt abgeschätzten Urteilsvermögens ein immer höheres Gewicht zu.

Ansonsten wird grundsätzlich die **«gesetzliche Vertretung»**, hier i.d.R. die Eltern, umfassend **mündlich und schriftlich aufgeklärt** und diese erteilt die **Einwilligung schriftlich** (Einwilligung einer sorgeberechtigten Person gilt als ausreichend).

Es gibt spezifische Vorlagen/ Templates für eine **«Studien-/ Patienteninformation (PatInfo) für Angehörige, Eltern, gesetzliche Vertreter»**: [swissethics | Studieninformationen und -einwilligungen](#)

Die swissethics-Leitfäden zu **«Forschung mit Kindern und Jugendlichen»** bieten eine gute Hilfestellung für die Vorbereitung und Gestaltung des Aufklärungs-/ Informations- und Einwilligungsprozederes: [swissethics | Forschung mit Kindern](#):

- Neugeborene, Säuglinge, Kleinkinder
 - gelten als vollständig urteilsunfähig, können selbst nicht aufgeklärt werden
 - allein die gesetzliche Vertretung (i.d.R. die Eltern) erhält ausführliche Information und wird um Einwilligung gebeten
- Kinder bis 10 Jahre
 - müssen ausser ihrer gesetzlichen Vertretung (erhält vollständige Information und muss schriftlich einwilligen) ebenfalls mündlich über angedachten Forschungsversuch aufgeklärt werden
 - müssen auch mündliche zustimmen (Gespräch muss schriftlich dokumentiert werden)
- Kinder zwischen 11.-13. Lebensjahr
 - müssen ausser ihrer gesetzlichen Vertretung (erhält vollständige Information und muss schriftlich einwilligen) ebenfalls mündlich über angedachten Forschungsversuch aufgeklärt werden
 - erhalten zusätzlich entsprechend angepasste schriftliche Studien-/ Patienteninformation (PatInfo) (Anrede in DU-Form, ggf. graphische Gestaltungselemente, ohne Information zu Datenschutz, Versicherung, Kosten, Schwangerschaftsverhütung und detaillierten Nebenwirkungen)

Tab. 3: Zusammenschau der Kriterien für Humanforschungsversuche mit Kindern, v.a. Aufklärungs-/ Informations- und Einwilligungsprozedere

Kinder (HFG Art. 21, 22)		
	urteilsfähig	urteilsunfähig
Forschungsprojekte mit erwartetem direkten Nutzen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schriftliche Einwilligung der gesetzlichen Vertretung nach Aufklärung/ Information und ▪ mündliche Zustimmung des Kindes nach mündlicher und ggf. schriftlicher Aufklärung/ Information 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schriftliche Einwilligung der gesetzlichen Vertretung nach Aufklärung/ Information und ▪ Kind lehnt Forschungshandlung nicht erkennbar ab
zusätzliche Voraussetzungen bei Forschungsprojekten ohne erwarteten direkten Nutzen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nur mit minimalen Risiken und Belastungen verbunden und ▪ wesentliche Erkenntnisse zu erwarten, die längerfristig Nutzen für Personen mit derselben Krankheit / Diagnose / Beeinträchtigung bringen können 	

- Jugendliche ab 14. Lebensjahr
 - werden zusammen mit gesetzlicher Vertretung aufgeklärt/ informiert
 - erhalten gleiche schriftliche Studien-/ Patienteninformation (PatInfo) wie gesetzliche Vertretung (ausser angepasste Anrede in DU-Form)
 - erhalten gleiches Einwilligungsformular/ Informed Consent Form (ICF) wie gesetzliche Vertretung (beide unterzeichnen diese)
 - **CAVE:** «urteilsfähige» Jugendliche (abhängig von Einschätzung der Prüfperson/ des PI) benötigen bei Forschungsversuchen mit nur «minimalen Risiken und Belastungen» keine Zustimmung der gesetzlichen Vertretung

Tab. 4: Zusammenschau der Kriterien für Humanforschungsversuche mit Jugendlichen, v.a. Aufklärungs-/ Informations- und Einwilligungsprozedere

Jugendliche (HFG Art. 21, 23)		
	urteilsfähig	urteilsunfähig
Forschungsprojekte mit erwartetem direkten Nutzen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schriftliche Einwilligung des Jugendlichen nach Aufklärung/ Information und ▪ schriftliche Einwilligung der gesetzlichen Vertretung nach Aufklärung/ Information, wenn Projekt mit mehr als minimalen Risiken und Belastungen verbunden 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ schriftliche Einwilligung der gesetzlichen Vertretung und ▪ Jugendliche lehnt Forschungshandlung nicht erkennbar ab
zusätzliche Voraussetzungen bei Forschungsprojekten ohne erwartetem direkten Nutzen		<ul style="list-style-type: none"> ▪ nur mit minimalen Risiken und Belastungen verbunden und ▪ wesentliche Erkenntnisse zu erwarten, die längerfristig Nutzen für Personen mit derselben Krankheit / Diagnose / Beeinträchtigung bringen können

Besonderheiten der Aufklärung und Einwilligung bei Forschungsversuchen mit urteilsunfähigen Erwachsenen (HFG Art. 3, 21, 24; swissethics)

Auch urteilsunfähige Erwachsene sind so weit wie möglich in das Aufklärungs-/ Informations- sowie Einwilligungsverfahren einzubeziehen.

Im Falle von urteilsunfähigen Erwachsenen unterscheidet man 2 verschiedene Situationen:

- es liegt eine im Zustand der Urteilsfähigkeit erteilte und dokumentierte generelle Einwilligung des potentiellen Versuchsteilnehmenden zu Forschungsteilnahmen jedweder Art vor (selten bis nie der Fall) oder
- gesetzliche Vertretung, hier i.d.R. Beistand oder vertretungsberechtigte Person (s.o.), wird umfassend mündlich und schriftlich aufgeklärt und erteilt die Einwilligung schriftlich

Es gibt spezifische Vorlagen/ Templates für eine «Studien-/ Patienteninformation (PatInfo) für Angehörige, Eltern, gesetzliche Vertreter»: [swissethics | Studieninformationen und -einwilligungen](#)

Tab. 5: Zusammenschau der Kriterien für Humanforschungsversuche mit urteilsunfähigen Erwachsenen, v.a. Aufklärungs-/ Informations- und Einwilligungsprozedere

Erwachsene (HFG Art. 21, 24)	
	urteilsunfähig
Forschungsprojekte mit erwartetem direkten Nutzen	<ul style="list-style-type: none"> eine im Zustand der Urteilsfähigkeit erteilte und dokumentierte Einwilligung der betroffenen Person (Patientenverfügung) oder schriftliche Einwilligung der gesetzlichen Vertretung, einer bezeichneten Vertrauensperson oder der Angehörigen nach Aufklärung/ Information und Person lehnt die Forschungshandlung nicht erkennbar ab
zusätzliche Voraussetzungen bei Forschungsprojekten ohne erwarteten direkten Nutzen	<ul style="list-style-type: none"> nur mit minimalen Risiken und Belastungen verbunden und wesentliche Erkenntnisse zu erwarten, die längerfristig Nutzen für Personen mit derselben Krankheit / Diagnose / Beeinträchtigung bringen können

Besonderheiten der Aufklärung und Einwilligung bei Forschungsversuchen in

Notfallsituationen (HFG Art. 3, 24, 30-31, 36; Transplantationsgesetz Art. 8; ZGB Art. 12-16; KlinV Art. 15-17; KlinV-Mep Art. 3; HFV Art. 11; Transplantationsverordnung Art. 3, 5; swissethics)

Eine Notfallsituation ist von [typischen Kriterien](#) geprägt. Die Patienten sind ggf. nicht ansprechbar bzw. bewusstlos oder die Patienten sind durch Schmerzen, Atemnot, Ängste, etc., hochgradig gestresst. In beiden Fällen handelt es sich um eine temporäre Urteilsunfähigkeit von Patienten (s.o.).

Zusätzlich zwingt eine Notfallsituation i.d.R. zu umgehenden [lebensrettenden Massnahmen](#) bzw. [Massnahmen zur Abwehr von Folgeschäden](#), die zeitlich nicht aufgeschoben werden können. Im Falle von Notfallstudien/ -projekten besteht demnach auch eine zeitliche Dringlichkeit für die damit in Verbindung stehenden Forschungsaktivitäten und damit auch für den Einschluss geeigneter Versuchsteilnehmender.

Vor Einschluss kann aber i.d.R. [keine umfassende Aufklärung/ Information](#) potentieller Versuchsteilnehmender erfolgen und [keine informierte Einwilligung/ Informed consent](#) eingeholt werden.

Der swissethics-Leitfaden zur «*Forschung in Notfallsituationen*» bietet eine gute Hilfestellung für die Vorbereitung und Gestaltung des Aufklärungs-/ Informations- und Einwilligungsprozederes in solchen Situationen: [swissethics | Forschung in Notfallsituationen](#)

Die Abläufe dieses Einschlussprozederes müssen ausführlich im Studienprotokoll beschrieben sein und umfassen eine Reihe an Bedingungen. Ein Einschluss kann erfolgen, wenn:

- [keine](#) vorgängig, in urteilsfähigem Zustand, abgegebene Willensbekundung des Patienten, die eine generelle Teilnahme an Forschungsprojekten ausschliesst (= [Patientenverfügung](#)), existiert (in der Form fast nie der Fall) (s.o.)
- ein [unabhängiger, nicht ins Forschungsvorhaben involvierter Arzt](#) hinzugezogen wird, der mit dem Forschungsversuch inhaltlich vertraut ist und einem Einschluss via schriftlicher Bestätigung zustimmt (in begründeten Ausnahmen auch später möglich)
 - nimmt damit die Interessensvertretung des/r NotfallpatientIn wahr (siehe swissethics-Formular «*Schriftliche Bestätigung durch einen nicht am Versuch beteiligten Arzt*»: [swissethics | Forschung in Notfallsituationen](#))
- PatientIn die Forschungshandlung [nicht erkennbar ablehnt](#) (s.o.)
- Vorkehrungen getroffen sind, die [Aufklärung/ Information des/r NotfallpatientIn und Einholen der Einwilligung umgehend nach Wiedererlangen der Urteilsfähigkeit](#) sicherstellen

Tab. 6: Zusammenschau der Kriterien für Humanforschungsversuche in Notfallsituationen, v.a. Aufklärungs-/ Informations- und Einwilligungsprozedere

Notfallsituationen (HFG Art. 21, 30)	
	urteilsunfähig
Forschungsprojekte mit erwartetem direkten Nutzen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorkehrungen für umgehende Aufklärung/ Information des Notfallpatienten und Einholen der Einwilligung nach Wiedererlangen der Urteilsfähigkeit und ▪ Notfallpatient lehnt Forschungshandlung nicht erkennbar ab und ▪ Beizug eines unabhängigen Arztes zur Wahrung der Interessen des Notfallpatienten
zusätzliche Voraussetzungen bei Forschungsprojekten ohne erwarteten direkten Nutzen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nur mit minimalen Risiken und Belastungen verbunden und ▪ wesentliche Erkenntnisse zu erwarten, die längerfristig Nutzen für Personen mit derselben Krankheit / Diagnose / Beeinträchtigung bringen können

Erhobenen Daten / entnommenes biologisches Material (Proben) dürfen **erst nach** Vorliegen einer **Einwilligung seitens des/r nachträglich aufgeklärten PatientIn ausgewertet** werden (Ausnahme: wenn Proben zeitlich nur beschränkt verwertbar sind oder aus Sicherheitsgründen im Interesse des Notfallpatienten).

Wenn der/ die NotfallpatientIn nach Wiedererlangen der Urteilsfähigkeit und der nachträglichen Aufklärung/ Information über das Forschungsprojekt nicht in die Versuchsteilnahme einwilligt, dann müssen alle erhobenen **Daten / ggf. entnommenes biologisches Material vernichtet** und dürfen **nicht in die Auswertung/ Analyse mit einbezogen** werden (auch wenn biologisches Material aufgrund zeitlich beschränkter Verwertbarkeit oder Sicherheitsgründen vor der Einwilligung bereits verarbeitet/ ausgewertet wurde (s.o.)).

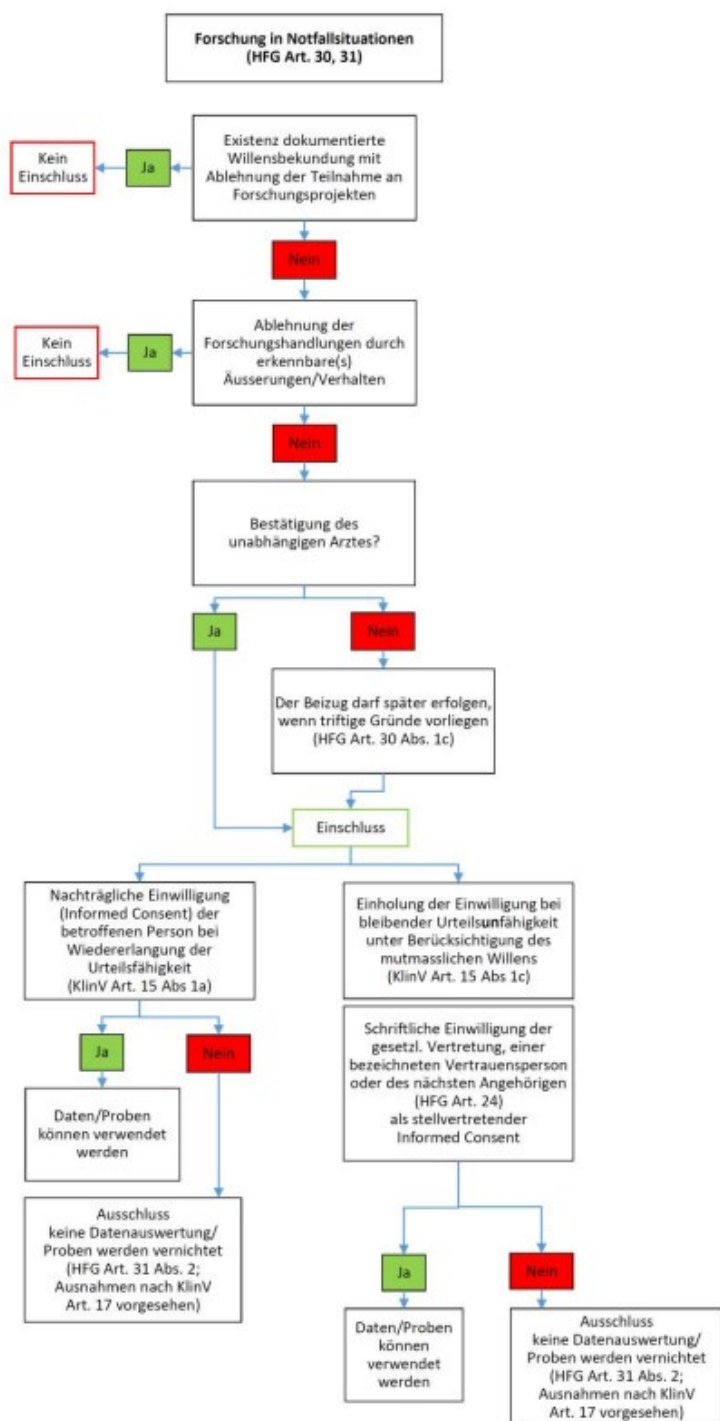
Bei einem verzögerten Wiedererlangen der Urteilsfähigkeit (z.B. bei einem Komapatienten, z.B. mehr als 7 Tage) oder auch dem Tod des/r NotfallpatientIn erfolgt eine stellvertretende Aufklärung/ Information sowie das Einholen der Einwilligung von den nächsten Angehörigen oder einer von der/ dem PatientIn benannten Vertrauensperson basierend auf einem zum Zeitpunkt der Urteilsfähigkeit geäußerten Willen oder «vermuteten» Willen (= **mutmasslicher Wille**) des/r NotfallpatientIn.

- Auch dann gilt: erhobene Daten / entnommenes biologisches Material dürfen erst nach Vorliegen einer Einwilligung seitens der gesetzlichen Vertretung/ vertretungsberechtigten Person ausgewertet werden (Ausnahmen: s.o.).
- Auch dann gilt: wenn die gesetzliche Vertretung/ vertretungsberechtigte Person nicht in die Versuchsteilnahme einwilligt, dann müssen alle erhobenen Daten / ggf. entnommenes biologisches Material vernichtet und dürfen nicht in die Auswertung mit einbezogen werden (auch wenn biologisches Material aufgrund zeitlich beschränkter Verwertbarkeit oder Sicherheitsgründen vor der Einwilligung bereits verarbeitet/ ausgewertet wurde (s.o.)).

Eine Chance für die Verwendung der Daten und Proben trotz Ablehnung der Teilnahme am Forschungsversuch seitens des/r nachträglich aufgeklärten NotfallpatientIn oder seiner/ ihrer Vertretung (siehe oben) besteht im Falle von methodisch bedingten/ Validitätsgründen (z.B. Nichterreichen der notwendigen Fallzahl).

In dem Fall können die Daten / Proben in **anonymisierter Form** verwendet und in die Auswertung/ Analyse mit einbezogen werden. Der/ die NotfallpatientIn oder die gesetzliche Vertretung/ vertretungsberechtigte Person müssen **über** die angedachte **Anonymisierung informiert** werden (s.o.). Ein solches Vorgehen muss bereits **vorgängig im Studienprotokoll beschrieben** und begründet und damit auch **von der Ethikkommission bewilligt** worden sein.

Abb. 2: Entscheidungspfad bei Forschung in Notfallsituationen (nach swissethics-Leitfaden «Forschung in Notfallsituationen»)



Referenzen

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (1907, Stand: 01.01.2024): *Schweizerisches Zivilgesetzbuch (ZGB)*, https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/24/233_245_233/de

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2004, Stand: 01.02.2021): *Bundesgesetz über die Transplantation von Organen, Geweben und Zellen - Transplantationsgesetz*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2007/279/de>

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2011, Stand: 01.09.2023): *Bundesgesetz über die Forschung am Menschen - Humanforschungsgesetz (HFG)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/617/de>

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2018, Stand: 01.12.2022): *Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2022/537/de>

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2020, Stand: 01.09.2023): *Bundesgesetz über den Datenschutz (DSG)*, https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1993/1945_1945_1945/de

International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2016): *Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2)*, https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 212 (2019): *ISO 20916:2019 - In vitro diagnostic medical devices - Clinical performance studies using specimens from human subjects - Good study practice*, <https://www.iso.org/standard/69455.html>

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 194 (2020): *ISO 14155:2020 - Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice*, <https://www.iso.org/standard/71690.html>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über die Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche - Humanforschungsverordnung (HFV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/642/de>

Schweizerischer Bundesrat (2007, Stand: 01.09.2023): *Verordnung über die Transplantation von menschlichen Organen, Geweben und Zellen (Transplantationsverordnung)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2007/280/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Ausnahme klinischer Versuche mit Medizinprodukten - Verordnung über klinische Versuche (KlinV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/643/de>

Schweizerischer Bundesrat (2020, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/553/de>

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics) (2019): *Zufallsbefunde – Richtlinie zum Umgang mit Zufallsbefunden in der medizinischen Forschung*, Richtlinie, https://swissethics.ch/assets/pos_papiere_leitfaden/richtlinie_zufallsbefunden_d.pdf

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics) (2023): *Verständlichkeit bei der schriftlichen Aufklärung zur informierten Einwilligung (Informed Consent)*, Leitfaden, https://swissethics.ch/assets/pos_papiere_leitfaden/leitfaden_deutsch_v1.1.pdf

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics): *Leitfäden und Dokumente zur Forschung in Notfallsituationen*, <https://swissethics.ch/templates/forschung-in-notfallsituationen>, letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics): *Leitfaden zur Forschung mit Kindern und Jugendlichen*, <https://swissethics.ch/templates/forschung-mit-kindern>, letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics): *Studieninformationen und – einwilligungen, Generalkonsent für die Forschung*, <https://swissethics.ch/templates/studieninformationen-und-einwilligungen>, letzter Abruf: Oktober 2024

Universitäre Medizin Schweiz (unimedsuisse) (2018): *Generalkonsent für die Forschung*, <https://www.unimedsuisse.ch/de/projekte/generalkonsent>, letzter Abruf: Januar 2024

Universitätsspital Zürich (USZ) (2019): *USZ-Generalkonsent 4.0 - Patient:innen helfen Patient:innen (Aufklärungsblatt und Einwilligungserklärung für die Weiterverwendung von gesundheitsbezogenen Personendaten und biologischem Material für die Forschung)*, <https://intranet.sp.usz.ch/sites/Services/DFL/DFL%20Generalkonsent/GK-Formulare/Generalkonsent-Deutsch-Formular.pdf>

Universitätsspital Zürich (USZ) - Clinical Trials Center (CTC) Zürich (2022): *Leitfaden zur Durchführung von Forschungsprojekten mit Erhebung von Daten und Entnahme von Proben (HFV2)*, Version 2.0, [https://intranet.sp.usz.ch/sites/Services/DFL/CTC/Leitfaden%20zur%20Durchf%C3%BChrung%20von%20Forschungsprojekten%20mit%20Erhebung%20von%20Daten%20und%20Entnahme%20von%20Proben%20\(HFV2\).pdf](https://intranet.sp.usz.ch/sites/Services/DFL/CTC/Leitfaden%20zur%20Durchf%C3%BChrung%20von%20Forschungsprojekten%20mit%20Erhebung%20von%20Daten%20und%20Entnahme%20von%20Proben%20(HFV2).pdf)

Universitätsspital Zürich (USZ) - Clinical Trials Center (CTC) Zürich (2023): *Leitfaden zur Weiterverwendung biologischen Materials und gesundheitsbezogener Personendaten für die Forschung (HFV Kap 3)*, Version 3.0, <https://dmsusz.sp.usz.ch/Documents/DMSUSZ-1824642429-1438.pdf>

Prüfprodukt-Management

Lernziele

Kursteilnehmende ...

- wissen was ein «Investigational Product» ist und können dieses von einem «Non-investigational Product» abgrenzen.
- kennen die Angaben/ Kriterien, die für eine korrekte Etikettierung/ Beschriftung eines Prüfprodukts notwendig sind.
- können ein Prüfprodukt korrekt handhaben und wissen woher sie die entsprechenden Anforderungen dafür erhalten.
- sind in der Lage den Prozess der «Prüfprodukt-Buchführung/ Investigational Product accountability» zu übernehmen.

Investigational Product und Non-investigational Product (EudraLex Band 10 Kap. III; ICH-E6(R2) 1.14, 1.33, 2.12, 4.6, 5.12-5.14, 9.1; ISO 14155:2020 3.12, 3.29, 6.22, 7.9; ISO 20916:2019 3.15, 5.5.3.3, 5.5.3.8, 5.5.3.16; KlinV Art. 2)

Bei einem Investigational Product (IP) handelt es sich um:

- das **Prüfprodukt/ Prüfpräparat**
- ein Produkt, das in einem klinischen Versuch untersucht wird oder für Design und Durchführung eines klinischen Versuches/ einer klinischen Prüfung benötigt wird, d.h.:
 - Produkt, dessen **Wirkung/ Leistung und / oder Sicherheit untersucht** werden soll (steht im Fokus des Interesses), auch zugelassenes / konformitätsbewertetes Produkt, wenn eine Verwendung in nicht-zugelassener / nicht-konformitätsbewerteter Form (Dosisänderungen, Indikationserweiterungen, etc.) oder zu weiterem Erkenntnisgewinn untersucht wird
 - **Vergleichsprodukt** (aktives Produkt/ active comparator) oder Placebo/ Scheinpräparat (inactive comparator)
- Arten:
 - **Investigational Medicinal Product (IMP)** (US: study drug) = Arzneimittel, ggf. Transplantatprodukt, ggf. genetisch modifizierter / pathogener Organismus → müssen nach **Good Manufacturing Practice (GMP)** hergestellt werden (Hersteller, wie Pharmafirmen oder Apotheken haben eine behördliche Bewilligung/ Lizenz)
 - **Investigational Medical Device (IMD)** = Medizinprodukt oder In-vitro-Diagnostikum (IvD) → müssen gemäss geeigneter ISO-Normen entwickelt werden

Bei einem Non-investigational Product (NIP) handelt es sich um:

- ein Produkt, das **nicht im Fokus der Untersuchung einer klinischen Studie** steht oder für das Design der Studie relevant ist (≠ IP)
- Arten:
 - **Non-investigational Medicinal Product (NIMP)**
 - Auxiliary Medicinal Product (AxMP) → i.d.R. zugelassenes Medikament, genutzt im Kontext einer Studie (relevant für Implementierung und Durchführung = Hilfsmedikament), z.B.:
 - Background-Medikation für die entsprechende Studienpopulation
 - Notfall-Medikation (z.B. bei allergischer Reaktion auf ein Medikament)
 - Challenge agents (Substanzen, die verabreicht werden, um eine physiologische Reaktion hervorzurufen, die notwendig ist, bevor die pharmakologische Wirkung des Prüfpräparates bewertet werden kann)
 - Arzneimittel für das Endpunkt-Assessment
 - Begleitmedikation ohne Bezug zu Implementierung und Durchführung (≠ AxMP), z.B.:
 - anderes Medikament (jenseits der Randomisierung), das der Versuchsteilnehmende einnehmen muss (z.B. Behandlung/ Standard of care eines Asthma bronchiale)
 - **Non-investigational Medical Device (NIMD)**

- Hilfsmedizinprodukt → i.d.R. konformitätsbewertet, genutzt im Kontext einer Studie (relevant für Implementierung und Durchführung), z.B.:
 - Medizinprodukte als Teile des Notfall equipments
 - Gerät oder IvD zum Endpunkt-Assessment
- Medizinprodukt ohne Bezug zu Implementierung und Durchführung, z.B.:
 - anderes Medizinprodukt, das der Versuchsteilnehmende gebrauchen muss (z.B. Sehhilfe aufgrund von Kurzsichtigkeit)

Prüfprodukt-/ IP-Etikette/ -Label (Eudralex Band 4 Anhang 13; CTC)

Für die Etikettierung/ Beschriftung/ das Labelling von IMPs gibt es gemäss GMP konkrete Bestimmungen (siehe Abb. 1).

Die Etiketten müssen jeweils in der entsprechenden Amtssprache der Region/ des Landes, in der die Studie durchgeführt wird, erstellt werden. Auch bereits zugelassene und kommerziell erhältliche Medikamente müssen mit einem Prüfprodukt-Label versehen werden. Dabei darf die Original-Etikette des Präparates nicht verdeckt werden.

Essentielle Angaben auf der Etikette/ dem Label sind:

- Name des Herstellers/ Sponsor (Apotheke, Pharmafirma)
- Studientitel und / oder Studien-ID
- Name des Wirkstoffs (ggf. Angabe Placebo) und Dosis
- Patientennummer und ggf. Randomisierungsnummer
- ggf. Dosierungs-/ Einnahme-Schema
- Chargennummer
- Verfallsdatum
- Lagerungsbedingungen (Angabe der Temperatur oder Raumtemperatur, ggf. unter Lichtausschluss)
- Die Bemerkung: für Kinder unzugänglich aufbewahren
- Die Bemerkung: Nur für klinischen Versuch
- Klinikname

Abb. 1: Vorlage/ Template für eine IMP-Etikette/ -Label (* bei Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien)

Sponsor	
Studientitel und/oder Studiennummer	
Wirkstoff XXX mg oder Placebo*	
Patienten-Nr.: XXX oder Randomisierungs-Nr. XXXX	
Dosierung: XX mg während XX Tagen einnehmen.	
Chargennummer: XXXXXX	Verfallsdatum: XX.XX.XXXX
Für Kinder unzugänglich aufbewahren	
Bei XX°C oder Raumtemperatur lagern.	
Nur für klinischen Versuch	
Klinikname	

Handhabung des Prüfproduktes/ IP (CTC)

Für die Bereitstellung, Lagerung, den Transport von Prüfprodukten/ IPs inkl. der Bereitstellung der Informationen zur adäquaten Handhabung dieser ist der [Sponsor](#) verantwortlich. Diese Verantwortung kann vertragsbasiert ganz oder tlws. übertragen werden, z.B. an eine Apotheke (s.u. Informationen zur Züri-Pharm AG, ehemals Kantonsapotheker (KAZ)) bei Vor-Ort-Herstellung oder spezifischer Zubereitung von Präparaten.

Die Bereitstellung des Prüfproduktes/ IP erfolgt grundsätzlich erst nach Bewilligung eines Forschungsversuchs durch die Ethikkommission (und ggf. die Swissmedic / das Bundesamt für Gesundheit (BAG)).

Der Transport des Prüfproduktes/ IP wird entsprechend Lagerungs- und Transportangaben des Herstellers und / oder gemäss «[Good Distribution Practice \(GDP\)](#)» im Rahmen einer Vertriebskette/ supply chain bewerkstelligt.

Transportbeispiele:

- Transport auf Trockeneis bei gefrorenen Produkten
- Einsatz von Temperaturregulations-/ kontrollsystemen bei spezifischer Lagerungstemperatur unter oder über Raumtemperatur
- Transportgefässe/ -behälter für Transport unter Lichtausschluss
- Transportgefässe/ -behälter für wasserdichten Transport

Für Prüfprodukte/ IPs ist am Prüfzentrum die [Prüfperson/ der Principal Investigator \(PI\)](#) verantwortlich. Diese Verantwortung kann nach Vereinbarung mit dem Sponsor ebenfalls ganz oder tlws. delegiert werden, z.B. an eine In-house-Apotheke (Dokumentation der Delegation via «delegation log»).

Ungeachtet dessen müssen alle Mitglieder des Prüf-/ Studienteams auf den Umgang mit dem/n Prüfprodukt(en) trainiert werden (Dokumentation der Schulung via «training log»).

Die Lagerung und Handhabung des Prüfproduktes/ IP am Prüfzentrum sowie ggf. die Rekonstitution und Abgabe/ Verabreichung an Studienteilnehmende erfolgt gemäss Protokoll (oder ggf. gemäss Investigator's Brochure (IB), Fachinformation, Gebrauchsanweisung/ user manual oder vom Sponsor erstellter Standard Operating Procedures (SOPs)/ Working Instructions (WIs)).

Typische Kriterien oder Prozesse sind:

- Lagerung unter Verschluss (z.B. abschliessbarer Kühlschrank, Gefrierer) oder mit kontrolliertem Zugang
- Lagerung separat von anderen Produkten (auch von rückgeführtem oder abgelaufenem Prüfprodukt/ IP) → Minimierung Verwechslungsgefahr
- Lagerung gemäss Lagerungsbedingungen, z.B. Temperaturüberwachung (Regulationssysteme/ Temperaturlogger mit Alarmfunktion (Dokumentation via temperature log), Vorgehen bei Unterbruch der Lagerungstemperatur, Notbehältnisse, etc.)
- korrekte Zubereitung (Achtung: Verdünnungsansätze, Reinraum, ggf. Strahlenschutz)
- korrekte Verabreichung des Produktes oder alternativ Schulung der Studienteilnehmenden auf die korrekte Anwendung/ Einnahme
- Einhalten der Randomisierung (z.B. zentrale versus dezentrale Verfahren)
- Einhalten der Verblindung (z.B. Teilung des Prüfteams in «verblindet» und «nicht-verblindet/ offen» bei doppelter Verblindung, Vorgehen bei notwendiger Entblindung)
- Vorgehen bei Produktmängeln
- Vorgehen bei Studienschluss (Rückführung, Vernichtung) (s.u.)

Zudem wird eine Person für die [Prüfprodukt-Buchführung/ IP accountability](#) (s.u.), bestimmt (Dokumentation der Delegation via «delegation log»).

Prüfprodukt-Buchführung/ IP accountability (CTC)

Die Prüfprodukt-Buchführung/ IP accountability muss zu jeder Zeit einen Überblick gewähren können, wo sich welches bzw. welche Mengen des Prüfprodukts/ IP befinden.

Die Buchführung umfasst Dokumentationen zu:

- **Prüfprodukt-/ IP-Bestand** → bedingt durch ggf. Zubereitung oder Erhalt, Abgabe, Rückführung (auch angebrochenes oder unbenutztes IP, wie unvollständig gebrauchte / leere Verpackungen, Blister, Inhalatoren, Cremetuben)
- **Vernichtung des Prüfproduktes/ IP** (total und pro Studienteilnehmendem)

Der Weg/ Fluss des Prüfproduktes/ IP ist jeweils 2-geteilt:

- der **Sponsor** ist für den Transport/ die Bereitstellung sowie für die Rückführung (ggf. via MonitorIn) und Vernichtung/ Entsorgung (ggf. durch autorisierte Stelle) überschüssigen Prüfproduktes/ IP zuständig
- die **Prüfperson/ der PI** mit dem **Prüfteam** ist für die korrekte Aufbereitung, die Abgabe an die Versuchsteilnehmenden (Eintrag in Quelldokumente/ source documents) sowie die Rücknahme überschüssigen Prüfproduktes/ IP (ggf. Compliance berechnen) verantwortlich

Beide Akteure führen ein «[IP accountability log](#)» und andere Dokumente (z.B. Freigabezertifikat des Herstellers, shipping receipt, return receipt, destruction log) der jeweils von ihnen verantworteten Teile des Prüfprodukt/ IP-Weges mit entsprechender Ablage entweder im Investigator Site File (ISF) oder Trial Master File (TMF) (siehe Kapitel «Studiendokumentation»).

Alle Angaben (Datum, Menge, Charge-/ Lot-/ Batch-Nummer, ggf. Randomisierungsnummer, Einheiten/ Units, Verfallsdatum) unter denen ein Prüfprodukt/ IP hergestellt, transportiert, geliefert, gelagert, aufbereitet, abgegeben, zurückgegeben und zerstört wird, müssen im «IP accountability log» dokumentiert werden (siehe Abb. 2).

Darunter fallen auch Gründe für fehlende Anwendung/ Einnahme des IP (non-compliance) durch den Studienteilnehmenden.

Insofern zwischen Sponsor und Prüfzentrum/ study site vereinbart, kann ein Prüfprodukt/ IP auch nach Rücknahme direkt am Prüfzentrum vernichtet/ entsorgt werden.

Abb. 2: Vorlage/ Template «IP accountability log» mit Hinweisen

[illegible]

Hinweis:

Die «ZüriPharm AG» (ehemals Kantonsapotheker Zürich, KAZ) [ZüriPharm – USZ](#) verfügt über eine GMP-Herstellungsbewilligung der Swissmedic, die zwingend notwendig ist, um IMPs herzustellen, zu verpacken und zu etikettieren (s.o.). Sie bietet in diesem Zusammenhang verschiedene Dienstleistungen an, wie:

- Herstellung von Verum- und Placebo-Präparaten (z.B. Kapseln, halbfeste Präparate, wie Salben, Gels, Cremes und Zäpfchen, sterile und nichtsterile Lösungen)
- Beschaffung von Präparaten für Studien (aus In- und Ausland)
- Etikettierungen / Verblindungen
- Randomisierungen
- Lagerungen / Abgabe / Rücknahme und dokumentierte Vernichtung von IMPs
- Unterstützung bei der Erstellung des «Pharmaceutical Dossiers» für die Behörde

Referenzen

Clinical Trials Center (CTC) Zürich (2020): *Identifikationsetikette Prüfpräparat*, Weisung, <https://dmsusz.sp.usz.ch/Documents/DMSUSZ-1824642429-812.pdf>

Clinical Trials Center (CTC) Zürich (2022): *Buchhaltung Prüfprodukte*, Weisung, <https://dmsusz.sp.usz.ch/Documents/DMSUSZ-1824642429-814.pdf>

Clinical Trials Center (CTC) Zürich (2022): *GMP-konforme Herstellung von Prüfpräparaten im klinischen Versuch*, Weisung, <https://dmsusz.sp.usz.ch/Documents/DMSUSZ-1824642429-813.pdf>

Europäische Kommission: *EudraLex Band 4 (Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines) – Anhang 13 (Manufacture of Investigational Medicinal Products)*, https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en, letzter Abruf: Januar 2024

Europäische Kommission: *EudraLex Band 10 (Clinical trials guidelines) - Kapitel III (Quality)*, https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en, letzter Abruf: Januar 2024

International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2016): *Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2)*, https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 212 (2019): *ISO 20916:2019 - In vitro diagnostic medical devices - Clinical performance studies using specimens from human subjects - Good study practice*, <https://www.iso.org/standard/69455.html>

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 194 (2020): *ISO 14155:2020 - Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice*, <https://www.iso.org/standard/71690.html>

ZüriPharm AG: Spitalapotheke, <https://www.usz.ch/zueripharm/>, letzter Abruf: Oktober 2024

Datenmanagement

Lernziele

Kursteilnehmende

- wissen was Forschungsdaten im Kontext der Humanforschung sind und haben einen groben Überblick über die einzelnen Stationen/ Akteure des Datenflusses bei prospektiven Humanforschungsversuchen.
- kennen die Begriffe «Quelldaten/ Source Data», «Studiendaten» und «Datenbank/ Datenmanagementsystem (DMS)».
- wissen um verschiedene Arten der Studiendatenerhebung sowie ihre Vor- und Nachteile.
- haben eine Idee davon, welche Spezifikationen ein/e GCP-konforme/s Datenbank/ Datenmanagementsystem (DMS) umfasst.
- kennen den Begriff «Klinisches Datenmanagement/ Clinical Data Management (CDM)» und welche Verantwortlichkeiten und Prozesse es umfasst.
- wissen, was Datenintegrität bedeutet und kennen die Begriffe «ALCOA», «ALCOA PLUS» und «ALCOA PLUS PLUS».
- kennen Werkzeuge und Massnahmen des Klinischen Datenmanagements/ CDM, um Datenintegrität zu gewährleisten.
- wissen, wie Sie gesundheitsbezogene Personendaten für Weiterverwendungsprojekte nach Humanforschungsverordnung Kapitel 3 (am Universitätsspital Zürich (USZ)) beschaffen können.

Forschungsdaten und Datenfluss (DFG 2022; ICH-E6(R2) 1.51-1.52, 4.9, 5.5.3; ISO 14155:2020 3.47, 7.5.3, 7.8; ISO 20916:2019 3.45, 5.7)

Unter Forschungsdaten sind Daten zu verstehen, die im Zuge eines wissenschaftlichen Vorhabens, z.B. durch Experimente, Messungen, Beobachtungen, Erhebungen oder Befragungen, entstehen. Bei Forschungsdaten, die im Rahmen der Humanforschung generiert, erhoben, gespeichert, ver-/ bearbeitet und nachfolgend analysiert werden, handelt es sich um «gesundheitsbezogene Personendaten» (siehe Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz», «Datenschutz & Datensicherheit»).

In Abhängigkeit vom Fachbereich und der spezifischen Forschungsfrage werden während eines Humanforschungsversuchs verschiedene Arten **gesundheitsbezogener Personendaten** bearbeitet, wie:

- **qualitative** Daten
 - nicht-numerische Daten
 - basieren auf mündlichen oder schriftlichen Aussagen oder dokumentierten Beobachtungen
 - z.B. Interviews/ Befragungen, Beobachtungen, Audio- / Videoaufnahmen, Dossier- / Verabreichungs-Schemata, Imaging/ Bilddaten (z.B. Röntgenbilder), Patiententagebücher, Eintragungen in der Krankenakte, Fragebögen/ Surveys
 - müssen i.d.R. transkribiert werden
- **quantitative** Daten
 - numerische Daten, die in Zahlen umgewandelt/ ausgedrückt werden
 - basieren auf Messungen oder Kategorisierungen
 - z.B. Messdaten, Laboranalysen, Elektrokardio- (EKGs) / -enzephalogramme (EEGs), genetische Tests, Informationen aus Registern

Dabei kann es sich um eine Aufzeichnung auf Papier oder um ein elektronisch erzeugtes Rohdatenformat handeln, das als Datei, Bild, Datensatz oder in einem anderen digitalen Format strukturierter oder semistrukturierter Form gespeichert wird.

Diese Rohdaten werden bei der Aufzeichnung häufig um sogenannte Metadaten ergänzt, welche wesentliche Informationen zu Merkmalen der Rohdaten, z.B. Zeitpunkt der Datenerhebung, enthalten.

Im Kontext der Humanforschung nennt man die Rohdaten auch «Original- bzw. Quelldaten/ source data». Sie sind abzugrenzen von den «Studiendaten».

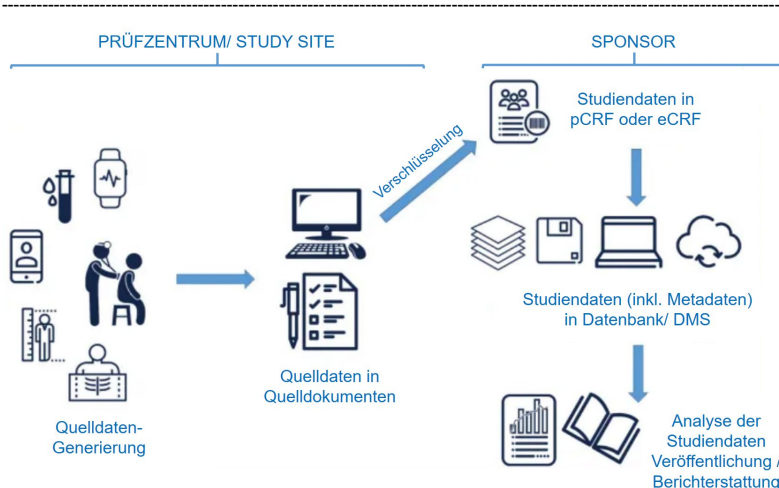
Quelldaten/ source data

- Informationen/ Werte in **Originalberichten / zertifizierten Kopien (= Quelldokumente/ source documents)**, elektronisch oder Papier-basiert, z.B. Laborausdrucke, EKG-Streifen, Eintragungen in der Krankenakte/ dem Klinikinformationssystem (z.B. KISIM)
- Quelldokumente/ source documents (s.o.) entsprechen den Medien/ Orten, in/ an dem Datenpunkte erstmalig aufgeschrieben/ aufgezeichnet wurden (z.B. KISIM, Arbeitsblatt, Fragebogen, Befund, Bericht) → **verbleiben immer am Prüfzentrum/ der study site**
- Zur lückenlosen Rekonstruktion und Auswertung der Ergebnisse erforderlich
- enthalten i.d.R. noch **Personen-identifizierende Angaben/ Daten**
- werden erhoben/ generiert durch:
 - Prüfperson/ Principal Investigator (PI) mit Prüfteam am Prüfzentrum/ der study site
 - durch involvierte Drittparteien, wie z.B. Labor, Radiologie, Physiotherapie
 - seitens Versuchsteilnehmender ausserhalb eines Prüfzentrums/ einer study site via «Patient Reported Outcomes (PROs)», z.B. Informationen aus Patiententagebüchern, Wearables, etc.
- Liste der angedachten/ zu erhebenden Quelldaten/ source data ist **Teil des Prüfplans/ Protokolls** (zeigt zusammen mit der Beschreibung der Art und Weise sowie Ort und Zeit der Datenerhebung(en) den konkreten Ausgangspunkt des Datenflusses auf)
- Liste der Orte/ Location der Quelldokumente/ source documents (Source Data Location List (SDLL)) = essentielles Dokument (siehe Kapitel «Studiendokumentation»)

Studiendaten

- Daten in den Prüfbögen/ Case Report Forms (CRFs) (siehe Kapitel «Studiendokumente», s.u.)
- werden i.d.R. von Prüfperson/ PI mit Prüfteam aus den Quelldokumenten/ source documents (s.o.) in das CRF eingetragen
- ergänzt um Metadaten (z.B. Daten zur Beschreibung im Entstehungskontext)
- sind **i.d.R. verschlüsselt/ pseudonymisiert/ codiert** → enthalten **keine Personen-identifizierenden Angaben** (siehe Kapitel «Datenschutz & Datensicherheit»)
- werden im Rahmen des Monitorings (siehe Kapitel «Monitoring») mit den Quelldaten/ source data (s.o.) abgeglichen
- gehören dem Sponsor
- **verlassen das Prüfzentrum/ die study site i.d.R.**, z.B. zum Zweck des Datenmanagements und / oder der statistischen Analyse/ Auswertung (Kopien verbleiben i.d.R. am Prüfzentrum/ study site)

Abb. 1: Fluss der Forschungsdaten in einem Humanforschungsversuch (adaptiert nach Kulkarny, 2020)



Arten der Generierung/ Erhebung von Studiendaten

Man unterscheidet zwischen herkömmlicher Papier-basierter Datenerfassung und elektronischer Datenerfassung/ Electronic Data Capture:

- **Papier-basierte Datenerfassung**
 - Quelldaten/ source data vom Quelldokument/ source document auf einen **aus Papier bestehenden Prüfbogen/ Case Report Form (pCRF)** übertragen
 - i.d.R. werden pCRFs auf Durchschreibpapier vorgefertigt → automatisch mindestens eine Kopie der Eintragungen produziert → kann bei Abgabe der pCRFs an den Sponsor im Prüfzentrum mit Ablage im Investigator Site File (ISF) (siehe Kapitel «Studiendokumentation») verbleiben
- **elektronische Datenerfassung**
 - Quelldaten/ source data vom Quelldokument/ source document in **elektronischen Prüfbogen/ Case Report Form (eCRF)** übertragen
 - dazu wird eCRF in einem meist web-basierten Datenmanagementsystems (DMS) aufgesetzt
 - durch Benutzung der Eingabemasken des eCRFs werden die Daten direkt in eine «dahinterliegende» Datenbank geschrieben

Hinweis:

Aufbau und Inhalt eines CRF → siehe Kapitel «**Studiendokumente**»

Beide Arten der Studiendatenerfassung haben verschiedene Vor- und Nachteile (siehe Tab. 1). Die Vorteile der elektronischen Erfassung liegen aber auf der Hand:

- eCRFs stehen den Prüfzentren/ study sites **webbasiert** bereit (müssen also nicht postalisch versandt oder manuell ausgehändigt werden)
- Daten und ggf. Änderungen/ Korrekturen können von den Prüfzentren/ study sites webbasiert via **Remote Data Entry** anstatt manuell erfasst werden (Unabhängigkeit von Ort und Zeit, Sicherstellung der Lesbarkeit, Minimierung von Schreibfehlern)
- Daten liegen direkt im **Format einer Studiendatenbank** vor (s.u.), sodass zu einem späteren Zeitpunkt für die Auswertung keine weitere Übertragung nötig ist (hohe Effizienz, Minimierung von Übertragungsfehlern)
- **rollenbasierter Zugriff** via elektronischer Zugangsdaten und elektronischer Unterschrift (besserer Datenschutz)
- **Plausibilitätsprüfungen** sind möglich (Minimierung von Eingabefehlern)
- Generation eines **Audit Trail/ eines Prüfpfades** (lückenlose Nachverfolgbarkeit von Einträgen, Änderungen/ Korrekturen und Identifizierbarkeit des/r UrheberIn)
- Remote-Monitoring (Datenbereinigung/ Data cleaning inkl. Query-Management (s.u. und Kapitel «Monitoring») nicht nur vor Ort am Prüfzentrum, sondern auch von remote her möglich → frühzeitiges Erkennen von Fehlern / Inkonsistenzen)
- rein elektronische Lagerung und Archivierung von Daten (geringerer Platzbedarf)

Die Nachteile der elektronischen Datenerfassung sind:

- Erstellung/ Design von eCRFs aufwändig/ kompliziert (hoher Trainings-/ Schulungsaufwand)
- funktionsfähiges Internet und rollenbasierte elektronische Zugriffsregeln / -koordinaten für Remote Data Entry
- regelmässige automatisierte Datensicherungen/ Backups (hoher Zeitaufwand für Programmierung)
- Lizenz/ Nutzungsrecht für validiertes DMS (hohe Kosten)

Tab. 1: Vor- und Nachteile von Papier-basierter versus elektronischer Datenerfassung

Papier-basierte Datenerfassung		elektronische Datenerfassung	
Vorteile	Nachteile	Vorteile	Nachteile
leichte Erstellung des pCRF (kein / niedriger Schulungs-/ Trainingsaufwand für Design)			komplizierte Erstellung des eCRF (höherer Schulungs-/ Trainingsaufwand für Design)
	Quelldaten müssen i.d.R. manuell auf pCRF und in Studiendatenbank übertragen werden (Übertragungsfehler)	eCRF ist Teil eines elektronischen DMS (Daten liegen in Format der Studiendatenbank vor, keine weitere Übertragung)	
	keine Plausibilitätsprüfungen möglich	Plausibilitätsprüfungen möglich	
postalische oder händische Verteilung der pCRFs an beteiligte Prüfzentren/ study sites)			webbasierte Bereitstellung der eCRFs als Teil des DMS (Computerzugänge, Internet und DMS als technische Voraussetzungen)
kein/e Internet, Devices, elektronische Zugangsdaten nötig			elektronische Zugangsdaten in allen Prüfzentren für alle Zugriffsberechtigten nötig
	kaum Zugriffsbeschränkungen auf pCRFs	rollenbasierte Zugangskontrolle zu eCRFs	
	grosse Mengen an Papier, die gelagert/ archiviert werden müssen	geringerer Platzbedarf (auch bei späterer Archivierung)	
	Papier als Trägermedium mit geringerer Haltbarkeit und Widerstandsfähigkeit		automatische Datensicherung/ Backups (müssen programmiert werden)
handschriftliche Einträge ins pCRF ohne spezifische technische Voraussetzungen		Remote Data Entry in eCRF (weniger Übertragungsfehler)	Einträge mittels Tastatur und / oder Maus oder via Schnittstellen zu elektronischen Datenerfassungssystemen (technische Voraussetzungen)
	handschriftliche Korrekturen/ Änderungen im pCRF gemäss Dokumentationspraxis (durchstreichen, neu schreiben, mit Initialen signieren)	automatisierter Audit Trail bei Korrekturen und Änderungen im eCRF inkl. elektronische Unterschriften	
einfache Anpassung des pCRFs bei Änderungen während Studiendurchführung			
niedrige Kosten für Druck, Vervielfältigung und Bereitstellung			hohe Kosten (Lizenz) für validiertes DMS

Datenbank/ Datenmanagementsystem (ICH-E6(R2) 4.9, 5.5.3; ISO 14155:2020 7.5.3, 7.8; ISO 20916:2019 5.7)

Für die Auswertung der Studiendaten müssen die in den Prüfbögen/ CRFs erfassten Daten immer in einer Studiendatenbank zusammengeführt, gespeichert, verarbeitet und verwaltet werden.

Insofern keine neuen Technologien, wie z.B. die optische Zeichenerkennung inkl. nachfolgender elektronischer Einlesung in die Datenbank, verwendet werden, bedarf die Papier-basierte Datenerfassung hier i.d.R. eines weiteren manuellen Transfers. Dieser birgt ein hohes Risiko für Übertragungsfehler, welchem mit geeigneten Massnahmen entgegengewirkt werden sollte. Solche Massnahmen sind z.B. 2-fache Dateneingabe/ Double Data Entry (DDE) mit Datenabgleich oder 100% Source Data Verification (SDV) im Rahmen des Monitorings (siehe Kapitel «Monitoring»), was alles sehr aufwändig und zeitintensiv ist.

Bei der elektronischen Datenerfassung via eCRF als Teil eines DMS liegen die Datensätze bereits im Format einer Studiendatenbank vor (s.o.) und auf Massnahmen zur Verhinderung von Übertragungsfehlern kann deshalb verzichtet werden.

Für das Datenmanagement bei [klinischen Studien / Prüfungen](#) nach Verordnung für klinische Versuche (KlinV) oder Verordnung für klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep) wird von Behördenseite die Nutzung eines [GCP-konformen DMS](#), wie z.B. SecuTrial, REDCap, Manor, Marvin, MACRO, LabKey, gefordert. Ein solches System empfiehlt sich auch für die weniger komplexen nicht-klinischen Humanforschungsversuche nach Humanforschungsverordnung (HFV), da ihr Gebrauch die Datenqualität stark erhöht.

GCP-konform bedeutet, dass das DMS [bestimmte Spezifikationen](#) umfasst, wie:

- rollenbasierter und sicherer (i.d.R. passwort geregelter) Zugang nur für autorisierte Personen (intensiver Datenschutz)
 - basiert auf Liste der Personen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt Zugriff zu den Daten haben und diese ändern dürfen (siehe delegation log / training log)

- Audit Trail/ Prüfspur zur automatischen Dokumentation von Einträgen, Änderungen, Korrekturen der Daten
- Sicherstellung der Verblindung bei verblindeten Versuchen
- Systemvalidierung / -unterhaltung, wie Wartung, Updates, Testung nach Updates, gemäss Standard Operating Procedures (SOPs)
 - Datenintegrität (s.u.) muss jederzeit, auch wenn Anpassungen, z.B. Updates, am DMS vorgenommen werden, gewährleistet bleiben
- regelmässige, automatische Sicherung/ Backups der Daten auf einem anderen Datenträger / Server / Device, auf den/ das jederzeit zugegriffen werden kann

In der Regel weisen die GCP-konformen Systeme weitere vorteilhafte Spezifikation auf, die nicht GCP-spezifisch, jedoch als **«best practice»** angesehen werden, wie:

- Systemvalidierung gemäss «Good Automated Manufacturing Practice (GAMP 5)» (Leitfaden zur Validierung computerisierter Systeme = internationaler Industriestandard für GxP-Bereiche)
- Compliance gemäss «FDA 21 CFR part 11» (Anforderungen der Food and Drug Administration (FDA) an elektronische Aufzeichnungen und elektronische Unterschriften/ E-Signatures)
- Entwicklungsumgebung webbasiert ohne notwendige Software-Installation
- Entwicklung modular gemäss Baukastensystem (z.B. Kombination von eCRFs mit Standardfunktionen, wie Monitoring, Sicherheitsmanagement, etc.)
- Setzen von elektronischen Unterschriften/ E-Signatures
- Remote Data cleaning und Query Management (siehe Kapitel «Monitoring»)
- Plausibilitätsprüfungen/ Logiken und Konsistenzchecks (Warnmeldung bei Fehlereingabe für saubere Datensätze in Bezug auf Format, Syntax und Wertebereich)
- MedDRA- oder WHO drug dictionary-konforme Kodierung von unerwünschten Ereignissen, Symptomen / Diagnosen und Medikamenten
- automatisiertes Reporting gemäss aktuellem Datenbestand

Klinisches Datenmanagement und Datenintegrität (Schumacher & Schulgen, 2008; MHRA Guide Data Integrity 2018; ICH-E6(R2) 4.9, 5.5.3; ISO 14155:2020 7.8; ISO 20916:2019 5.2.2; HFG Art. 43; KlinV Art. 18-18a; KlinV-Mep Art. 3; HFV Art. 5; CTC)

Klinisches Datenmanagement/ Clinical Data Management (CDM) umfasst:

- alle **Prozesse, Massnahmen** oder **Verfahren** methodisch-konzeptioneller, organisatorischer, technischer Art, die der **Erfassung, Verwaltung, Aufbewahrung, Nutzung, Archivierung** und ggf. **Nachnutzung/ Sekundärnutzung von Daten** aus Humanforschungsversuchen dienen
- unterscheidet sich vom Datenmanagement anderer Fachbereiche/ Disziplinen dahingehend, dass mit gesundheitsbezogenen und damit besonders schützenswerten Personendaten (siehe Kapitel «Datenschutz & Datensicherheit», s.o.) gearbeitet wird, was spezifische Anforderungen im Hinblick auf Datensicherheit, Datenschutz und eine potentielle Nachnutzung/ Weiterverwendung stellt
- Ziel ist, Schlussfolgerungen, die aus Forschungsergebnissen gezogen werden, durch hoch-qualitative, verlässliche und statistisch-fundierte Daten (= Datenintegrität) zu unterstützen, was i.d.R. die Grundlage für deren Glaubwürdigkeit darstellt

Der Begriff **«Datenintegrität»** ist zu einem der wichtigsten in GxP-regulierten Bereichen geworden. Er bezieht sich v.a. auf die Gültigkeit und Vertrauenswürdigkeit von Daten, die durch menschliche Fehler (z.B. unbeabsichtigte Übertragungsfehler, Verfälschung), mangelhafte Hardware (z.B. Datenträger-Beschädigung) oder unzulängliche Software (z.B. Verlust / unbeabsichtigte Modifikation von Daten nach Verarbeitungs-/Speichervorgängen) kompromittiert werden kann.

Die Anforderungen an das CDM ergeben sich primär aus Bestimmungen der GCP-Richtlinie ICH-E6, dem «Good Clinical Data Management Practice (GCDMP)»-Standard und z.T. nationalen Gesetze (z.B. Humanforschungsgesetz (HFG), Datenschutzgesetz (DSG)), welche **Datenintegrität** als essentielles Kriterium **über den gesamten Daten-Lebenszyklus/ data life cycle** hinweg, also von der Generation/ Erhebung der Quelldaten bis hin zur Archivierung und Vernichtung von Studiendaten, definieren.

Als ultimative Referenz für Datenintegrität gilt das aus der MHRA Integrity guidance-Dokument stammende englische Akronym «ALCOA» bzw. «ALCOA PLUS PLUS» (siehe Abb. 2), ein Set aus Merkmalen, das gleichermassen für Papier-basierte, elektronische oder hybride Datenerhebungen/ -aufzeichnungen gilt:

ALCOA:

- A** = **attributable** = zuordenbar (wer hat Daten wann und wie aufgezeichnet – wo ist der Ursprung/ die Quelle)
- L** = **legible** = lesbar, verständlich (Daten lesbar/ erkennbar durch eine Person oder ggf. eine Maschine)
- C** = **contemporaneous** = zeitnah/ aktuell, zeitgenau (Daten zum Zeitpunkt der Beobachtung dokumentiert)
- O** = **original** = dokumentenecht (entsprechen originaler Aufzeichnung oder zertifizierter Kopie)
- A** = **accurate** = korrekt/ fehlerfrei (Daten stammen aus kalibrierten/ kontrollierten Datenquellen)

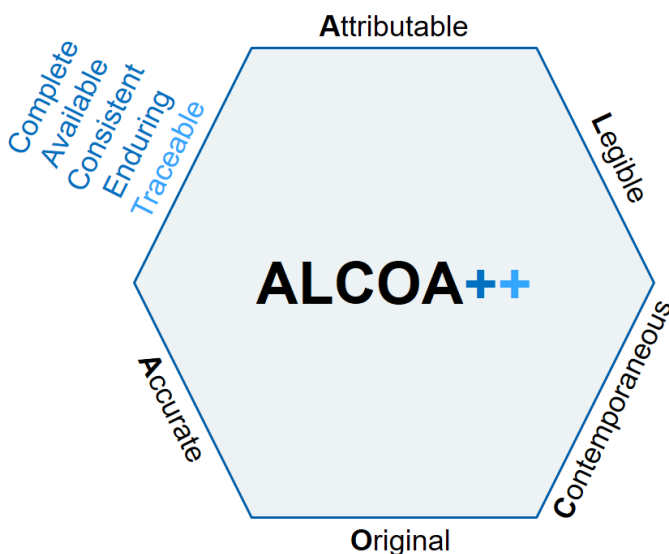
ALCOA + (zusätzliche Kriterien):

- C** = **complete** = vollständig (alle zu erhebenden Daten vorhanden, keine fehlenden Daten)
- C** = **consistent** = konsistent (Daten sind übereinstimmend und widerspruchsfrei)
- E** = **enduring** = dauerhaft (Daten sind haltbar über gesamten Daten-Lebenszyklus)
- A** = **available** = verfügbar (Daten sind jederzeit zugänglich/ auffindbar für Zugriffsberechtigte)

ALCOA ++ (weiteres Kriterium):

- T** = **traceable** = nachvollziehbar (Änderungen, Korrekturen sind nachvollziehbar, z.B. via Audit Trail)

Abb. 2: Kriterien des ALCOA ++-Prinzips für Datenintegrität (gemäss MHRA, 2018)



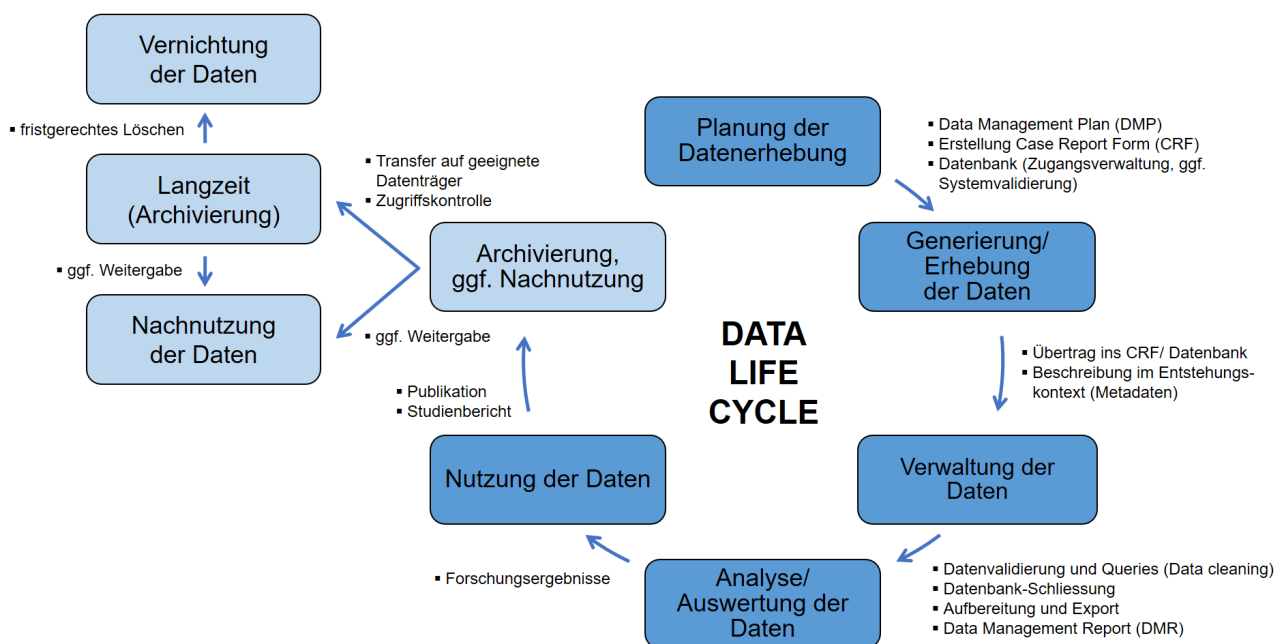
Um all diesen Merkmalen/ Prinzipien beikommen und sie über den Daten-Lebenszyklus hinweg aufrechterhalten zu können, benötigt es verschiedene Prozesse / Methoden / Praktiken und geeignete Infrastruktur, deren Anwendung und Verwaltung in den Verantwortlichkeitsbereich des CDMs fällt. Dazu zählen u.a.:

- Entwicklung eines **Datenmanagement-Plans (DMP)**
 - dient der **Planung des Daten-Lebenszyklus**/ **data life cycle** mit Darstellung des Datenflusses (s.o.)
 - legt dar, wie die Daten produziert, erhoben, dokumentiert, gesichert, veröffentlicht und archiviert werden sollen (ggf. basierend auf Standard Operating Procedures (SOPs)/ Weisungen)
 - von vielen Forschungsförderern (z.B. Schweizerischer Nationalfonds (SNF)) als obligatorischer Bestandteil des Forschungsantrages gefordert
 - inhaltlich Angaben zur/ zum:
 - Art der Daten (qualitativ versus quantitativ, genetisch versus nicht-genetisch, Datenformat, Parameterliste, Ein- / Ausschlusskriterien)

- Herkunft der Daten (Quellsysteme: primäre Datenerhebung versus eigenständiges Sammeln und Zusammentragen bereits existierender Daten)
- Art des Personenbezugs (unverschlüsselt, verschlüsselt/ pseudonymisiert/ codiert, anonymisiert, Prozess der De- / Re-Identifizierung, Verwaltung des Schlüssels)
- Erfassung der Daten (Papier-basiert versus elektronisch, Digital Data Capture (DDC))
- Transfer der Daten (z.B. Secure Transfer inkl. Kryptierung und Passwort-geregeltem Zugang gemäss USZ-Datenschutzanforderungen, nicht über Online-Plattformen wie Google docs, Dropbox, etc., teilen)
- Aufbewahrung der Daten (sachgerecht, zugangsbeschränkt, Art des DMS: validierte EDV-Lösungen versus projektspezifische Shares in Instituts-Laufwerken versus Datamarts versus Eigenlösungen, Dokumentation der Datenbearbeitung zur Sicherstellung der Rückverfolgbarkeit)
- Verarbeitung der Daten (Zugangsregelungen, Formen der Datenverarbeitung wie Aggregation, Generation von Metadaten, etc., Data cleaning, Arten an Auswertungen/ Analysen/ statistischen Tests, Export, Transfer)
- Sicherung der Daten (Back-up-Strategien, Häufigkeit, Ablageorte, Zugriffsrechte, Verhinderung unbefugten oder versehentlicher/n Offenlegung, Veränderung, Verlusts)
- Art und Weise der Auswertung / statistischen Analyse (Pivottabelle, Programme, etc.)
- eventuelle Nach-/ Sekundärnutzung inkl. angedachter Weitergabe an Dritte
- angedachte Veröffentlichung von Daten im Sinne der Open Research Data-Strategie (Art der Plattform/ des Repositoriums, Datensicherheit, Lizenzen/ Nutzungsrechte) und Veröffentlichung von Forschungsergebnissen (Publikation, Studienbericht, Register)
- Archivierung (gesetzliche Fristen) und Vernichtung
- **Prüfung** und Anpassung **DM-spezifischer Inhalte im Prüfplan/ Protokoll**
- **Design Prüfbögen/ Case Report Forms (CRF) und Aufsetzen der Datenbank/ des DMS** inkl. Nutzer-Training
 - Programmierung von eCRFs inkl. Plausibilitätsprüfungen und Konsistenzchecks
 - ggf. Anbindung/ Schnittstellenschaffung an elektronische Datenerfassungsgeräte für direkten Datenimport (s.o.)
 - Training der datenerhebenden/ -transferierenden Personen/ Studienteams im Hinblick auf Zugangsregelungen und Eingabepraktiken
 - Bereitstellung des DMS
 - Systemvalidierung bei Inbetriebnahme
 - Systemunterhaltung (s.o.)
 - Verwaltung der Zugänge
- **Datenver-/ -bearbeitung**
 - Verschlüsselung/ Pseudonymisierung/ Codierung, ggf. Anonymisierung (siehe Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz», «Datenschutz & Datensicherheit»)
 - Datenvalidierung (Plausibilitätskontrollen, Erkennen und ggf. Korrektur von Fehlern/ Datenbereinigung/ data cleaning)
 - Query Management in Zusammenarbeit mit Monitoring (siehe Kapitel «Monitoring»)
 - via Data clarification forms (separates Dokument im Fall von Papier-basierter Datenerhebung, Online-Eintragungen im System mit Markierung (Flags) bei elektronischer Datenerhebung)
- **Datensicherung** (Georedundanz / regelmässiges Backup auf anderem Speichermedium / Server)
- **Schliessen** der Datenbank, **Export**, **Aufbereitung** und **Transfer** der Daten an Biometrie/ Statistik
- ggf. **statistische Auswertung/ Analyse** (Zusammenführung, Interpretation und Dokumentation)
- ggf. **Aufbereitung** und **Transfer** der Daten **zur Weiterverwendung** in anderen Projekten oder durch Dritte (z.B. Forschungspartner)
 - bei Forschungsregistern elementar
- Erstellung **Datenmanagement-Report (DMR)**
 - beschreibt, wie die Daten tatsächlich erzeugt, gesammelt, und verarbeitet wurden (ggf. automatisiertes Reporting via DMS)
- ggf. **Veröffentlichung** im Sinne des Open Science- / Open Research Data (ORD)-Prinzips (siehe Kapitel «Veröffentlichung»)

- Ablage in öffentlichen, frei zugänglichen Datenbanken/ Langzeit-Repositories, die eine Nachnutzung/ Sekundärnutzung für Dritte möglich machen
- Ablage in bestimmten interoperablen Datenformaten und in Kombination mit Metadaten
- ggf. **Organisation** der **Aufbewahrung** und späterer **Langzeit-Archivierung**
 - Transfer der Daten in archivierbares Format (Ablage/ Speicherung in Dateiformaten, die langfristige Lesbarkeit (für Inspektionen) und ggf. Nutzbarkeit (eigene Nachnutzung oder Nutzung durch Dritte) gewährleisten)
 - Archivierungsbedingungen (lokale Infrastrukturen, Hardware (Trägermedien), Software (ggf. zur Suche und Nachverfolgbarkeit), Zugangskontrolle, etc.)
- **Vernichtung / Löschen der Daten** nach Ende der Aufbewahrungsfrist (siehe Kapitel «Archivierung»)

Abb. 3: Lebenszyklus klinischer Forschungsdaten und Prozesse / Methoden / Praktiken des Klinischen Datenmanagements/ Clinical Data Management (CDM)



Hinweis:

Die Abteilung «**Datenmanagement (DM)**» des Clinical Trials Center (CTC) Zürich [Data Management des Clinical Trials Center – USZ](#) unterhält 2 GCP-konforme Datenmanagementsysteme (REDCap und SecuTrial) zur vertragsbasierten Nutzung durch Forschungsgruppen und bietet weitere Dienstleistungen im Bereich CDM an. Interessenten wenden sich bzgl. detailliertem Leistungsspektrum und Tarifsystem an «**Projektkoordination CTC**»: CTC-Forschung@usz.ch

Datenmanagement in der Weiterverwendungsforschung (HFG Art. 3, 32-34; HFV Art. 24-26, 28-32, 34-39)

Bei der «datengetriebenen Forschung» respektive «Weiterverwendungsforschung» (siehe Kapitel «Forschung und Entwicklung», «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz», «Aufklärung & Einwilligung») handelt es sich um eine vollständig interventionsfreie Forschung, d.h. es werden weder Prüfprodukte/ Investigational Products (IPs) oder andere Interventionen im Rahmen klinischer Versuche am/ mit Menschen untersucht, noch werden im Rahmen nicht-klinischer Versuche mit etablierten Methoden gesundheitsbezogene Daten erhoben oder biologisches Material/ Proben von Menschen entnommen.

Bei dieser Art Forschung stehen **gesundheitsbezogene Personendaten** (und Proben) im Fokus, welche **bereits existieren**, aber für die Weiterverwendungsforschung gezielt beschafft und in Abhängigkeit von der Art sowie im Interesse der Qualität der Datenanalyse sowie des Datenschutzes auch entsprechend gehandhabt werden müssen.

Als Daten kommen hierbei bereits generierte/ erhobene gesundheitsbezogene Personendaten in Betracht, die:

- aus der **Spitalroutine** (Diagnostik, Therapie) stammen und i.d.R. in Klinikinformationssystemen / Patientenakten (KISIM) oder medizinischen Registern abliegen
oder
- aus der **Humanforschung** (klinischen Studien nach KlinV oder KlinV-Mep, nicht-klinische Projekte nach HFV Kapitel 2 (HFV2)) stammen

Diese können verwendet werden für:

- **Forschungszwecke** (z.B. Speicherung in Forschungsregister)
oder
- **konkrete Forschungsprojekte**/ Beantwortung konkreter Forschungsfragen (z.B. für eine Korrelationsstudie)

Die verschiedenen Konstellationen der Weiterverwendungsforschung sowie der Bezug von Daten / Proben für Humanforschungsprojekte nach Humanforschungsverordnung Kapitel 3 (HFV3) hängen massgeblich von der Art der Daten / Proben (genetische versus nicht-genetische) und der Art des Personenbezuges aus der Perspektive der Forschenden (anonym / anonymisiert versus unverschlüsselt versus verschlüsselt) ab (siehe Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz», «Aufklärung & Einwilligung»).

Hinweis:

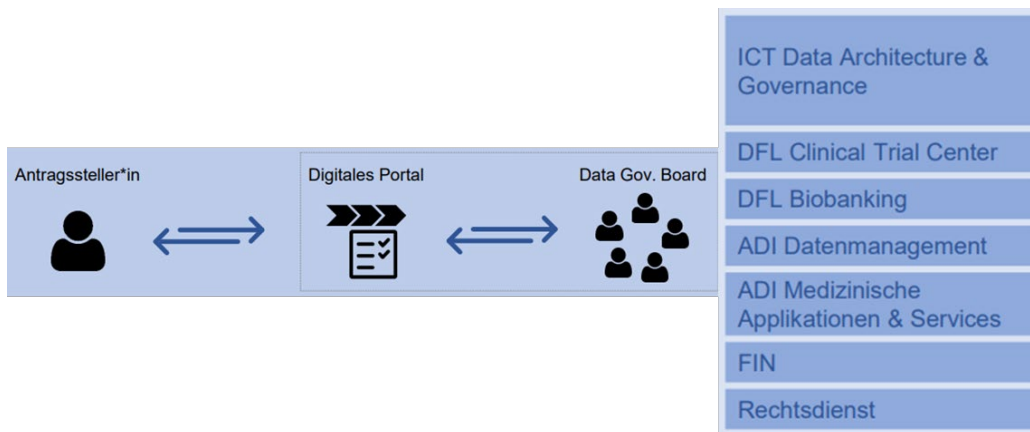
Zu Besonderheiten des Datenmanagements in der Weiterverwendungsforschung/ Forschung mit Daten und Proben/ biologischem Material → siehe Schulung «**HFV@USZ**» des Clinical Trials Center (CTC) Zürich (USZ-intern buchbar via USZ-LMS).

Weiterverwendungsforschung am USZ und Möglichkeiten der Beschaffung von gesundheitsbezogenen Personendaten (IDG §16-18; USZ-Intranet)

Da die Institution, in der Daten erhoben werden, ein Urheberrecht auf die Daten hat und als öffentliches Organ dafür verantwortlich ist, dass im Rahmen der Weiterverwendungsforschung mit diesen Daten die gesetzlich verankerten Anforderungen (z.B. Aufklärungs- / Informations- und Einwilligungspflicht, Auskunftsrecht, Datenschutz) erfüllt sind, unterliegt die Weiterverwendung von Daten (und Proben) am USZ einer «**Data Governance**» und muss beantragt werden.

Die Antragstellung wird vom «**Data Governance Board (DGB)**», welches sich aus Vertretern der Ärztlichen Direktion (ADI), der Direktion Forschung und Lehre/ Clinical Trials Center (DFL/ CTC), der Informationstechnologie (ICT), der Direktion Finanzen, dem Research Biobanking Service Center (RBSC), dem Rechtsdienst sowie dem USZ-Datenschutzbeauftragten zusammensetzt (siehe Abb. 4), geprüft.

Abb. 4: Data Governance Board (DGB) - Zusammensetzung



Das Board:

- sammelt und bearbeitet die Anfragen zentral
- bewertet die ethischen und regulatorischen Aspekte
- stellt die Einhaltung der Humanforschungsgesetzgebung und der USZ-internen Weisungen sicher
- involviert ggf. weitere relevante prüfende Stellen
- erteilt im Rahmen der Bewilligung eines Antrags auch die Berechtigung zum Bezug der Daten bzw. Zugriff auf die Daten

Für die Prüfung des Antrags muss gemäss [Projektplan](#) (siehe Kapitel «Studiendokumente») klar sein:

- um welche Art von Daten es sich handelt
- ob und wie Projektteilnehmende über die Weiterverwendung aufgeklärt / informiert werden (ggf. nur Personen, die in USZ-Generalkonsent eingewilligt haben) (siehe Kapitel «Aufklärung & Einwilligung»)
- wie geeignete Datensätze (passend zur wissenschaftlichen Fragestellung) identifiziert werden können (Ein- und Ausschlusskriterien des Projektes, Parameterliste)
- ob und wie die Daten verschlüsselt (oder ggf. anonymisiert) werden und wie die Schlüsselverwaltung erfolgt
- wie der Zugriff auf bzw. der Bezug von Daten geregelt ist / autorisiert wird (wer ist der Dienstleister/ die umsetzende Stelle am USZ, z.B. KISIM-Team, CTC-Abteilung «Data-driven Research Service (DRS)» inkl. «Klinische Datenplattform (KDP)»)
- wie die Daten erfasst werden (Beschreibung der genutzten Datenbank, wie validiertes EDV-System, z.B. REDCap, Eigenlösung, etc.)
- wie das Auskunftsrecht der Versuchsteilnehmenden / Daten-Subjekte in Bezug auf die bearbeiteten Daten sichergestellt wird (z.B. via Kennzeichnung der Personen mit Datenbank-Flag im KISIM-Studientool)

Die Antragstellung erfolgt am USZ über das [Intranet](#) via dem Reiter «Services» und der Unterrubrik «Daten und Proben Weiternutzung» (= Single Point of Contact) [Data Governance – Weiternutzung von Daten und Proben \(usz.ch\)](#)

Dort (siehe Abb. 5) finden sich neben dem Portal für die Antragstellung weitere Informationen zu:

- Bedingungen für den Bezug / die Bereitstellung von Daten
- den verschiedenen Arten der Beschaffung und den entsprechend umsetzenden Stellen (z.B. KISIM-Team, CTC-Abteilung DRS inkl. KDP, etc.)
- notwendigen Angaben und Dokumenten für die Antragstellung (inkl. Best Practice-Beispielen für einen DG-Antrag zu Forschungszwecken)
- Kontaktmöglichkeit zum DGB-Team (Email-Adresse, Teams-Sprechstunde)

Abb. 5: Screenshot Portal zur Anfrage / Antragstellung für Bezug von Daten für die Weiterverwendungsforschung am USZ (USZ-Intranet)

Data Governance – Weiternutzung von Daten und Proben

Daten und Proben nutzen Direkt zum Antragsportal **DG** Antrag stellen

Die Verwendung von Daten – für Forschung oder betriebliche Zwecke – muss den rechtlichen und regulatorischen Grundsätzen entsprechen. Dafür können Sie einen (Weiter)nutzungsantrag an das Data Governance Board (DGB) stellen; einen sogenannten Data Governance und Daten-Request. Der Antrag beinhaltet – abhängig von der Wahl der umsetzenden Stelle – auch gleichzeitig eine Anfrage zur Datenbereitstellung oder -lieferung.

So gehen Sie Schritt für Schritt vor

- 1. Umsetzende Stelle auswählen, Beratung finden**
Die Wahl der umsetzenden Stelle bestimmt die weiteren Schritte und die unterschiedlichen Beratungsmöglichkeiten, die Ihnen zur Verfügung stehen:
 - [Wahl der umsetzenden Stelle](#)
 - [Beratungsmöglichkeiten](#)
- 2. Einzureichende Dokumente und Informationen sammeln**
Was sie benötigen, ist abhängig von:
 - (Weiter)verwendungszweck der Daten
 - Wahl der umsetzenden Stelle oder Ihres Lösungsweges
 - technischen und organisatorischen Rahmenbedingungen
 Erklärungen: [Benötigte Daten und Dokumente](#)
- 3. Spezifizieren Sie Ihre Anfrage oder Ihre Lösung**
Beachten Sie die [Hinweise zur Spezifikation](#) in Abhängigkeit von der Wahl Ihrer umsetzenden Stelle.
- 4. Stellen Sie den Antrag**
Antragsformular: [Data Governance und Daten-Request](#)
- 5. Umsetzung**
Nach Genehmigung Ihres Data Governance Antrages erhalten Sie Ihre Daten oder können die Lösung umsetzen. Bitte beachten Sie Besonderheiten in Abhängigkeit der [umsetzenden Stelle](#).

? FAQs und Ausnahmen

Die verschiedenen Arten der Beschaffung sind:

- selbstständiges Sammeln im Klinikinformationssystem (abteilungs-/ klinikspezifisch) und Übertrag in Datenbank
- selbstständiges Sammeln von Daten im Klinikinformationssystem (abteilungs-/ klinikübergreifend, z.B. via breit gewährtem Zugriffsrecht auf KISIM)
- Bezug nach automatisierter Abfrage von USZ-intern generierten Daten (via CTC-Abteilung DRS inkl. KDP)
- Bezug nach automatisierter Abfrage von kantonsweit generierten Daten (z.B. Daten aus dem Loop-Netzwerk der Zürcher Universitätsspitäler und der ETH) oder von schweizweit generierten Daten (z.B. Daten aus den 5 Schweizer Universitätsspitalern im Rahmen der Swiss Personalized Health Network (SPHN)-Initiative) (via CTC-Abteilung DRS inkl. KDP)
- Bezug von Daten eines externen Lieferanten (z.B. anderes Spital / Institut, ggf. aus Ausland, Register) basierend auf Data-Transfer and Use-Agreements (DT/UA) (spezifische Kriterien der Bereitstellung und Nutzung durch USZ-Forschende)

Wenn möglich, ist die [automatisierte Daten-Abfrage dem eigenständigen Suchen, Sammeln und Zusammentragen](#) von Daten aus den Krankenakten (KISIM) [vorzuziehen](#), da sie mehrere Vorteile hat:

- die Verfügbarkeitsprüfung erfolgt weiträumig über verschiedene interne Daten-Quellsysteme (KISIM, Data Warehouse, etc.) hinweg
- alle Arten von Daten (auch Bild-/ Mediendaten, auch Entwicklung von Reports und periodischen/ automatisierten Datenlieferungen) können bereitgestellt werden
- die gesetzlich verankerte Aufklärungs- / Informations- / Einwilligungs- sowie Auskunftspflicht gegenüber den Versuchsteilnehmenden/ Daten-SpenderInnen ist sichergestellt, da automatisch nur Daten von Personen einbezogen werden, die in den USZ-Generalkonsent eingewilligt haben
- dem Datenschutz wird Rechnung getragen, da die Daten gesetzeskonform und technisch korrekt verschlüsselt werden und eine korrekte Aufbewahrung des Schlüssels erfolgt (verbleibt bei KDP als unabhängige Instanz)
- der Datentransfer im Hinblick auf Datensicherheit und Datenschutz verläuft via USZ Secure Transfer kryptiert und mittels Passwort-geregeltem Zugang

Vor Antragstellung auf Weiterverwendung von Daten kann im Rahmen der Projektplanung im Sinne einer Machbarkeitsabschätzung/ feasibility check eine Anfrage zur Verfügbarkeitsprüfung/ feasibility check der für

das Projekt benötigten Daten vorgenommen werden. Die Verfügbarkeitsprüfung wird i.d.R. von den entsprechend involvierten Stellen (s.o.) vorgenommen. Das Ergebnis der Anfrage ist eine absolute Zahl und gewährt keinen Einblick in die Patientendaten. Man kontaktiert dafür im Vorfeld entweder das DGB (s.o.) via Request-Formular (Angabe der Spezifikationen der Daten) oder die entsprechende involvierte Stelle direkt.

Das selbstständige systematische Durchsuchen von Krankenakten in Klinikinformationssystemen nach bestimmten Kriterien zur Machbarkeitsabschätzung entspricht ohne einem bereits durch die Ethikkommission bewilligten Forschungsprojekt dem Zugriff auf unverschlüsselte Daten für Forschungszwecke und ist nicht gestattet.

Hinweis:

Das Clinical Trials Center (CTC) Zürich unterstützt mit seiner Abteilung/ Anlaufstelle **«Data-driven Research Service (DRS)»** [Data-driven Research Service \(DRS\) – Universitätsspital Zürich \(usz.ch\)](#) USZ-Forschende und externe Partner im Hinblick auf:

- Durchführung von datenbasierten Forschungsversuchen
- Prüfung auf Verfügbarkeit geeigneter Daten am USZ im Rahmen einer Projekt-Machbarkeitsabschätzung
- Voraussetzungen für Datenabfragen (technische / semantische Interoperabilität, regulatorische Compliance, Kostenanalysen)
- Unterstützung der Projektleitung von Weiterverwendungsversuchen beim Datenmanagement (in Interaktion mit «Klinischer Datenplattform (KDP)» und CTC-Abteilung «Datenmanagement (DM)»)
- Bereitstellung/ Verfügbarmachen von Daten des USZ (in Interaktion mit KDP)
- bei fehlender Verfügbarkeit von Daten → Beratung zur Ausdehnung einer Datenabfrage auf kantonsweit oder schweizweit generierte Daten (s.o.)
- bei fehlender Verfügbarkeit von Daten → Aufbau von Kohorten / Biobanken

Im Kontext der Humanforschung [werden weitere Belange/ Themen](#) von Seiten des DGB begutachtet:

- Aufbau von Forschungsregistern oder -biobanken
- Weitergabe von Daten / Proben für Forschung an Dritte (Forschungsprojekte, Register, Biobank)
- Publikation von Fallberichten (basierend auf USZ-internen Daten / Proben)
- Bereitstellung von Listen geeigneter PatientInnen zur Kontaktierung für eine potentielle Teilnahme an/ Rekrutierung in Studien nach KlinV oder Forschungsprojekten nach HFV Kapitel 2 (= [Patient-Finder](#))

Referenzen

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2011, Stand: 01.09.2023): *Bundesgesetz über die Forschung am Menschen - Humanforschungsgesetz (HFG)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/617/de>

Clinical Trials Center (CTC) Zürich (2020): *KISIM-Studientool*, Weisung,
<https://dmsusz.sp.usz.ch/Documents/DMSUSZ-1824642429-906.pdf>

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): *Umgang mit Forschungsdaten*,
https://www.dfg.de/foerderung/grundlagen_rahmenbedingungen/forschungsdaten/index.html, letzter Abruf: Januar 2024

International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2016): *Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2)*,
https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 212 (2019): *ISO 20916:2019 - In vitro diagnostic medical devices - Clinical performance studies using specimens from human subjects - Good study practice*, <https://www.iso.org/standard/69455.html>

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 194 (2020): *ISO 14155:2020 - Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice*, <https://www.iso.org/standard/71690.html>

Kantonsrat (2007): *Gesetz über die Information und den Datenschutz (IDG)*, https://www.zh.ch/de/politik-staat/gesetze-beschluesse/gesetzessammlung/zhlex-ls/erlass-170_4-2007_02_12-2008_10_01-109.html

Kulkarni, A. (2020): *Enhance the Quality of Data in Clinical Trials*, <https://medium.com/@anirudha1908/enhance-the-quality-of-data-in-clinical-trials-310813e916b8>

Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) (2018): *GxP data integrity guidance and definitions*, UK, https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/687246/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf

Schumacher, M.; Schulgen, G. (2008): *Methodik Klinischer Studien: Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung*, 3. Auflage, Springer-Verlag

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über die Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche - Humanforschungsverordnung (HFV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/642/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Ausnahme klinischer Versuche mit Medizinprodukten - Verordnung über klinische Versuche (KlinV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/643/de>

Schweizerischer Bundesrat (2020, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/553/de>

Universitätsspital Zürich (USZ) - Clinical Trials Center (CTC) Zürich (2022): *Leitfaden zur Durchführung von Forschungsprojekten mit Erhebung von Daten und Entnahme von Proben (HFV2)*, Version 2.0, [https://intranet.sp.usz.ch/sites/Services/DFL/CTC/Leitfaden%20zur%20Durchf%C3%BChrung%20von%20Forschungsprojekten%20mit%20Erhebung%20von%20Daten%20und%20Entnahme%20von%20Proben%20\(HFV2\).pdf](https://intranet.sp.usz.ch/sites/Services/DFL/CTC/Leitfaden%20zur%20Durchf%C3%BChrung%20von%20Forschungsprojekten%20mit%20Erhebung%20von%20Daten%20und%20Entnahme%20von%20Proben%20(HFV2).pdf)

Universitätsspital Zürich (USZ) - Clinical Trials Center (CTC) Zürich (2023): *Leitfaden zur Weiterverwendung biologischen Materials und gesundheitsbezogener Personendaten für die Forschung (HFV Kap 3)*, Version 3.0, <https://dmsusz.sp.usz.ch/Documents/DMSUSZ-1824642429-1438.pdf>

Universitätsspital Zürich (USZ) - Intranet: *Data Governance – (Weiter)nutzung von Daten und Proben*, <https://intranet.sp.usz.ch/sites/InformatikTelefonieServices/SitePages/Data-Governance/Weiterverwendung-von-Daten-und-Proben-%E2%80%93-Services-und-Prozesse.aspx?web=1>, letzter Abruf: Oktober 2024

Probenmanagement

Lernziele

Kursteilnehmende

- wissen, was «Proben» sind und in welchen verschiedenen Arten an Humanforschungsversuchen sie eine Rolle spielen (können).
- haben einen Überblick über die verschiedenen Phasen des Probenflusses.
- kennen Faktoren, die die Integrität/ Beschaffenheit/ Qualität einer Probe vor der Analyse beeinflussen und dokumentiert sein sollten, um Reproduzierbarkeit von Forschungsversuchen und die korrekte Interpretation von Forschungsergebnissen zu gewährleisten.
- kennen Werkzeuge und Massnahmen des Proben- und assoziierten Datenmanagements, um die Integrität von Proben über den gesamten Proben-Lebenszyklus hinweg aufrecht erhalten zu können.
- wissen, wie Sie Proben für Weiterverwendungsprojekte nach Humanforschungsverordnung Kapitel 3 (am Universitätsspital Zürich (USZ)) beschaffen können.

Proben und Probenfluss (HFG Art. 2-3)

Im Rahmen von klinischen und nicht-klinischen Humanforschungsversuchen wird vielfach auch mit **biologischem Material/ Proben** von Versuchsteilnehmenden, also Körpersubstanzen, wie Blut, Urin, Liquor, Stuhl, Gewebe, gearbeitet, die - entsprechend aufbereitet, verarbeitet und analysiert - die Grundlage von Forschungsdaten (siehe Kapitel «Datenmanagement») darstellen.

Im Bereich der Humanforschung unterscheidet man Versuche (siehe Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz»), bei denen Proben:

- zur **Beantwortung einer bereits zum Zeitpunkt der Probenentnahme definierten konkreten wissenschaftlichen Fragestellung** von Versuchsteilnehmenden entnommen/ gewonnen und analysiert werden, also im Rahmen von klinischen Versuchen nach Verordnung für klinische Versuche (KlinV) oder nach Verordnung für klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep) oder auch von nicht-klinischen Versuchen nach Humanforschungsverordnung Kapitel 2 (HFV2)
- **für Forschungszwecke**, z.B. den Aufbau einer Biobank, noch ohne konkretes Forschungsprojekt entnommen und für spätere potentielle Forschungsversuche aufbewahrt und verwaltet werden, also im Rahmen nicht-klinischer Versuche nach HFV Kapitel 2
- welche aus der klinischen Routine (z.B. Restmaterial von Blutentnahmen, Biopsien oder operativen Gewebeentnahmen) oder früheren Humanforschungsversuchen (siehe Kapitel «Datenmanagement») stammen, **für konkrete Forschungsversuche** (mit neuer wissenschaftlicher Fragestellung) weiterverwendet und analysiert werden, also im Rahmen von nicht-klinischen Versuchen nach HFV Kapitel 3 (= Weiterverwendungsforschung)

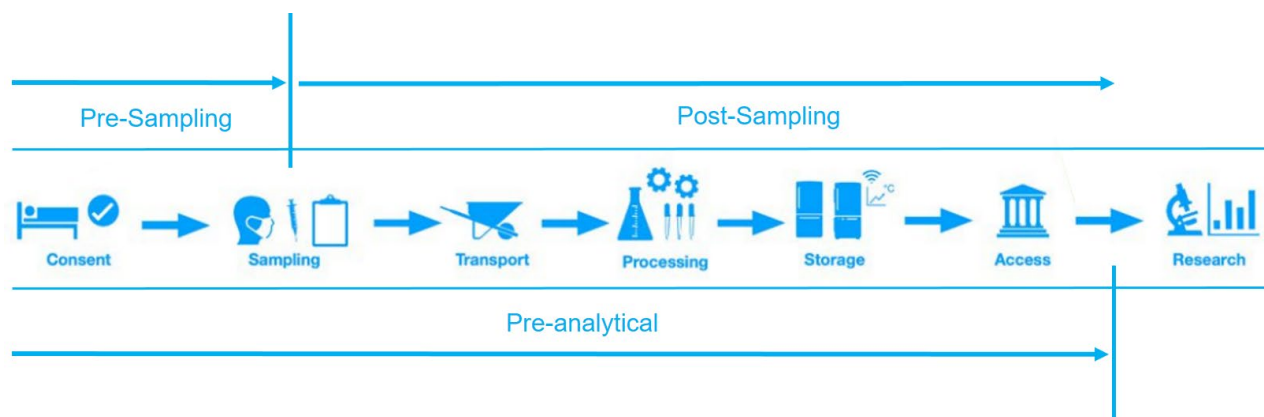
Proben entsprechen biologischem Material, welches als Körpersubstanzen von **lebenden Personen** definiert ist (Körpersubstanzen von verstorbenen Personen = Autopsie-Material). Sie sind aus regulatorischer Sicht in Bezug auf De-Identifizierung, Aufklärung/ Information und Einwilligung, etc., **genetischen Daten gleichgestellt** (siehe Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz», «Datenschutz & Datensicherheit»).

Versuchsteilnehmende müssen im Rahmen der Aufklärung/ Information zu einem Versuch über die angedachte Entnahme/ Gewinnung von biologischem Material, die Probenart sowie den Verwendungszweck und eine potentiell mögliche Weiterverwendung der Proben **in Kenntnis gesetzt** werden. Das gilt auch für reine Weiterverwendungsprojekte nach HFV Kapitel 3, bei dem bereits entnommenes biologisches Material (z.B. eingelagert in einer Biobank) für einen Forschungsversuch genutzt werden soll (s.o., siehe Kapitel «Aufklärung & Einwilligung»).

Die Qualität der im Zuge der Entnahme, Verarbeitung und Analyse von Proben generierten Forschungsdaten (s.o.) hängt massgeblich von Faktoren ab, die vor der Analyse des biologischen Materials

(= prä-analytische Phase) (siehe Abb. 1) auf eine Probe einwirken. In dieser Phase ist eine Probe biologisch aktiv und in ihrer Integrität/ Beschaffenheit von verschiedenen Einflussfaktoren abhängig.

Abb. 1: Probenfluss durch die prä-analytische Phase mit Pre-Sampling- und Post-Sampling-Phase bis hin zur Probenanalyse



Das sind auf der einen Seite z.T. nur schwer zu beherrschende Faktoren, die während der **Pre-Sampling-Phase** (siehe Abb. 1), also noch im lebenden Organismus, auf die den Proben zugrundeliegenden Körpersubstanzen einwirken (siehe Tab. 1).

Besonders relevant aber sind Faktoren, die in der **Post-Sampling-Phase** (siehe Abb. 1) ab dem Zeitpunkt der Probenentnahme/ -gewinnung, also ausserhalb des lebenden Organismus, auf die Probe einwirken, da diese durch eine geeignete Handhabung/ Probenmanagement des biologischen Materials deutlich besser zu kontrollieren sind. Dabei spielen nicht nur Art und Weise sowie Ablauf der Entnahme/ Gewinnung, des Transports und der Aufbereitung einer Probe für die Analyse eine Rolle, sondern auch angedachte oder gar notwendige Zeitabschnitte temporärer oder gar langfristiger (Zwischen)Lagerung (siehe Tab. 1).

Tab. 1: Beispielfaktoren, welche Einfluss auf die Integrität/ Beschaffenheit/ Qualität einer Probe haben

Einflussfaktoren in der Pre-Sampling-Phase	Einflussfaktoren in der Post-Sampling-Phase
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr (oral versus künstlich) ▪ Diäten ▪ Medikation (Art, Dauer) ▪ Dauer des Blutanstauens vor einer Blutentnahme ▪ intra-operativer Blutverlust ▪ intra-operative Blutzufuhr (Blutkonserven) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeit zwischen Entnahme/ Bereitstellung und Aufbereitung der Probe ▪ Temperatur während des Transports ▪ Zwischenlagerung (Dauer, Temperatur) ▪ Aliquotierung (ggf. Zentrifugation, Volumen, Behältnisse, Transfer-Mechanismen) ▪ Langzeit-Lagerung (Einfrier-Prozess, Temperatur) ▪ Aufbereitung (Art, Dauer der Fixierung, Extraktions-methoden für Biomoleküle) ▪ Anzahl der Gefrier-/ Auftau-Zyklen

Dabei gilt, dass letztlich nicht alle Einflussfaktoren in der prä-analytischen Phase kontrollierbar sind, aber für die Bewertung der Validität und Reproduzierbarkeit von Forschungsergebnissen als **«kritische Faktoren/ Parameter» dokumentiert** werden sollten. Für die Vorgabe, Erfassung und Dokumentation der als kritisch identifizierten Parameter ist auf internationale Konsensus-Papiere und Initiativen, wie Minimum Information about Biobank Data Sharing (MIABIS), Standard PREanalytical Code (SPREC) 3.0 (Best Practices der International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER)), etc., zu verweisen. In der

Schweiz sind diese auch in Vorgaben der Swiss Biobanking Platform (SBP) konkretisiert und so z.B. auch in der Probenverwaltungs-Lösung am USZ (s.u.) umgesetzt.

Management von Proben (HFG Art. 43; KlinV Art. 18-18a; KlinV-Mep Art. 3; HFV Art. 5)

Viele der Einflussfaktoren in der Post-Sampling-Phase (siehe Abb. 1, Tab. 1) sind zudem durch eine gute Planung der einzelnen Schritte/ Prozesse, eine durchdachte Probenverwaltung und die Auswahl passender Aufbereitungs- und Analysemethoden steuerbar. Der Umgang mit Proben sowie die organisatorischen und technischen Aspekte sollten während der Vorbereitungsphase eines Humanforschungsversuchs im Prüfplan/ Protokoll abgebildet oder besser in einem detaillierten Probenmanagement-Plan als Anhang zum Prüfplan/ Protokoll (siehe Kapitel «Studiendokumente») festgehalten werden (s.u.)

Probenmanagement-Plan

Ein Probenmanagement-Plan (PMP)/ Sample Management Plan (SMP) dient der [zielgerichteten Planung des Proben-Lebenszyklus](#)/ [sample life cycle](#) mit Darstellung des Probenflusses (s.o.). Er beschreibt in detaillierter Weise, wie die Proben entnommen/ gewonnen, transportiert, ggf. verpackt und versandt, aufbereitet und verarbeitet, ggf. kurzfristig oder langfristig gelagert und letztlich vernichtet/ entsorgt werden (siehe Abb. 2). Die einzelnen Schritte des Probenflusses und Proben-Lebenszyklus sollten sich dabei auf generische oder studienspezifische Standard Operating Procedures (SOPs)/ Arbeitsanweisungen beziehen.

Typische Inhalte eines PMP/ SMP sind Angaben oder Beschreibungen zu/ zur/ zum:

- Art der Proben/ Köpersubstanzen/ des biologischen Materials
- Herkunft der Proben (Entnahme/ Gewinnung im Rahmen eines Humanforschungsversuchs, Sekundärnutzung/ Weiterverwendung von bereits existierenden Proben aus der klinischen Routine oder anderen Humanforschungsversuchen, z.B. eingelagerte Proben in Biobanken)
- Definition der ProbenmanagerInnen
- den mit der Probe assoziierten (gesundheitsbezogenen) Personendaten (z.B. Alter, Geschlecht, Krankheit, Lebensstil)
- Möglichkeit des Personenbezuges der Probe (unverschlüsselt, verschlüsselt/ pseudonymisiert/ codiert, anonymisiert, De-Identifizierungs-Prozess, Verwaltung des Codierungs-Schlüssels)
- Gewinnung der Proben (Art der Gewinnung, Vorgehen, ggf. notwendige Intervention, Art der Probenbehältnisse, Labelling/ Etikettierung/ Beschriftung)
- Transport der Proben und den Transportbedingungen (Dauer, Temperatur, ggf. Verpackung/ Versand)
- Aufbereitung/ Processing, z.B. Zentrifugierung und Aliquotierung von Flüssigproben, ggf. Zwischenlagerung
- Art und Weise der Probenverwaltung
- Verarbeitung/ Processing der Proben (ggf. Isolierung von Biomolekülen, wie Extraktion von Proteinen, genetischem Material oder Homogenisierung, Einbettung, Fixierung, Färbung von Gewebeproben)
- Probenanalyse (Art der Analyse, verwendete Tests und Programme, Handhabung generierter Quelldaten/ source data)
- Aufbewahrung/ Art und Weise einer potentiellen Zwischen- oder Langzeit-Lagerung für Forschungszwecke (Infrastruktur, Zugangsregelungen, gesetzliche Lagerungszeiten/ Fristen)
- eventuell angedachter Nach-/ Sekundärnutzung (z.B. Nutzung für andere Versuche/ Fragestellungen, ggf. Weitergabe an Dritte, z.B. Kollaborationspartner, ggf. Weitergabe ins Ausland)
- Art und Weise der Vernichtung und Entsorgung von Proben

Kriterien des Probenmanagements (ISBER)

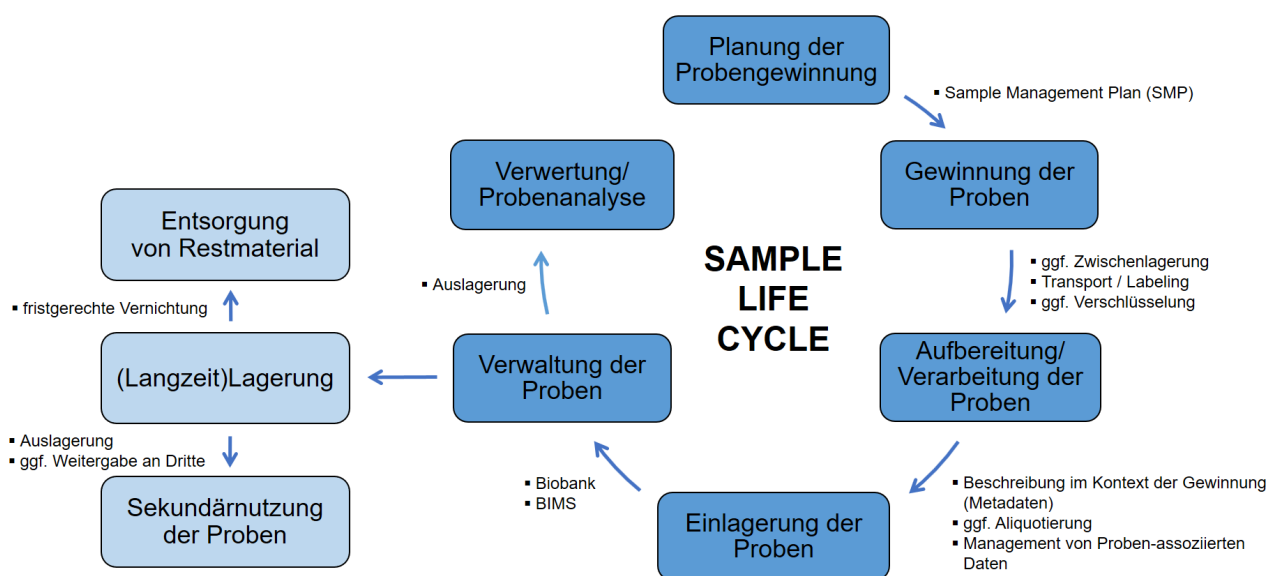
Viele Kriterien des Probenmanagements, also der Umgang mit und die Handhabung von biologischem Material sind abhängig von der Art der Proben und vom angedachten Verwendungszweck. Allgemeingültige Kriterien betreffen bspw.:

- [Gewinnung](#) der Proben
 - Sammlung, z.B. Urin, Kot, Sputum

- interventionsbasierte Entnahme, z.B. Abstrich von Haut oder Schleimhaut, Effusion von Blut oder Liquor, Biopsie (ggf. intra-operativ) von Gewebe
- **Labeling/ Etikettierung/ Beschriftung** (handschriftlich versus digital, z.B. mittels QR-Code), ggf. Zwischenlagerung
- **Datenschutz** (siehe auch Kapitel «Datenschutz & Datensicherheit», «Datenmanagement»)
 - Verschlüsselung/ Pseudonymisierung/ Codierung (ggf. Anonymisierung) von Proben und Schlüsselverwaltung
- **Transport** von Proben
 - Transport auf Trockeneis
 - Einsatz von Temperaturregulations-/ kontrollsystemen bei spezifischer Lagerungstemperatur unter oder über Raumtemperatur
 - Transportgefässe/ -behälter für Transport unter Lichtausschluss oder für wasserdichten Transport
 - siehe auch: <https://intranet.sp.usz.ch/sites/ArbeitundGesundheitServices/SitePages/USIC/Biosicherheit-Laborsicherheit/Probentransporte-Forschung-zwischen-USZ-Campus-und-WAGI-sowie-USZ-Standorten-und-UZH-Standorten.aspx>
- Verpackung und Versand (ggf. ins Ausland): International Air Transport Association (IATA)
- **Aufbereitung / Verarbeitung/ Processing** (z.B. Zentrifugation, zertifizierte Reagenzien für Rekonstitution, zertifizierte Gebrauchsmaterialien, kalibrierter Gerätetechnik, akkreditiertes Labor als Drittpartei)
 - z.B. Zentrifugation, ggf. Aliquotierung
 - z.B. Homogenisierung, Einbettung, Fixierung, Färbung, Schnitt von Gewebe-Proben
 - z.B. Isolierung von Biomolekülen wie Extraktion von Proteinen, genetischem Material, etc.
 - Beschreibung der Proben im Kontext der Gewinnung
 - Dokumentation von Einflussfaktoren auf die Probe während der prä-analytischen Phase (s.o.) (Datenpunkte der Swiss Biobanking Platform → Berechnung des SPREC-Code zur Vergleichbarkeit und Beurteilung der Proben-Qualität → Begründung für potentielle Verzerrungen/ Bias von Messresultaten)
 - Management der mit den Proben assoziierten (gesundheitsbezogenen) Personendaten (in validierten Datenmanagementsystemen (DMSs), projektspezifischen Shares von Instituts-Laufwerken oder direkt in der Probenverwaltungs-Software, s.u.)
- **Einlagerung und Aufbewahrung** der Proben
 - zugangsbeschränkt (kontrollierte, rollenbasierte Zugangsmöglichkeit (delegation log))
 - sachgerecht (Schutz vor unbefugter oder versehentlicher Zerstörung/ Vernichtung der Proben, Schutz vor unbefugter oder versehentlicher Offenlegung, Veränderung, Löschung und Kopie der probenassoziierten Personendaten)
 - geeignete Ressourcen/ Infrastruktur (geeignete Proben-Behältnisse, Kühl- und Tiefkühl-/ Ultratiefkühlgeräte, Probenbearbeitungs-Infrastruktur, wie Zentrifugen, Liquidhandler, etc., Biobank)
- **Verwaltung** der Proben
 - manuell versus validierte Probenverwaltungs-Software, z.B. Biobanking Information Management System (BIMS), Electronic Lab Notebook (ELN) (s.u.)
- **Verwertung/ Probenanalyse** (lokal versus zentral, akkreditiertes Labor als Drittpartei)
 - zertifizierte Tests, Gerätetechnik, Software-Programme/ Analyse-Tools
 - Generierung von Quelldaten/ source data und Dokumentation in Source Data Location List (SDLL)
- ggf. (Langzeit)Lagerung
 - Aufbewahrungsdauer gemäss PMP/ SMP
 - zugangsbeschränkt (s.o. Einlagerung und Aufbewahrung)
 - sachgerecht (s.o. Einlagerung und Aufbewahrung)
- **angedachte Nach-/ Sekundärnutzung/ Weiterverwendung**
 - z.B. Lagerung / Verwaltung für Forschungszwecke
 - Weiterverwendung der Proben in anderen Versuchen
 - ggf. Weitergabe an Dritte (ggf. ins Ausland) immer via Material Transfer Agreement (MTA)
- **Vernichtung** von Proben-Resten (fristgerecht gemäss PMP) und probenspezifische Entsorgung

Ähnlich einem GCP-konformen DMS zur Verwaltung und Bearbeitung von Studiendaten (siehe Kapitel «Datenmanagement») sollte auch für das Probenmanagement ein **validiertes Probenverwaltungssystem/ BIMS** (s.o.), wie z.B. das CentraXX am USZ, für die Dokumentation der Proben eingesetzt werden. So kann insbesondere den datenschutzrechtlichen Anforderungen (z.B. rollenbasierte Zugangskontrolle) und einer lückenlosen Dokumentation (z.B. automatische Rückverfolgbarkeit/ Audit Trail von Einlagerung / Auslagerung, etc.) Rechnung getragen werden. Zudem bietet ein solch in die IT-Landschaft eines Spitals integriertes System die Möglichkeit der Vermeidung manueller Dokumentation und dem damit verbundenen Aufwand und Fehlerpotential sowie die direkte Verknüpfung mit anderen Klinik-Systemen, z.B. Patientenstamm, Generalkonsent (GK), automatisierte Lagersysteme, etc.

Abb. 2: Proben-Lebenszyklus/ sample life cycle von der Planung eines Versuches mit Proben über Entnahme/ Gewinnung, Aufbereitung, Einlagerung, Verwertung/ Analyse, (Langzeit)Lagerung der Proben und / oder Sekundärnutzung bis hin zur Vernichtung/ Entsorgung der Proben



Hinweis:

Bei Fragen und Beratungsbedarf von USZ-Forschenden zum Probenmanagement sowie dem Aufbau von Biobanken am USZ kann das **«Resource Biobanking Service Center (RBSC)»** des USZ [BioResource Biobank für die Forschung am USZ](https://www.usz.ch/bioresource-biobank-fur-die-forschung-am-usz) via: rbsc@usz.ch kontaktiert werden.

Die **«Direktion Forschung & Lehre (DFL)»** des USZ bietet USZ-Forschenden zudem eine durchgehende Lösung für Probenverwaltung, effiziente und regulatorisch konforme Erfassung Proben-assoziierter Daten und ggf. Weiterverwendung von Proben / Daten (s.u.) an.

Spezifisch für das Forschungsprobenmanagement steht ein Probenentnahme-Verordnungsformular im Klinikinformationssystem KISIM, eine automatisierte Probenverarbeitung mit Dokumentation und Schnittstellen der Probenverwaltung zu robotisierten Lagerinfrastrukturen bei -80°C sowie SAP/KISIM/Generalkonsent (GK) zur Verfügung.

Bei Interesse zur Nutzung dieser Infrastruktur kann das RBSC [BioResource Biobank für die Forschung am USZ](https://www.usz.ch/bioresource-biobank-fur-die-forschung-am-usz) via: rbsc@usz.ch oder biobanking@usz.ch für weitere Informationen kontaktiert werden.

Probenmanagement in der Weiterverwendungsforschung (HFG Art. 3, 32-34; HFV Art. 24-26, 28-32, 34-39)

Bei der «Weiterverwendungsforschung» (siehe Kapitel «Forschung und Entwicklung», «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz», «Aufklärung & Einwilligung») handelt es sich um eine völlig interventionsfreie Forschung, d.h. es werden weder Prüfprodukte/ Investigational Products (IPs) oder andere Interventionen im Rahmen klinischer Versuche am/ mit Menschen untersucht, noch werden im Rahmen nicht-klinischer Versuche mit etablierten Methoden gesundheitsbezogene Daten erhoben oder biologisches Material/ Proben von Menschen entnommen.

Bei dieser Art Forschung stehen **Proben** (und gesundheitsbezogene Daten) im Fokus, welche **bereits existieren/ anderweitig gewonnen** wurden, aber für die Weiterverwendungsforschung gezielt beschafft und im Interesse der Verwertung/ Probenanalyse, der Qualität der daraus resultierenden Forschungsdaten sowie des Datenschutzes auch entsprechend gehandhabt werden müssen.

Als Proben kommen hierbei bereits gesammeltes/ entnommenes biologisches Material in Betracht, das:

- in der **Spitalroutine** (Diagnostik, Therapie) angefallen ist und / oder in Archiven der PatientInnen-Versorgung (z.B. Biobank Pathologie) lagert und verwaltet wird
oder
- aus der **Humanforschung** (klinischen Studien nach KlinV oder KlinV-Mep, nicht-klinische HFV2-Projekte) stammt

Diese Proben können verwendet werden für:

- **Forschungszwecke** (z.B. Einlagerung in einer Forschungsbiobank)
oder
- **konkrete Forschungsprojekte/** Beantwortung konkreter Forschungsfragen nach HFV Kapitel 3

Die verschiedenen Konstellationen der Weiterverwendungsforschung sowie der Bezug von Proben / Daten für Humanforschungsprojekte nach HFV3 hängt massgeblich von der Art der Proben / Daten (Proben werden in regulatorischer Hinsicht als genetische Daten betrachtet und gehandhabt (s.o.)) und der Art des Personenbezuges aus der Perspektive der Forschenden (anonym / anonymisiert versus unverschlüsselt versus verschlüsselt) ab (siehe Kapitel «Humanforschungsgesetzgebung in der Schweiz», «Aufklärung & Einwilligung»).

Hinweis:

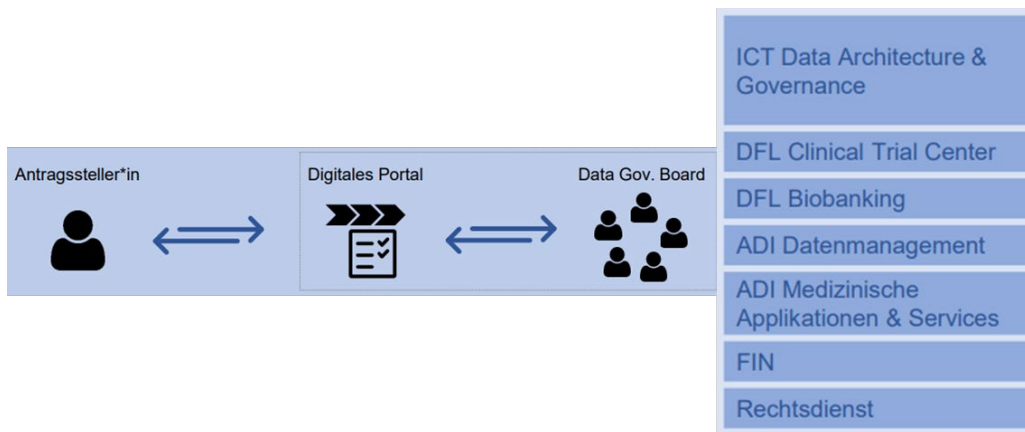
Zu Besonderheiten des Probenmanagements in der Weiterverwendungsforschung/ Forschung mit Daten und Proben/ biologischem Material → siehe Schulung «**HFV@USZ**» des Clinical Trials Center (CTC) Zürich (USZ-intern buchbar via USZ-LMS).

Weiterverwendungsforschung am USZ und Möglichkeiten der Beschaffung von Proben

Da die Institution, in der Proben gewonnen werden, ein Urheberrecht auf die Proben hat und als öffentliches Organ dafür verantwortlich ist, dass im Rahmen der Weiterverwendungsforschung mit diesen Proben die gesetzlich verankerten Anforderungen (z.B. Aufklärungs- / Informations- und Einwilligungspflicht, Auskunftsrecht, Datenschutz) erfüllt sind, unterliegt die Weiterverwendung von Proben (und Daten) am USZ einer «**Data Governance**» und muss beantragt werden.

Die Antragstellung wird vom «**Data Governance Board (DGB)**», welches sich aus Vertretern der Ärztlichen Direktion (ADI), der Direktion Forschung und Lehre/ Clinical Trials Center (DFL/ CTC), der Informationstechnologie (ICT), der Direktion Finanzen, dem Research Biobanking Service Center (RBSC), dem Rechtsdienst sowie dem USZ-Datenschutzbeauftragten zusammensetzt (siehe Abbildung 3), geprüft.

Abb. 3: Data Governance Board (DGB) - Zusammensetzung



Das Board:

- sammelt und bearbeitet die Anfragen zentral
- bewertet die ethischen und regulatorischen Aspekte
- stellt die Einhaltung der Humanforschungsgesetzgebung und der USZ-internen Weisungen sicher
- involviert ggf. weitere relevante prüfende Stellen
- erteilt im Rahmen der Bewilligung eines Antrags auch die Berechtigung zum Bezug der Proben bzw. Zugriff auf die Proben

Für die Prüfung des Antrags muss gemäss [Projektplan](#) (siehe Kapitel «Studiendokumente») klar sein:

- um welche Art von Proben es sich handelt
- ob und wie Projektteilnehmende über die Weiterverwendung der Proben aufgeklärt / informiert werden (ggf. nur Personen, die in USZ-Generalkonsent eingewilligt haben) (siehe Kapitel «Aufklärung & Einwilligung»)
- wie geeignete Proben (passend zur wissenschaftlichen Fragestellung) identifiziert werden können (Ein- und Ausschlusskriterien des Projektes, Parameterliste)
- ob und wie die Proben verschlüsselt (oder ggf. anonymisiert) werden und wie die Schlüsselverwaltung erfolgt
- wie der Zugriff auf bzw. der Bezug von Proben geregelt ist / autorisiert wird (z.B. via Resource Biobanking Service Center (RBSC))
- wie die Proben ausgelagert, transportiert und ggf. aufbereitet/ verarbeitet werden
- wie die Verwertung/ Probenanalyse erfolgt (mittels welcher Verfahren/ Tests bzgl. welcher Parameter untersucht wird, wie die Quelldaten erhoben und dokumentiert werden)
- wie probenassoziierte Daten als auch die im Rahmen der Probenanalyse kreierte Quelldaten gehandhabt werden, z.B. mittels validiertem EDV-System, wie REDCap, oder Eigenlösung
- wie das Auskunftsrecht der Versuchsteilnehmenden / Proben-Subjekte in Bezug auf die analysierten Proben sichergestellt wird (z.B. via Kennzeichnung der Personen mit Biobank-Flag im KISIM-Studientool)

Die Antragstellung erfolgt am USZ über das [Intranet](#) via dem Reiter «Services» und der Unterrubrik «Daten und Proben Weiternutzung» (= Single Point of Contact) [Data Governance – Weiternutzung von Daten und Proben \(usz.ch\)](#)

Dort (siehe Abb. 4) finden sich neben dem Portal für die Antragstellung weitere Informationen zu:

- Bedingungen für den Bezug / die Bereitstellung von Proben
- den Möglichkeiten der Beschaffung und den entsprechend umsetzenden Stellen (z.B. RBSC (s.o.))
- notwendigen Angaben und Dokumenten für die Antragstellung (inkl. Best Practice-Beispielen für einen DG-Antrag zu Forschungszwecken)
- Kontaktmöglichkeit zum DGB-Team (Email-Adresse, Teams-Sprechstunde)

Abb. 4: Screenshot Portal zur Anfrage / Antragstellung für Bezug von Proben für die Weiterverwendungsforschung am USZ (USZ-Intranet)

Data Governance – Weiternutzung von Daten und Proben

Daten und Proben nutzen

Die Verwendung von Daten – für Forschung oder betriebliche Zwecke – muss den rechtlichen und regulatorischen Grundsätzen entsprechen. Dafür können Sie einen (Weiter)nutzungsantrag an das Data Governance Board (DGB) stellen, einen sogenannten Data Governance und Daten-Request. Der Antrag beinhaltet – abhängig von der Wahl der umsetzenden Stelle – auch gleichzeitig eine Anfrage zur Datenbereitstellung oder -lieferung.

Direkt zum Antragsportal

DG Antrag stellen

So gehen Sie Schritt für Schritt vor

1. Umsetzende Stelle auswählen, Beratung finden

Die Wahl der umsetzenden Stelle bestimmt die weiteren Schritte und die unterschiedlichen Beratungsmöglichkeiten, die Ihnen zur Verfügung stehen:

- Wahl der umsetzenden Stelle
- Beratungsmöglichkeiten

3. Spezifizieren Sie Ihre Anfrage oder Ihre Lösung

Beachten Sie die [Hinweise zur Spezifikation](#) in Abhängigkeit von der Wahl Ihrer umsetzenden Stelle.

2. Einzureichende Dokumente und Informationen sammeln

Was Sie benötigen, ist abhängig von

- (Weiter)verwendungszweck der Daten
- Wahl der umsetzenden Stelle oder Ihres Lösungsweges
- technischen und organisatorischen Rahmenbedingungen

Erklärungen: [Benötigte Daten und Dokumente](#)

4. Stellen Sie den Antrag

Antragsformular: [Data Governance und Daten-Request](#)

5. Umsetzung

Nach Genehmigung Ihres Data Governance Antrages erhalten Sie Ihre Daten oder können die Lösung umsetzen. Bitte beachten Sie Besonderheiten in Abhängigkeit der [umsetzenden Stelle](#).

FAQs und Ausnahmen

Die Beschaffung und Nutzung von Proben aus USZ-internen Archiven der PatientInnen-Versorgung (z.B. Diagnostik-Labor) oder aus Forschungsbiobanken (z.B. USZ-Bioressource-Biobank) hat folgende Vorteile:

- die Verfügbarkeitsprüfung wird weiträumig über verschiedene interne Archive/ Biobanken vorgenommen
- die gesetzlich verankerte Aufklärungs- / Informations- / Einwilligungs- sowie Auskunftspflicht gegenüber den Versuchsteilnehmenden/ Proben-SpenderInnen wird sichergestellt, da nur Proben von Personen einbezogen, die in den USZ-Generalkonsent eingewilligt haben
- dem Datenschutz wird Rechnung getragen, da Proben (und assoziierte Daten) gesetzeskonform und technisch korrekt verschlüsselt werden und die Aufbewahrung des Schlüssels in korrekter Weise erfolgt
- der Probentransport und die Bereitstellung im Hinblick auf die Art der Probe sowie die Erhaltung der Proben-Integrität/ -Qualität

Vor Antragstellung auf Weiterverwendung von Proben kann im Rahmen der Projektplanung im Sinne einer Machbarkeitsabschätzung/ feasibility check eine Anfrage auf Verfügbarkeitsprüfung der für das Projekt benötigten Proben vorgenommen werden. Die Verfügbarkeitsprüfung wird i.d.R. von den entsprechend involvierten Stellen (s.o.) vorgenommen. Man kontaktiert dafür im Vorfeld entweder das DGB (s.o.) oder die entsprechende Stelle direkt.

Hinweis:

Bei konkreten Fragen zur Verfügbarkeit von Proben am USZ im Vorfeld zur Einreichung via Intranet-Portal sowie zum gezielten Aufbau von Forschungs-Biobanken kann das **«Resource Biobanking Service Center (RBSC)»** des USZ [BioResource Biobank für die Forschung am USZ](#) via rbsc@usz.ch kontaktiert werden.

Im Kontext der Humanforschung [werden weitere Belange/ Themen](#) von Seiten des DGB begutachtet:

- Aufbau von Forschungsregistern oder -biobanken
- Weitergabe von Daten / Proben für Forschung an Dritte (Forschungsprojekte, Register, Biobank)
- Publikation von Fallberichten (basierend auf USZ-internen Daten / Proben)
- Bereitstellung von Listen geeigneter PatientInnen zur Kontaktierung für eine potentielle Teilnahme an/ Rekrutierung in Studien nach KlinV oder Forschungsprojekten nach HFV2 (= [Patient-Finder](#))

Referenzen

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2011, Stand: 01.09.2023): *Bundesgesetz über die Forschung am Menschen - Humanforschungsgesetz (HFG)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/617/de>

Clinical Trials Center (CTC) Zürich (2020): *KISIM-Studentool*, Weisung,
<https://dmsusz.sp.usz.ch/Documents/DMSUSZ-1824642429-906.pdf>

International Society for biological and environmental repositories (ISBER) (2018): *Standard PREanalytical Code (SPREC) v3.0*,
https://cdn.ymaws.com/www.isber.org/resource/resmgr/isber_2019/pdf/standard_prealalytical_code .pdf

International Society for biological and environmental repositories (ISBER): *Standard PREanalytical Code (SPREC) v2.0*, <https://www.isber.org/page/SPREC>, letzter Abruf: Januar 2024

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über die Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche - Humanforschungsverordnung (HFV)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/642/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Ausnahme klinischer Versuche mit Medizinprodukten - Verordnung über klinische Versuche (KlinV)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/643/de>

Schweizerischer Bundesrat (2020, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/553/de>

Universitätsspital Zürich (USZ) - Clinical Trials Center (CTC) Zürich (2022): *Leitfaden zur Durchführung von Forschungsprojekten mit Erhebung von Daten und Entnahme von Proben (HFV2)*, Version 2.0,
[https://intranet.sp.usz.ch/sites/Services/DFL/CTC/Leitfaden%20zur%20Durchf%C3%BChrung%20von%20Forschungsprojekten%20mit%20Erhebung%20von%20Daten%20und%20Entnahme%20von%20Proben%20\(HFV2\).pdf](https://intranet.sp.usz.ch/sites/Services/DFL/CTC/Leitfaden%20zur%20Durchf%C3%BChrung%20von%20Forschungsprojekten%20mit%20Erhebung%20von%20Daten%20und%20Entnahme%20von%20Proben%20(HFV2).pdf)

Universitätsspital Zürich (USZ) - Clinical Trials Center (CTC) Zürich (2023): *Leitfaden zur Weiterverwendung biologischen Materials und gesundheitsbezogener Personendaten für die Forschung (HFV Kap 3)*, Version 3.0, <https://dmsusz.sp.usz.ch/Documents/DMSUSZ-1824642429-1438.pdf>

Universitätsspital Zürich (USZ) – Intranet: *Probentransporte Forschung zwischen USZ-Campus und WAGI sowie USZ-Standorten und UZH-Standorten*,
<https://intranet.sp.usz.ch/sites/ArbeitundGesundheitServices/SitePages/USIC/Biosicherheit-Laborsicherheit/Probentransporte-Forschung-zwischen-USZ-Campus-und-WAGI-sowie-USZ-Standorten-und-UZH-Standorten.aspx>, letzter Abruf: Januar 2024

Universitätsspital Zürich (USZ) - Intranet: *Data Governance – (Weiter)nutzung von Daten und Proben*,
<https://intranet.sp.usz.ch/sites/InformatikTelefonieServices/SitePages/Data-Governance/Weiterverwendung-von-Daten-und-Proben-%E2%80%93-Services-und-Prozesse.aspx?web=1>, letzter Abruf: Oktober 2024

Sicherheitsmanagement

Lernziele

Kursteilnehmende ...

- wissen, was ein unerwünschtes Ereignis/ Adverse Event ist und wie sich die Definitionen versuchsspezifisch unterscheiden.
- kennen die verschiedenen Dimensionen des Assessments/ der Bewertung von unerwünschten Ereignissen/ Adverse Events.
- beherrschen die Terminologie sicherheitsbezogener Begriffe und Konzepte.
- wissen wann und wie unerwünschte Ereignisse/ Adverse Events erhoben und dokumentiert werden und wissen um den Einfluss der Versuchsart und -kategorie auf das konkrete Vorgehen.

Unerwünschte Ereignisse/ Adverse Events (AEs) – Definitionen und Assessment

((EU) 2017/745 Art. 2; (EU) 2017/746 Art. 2; ICH-E6(R2) 1.1-1.2, 1.50, 1.60, ICH-E2A B.; ISO 14155:2020 3.1-3.2, 3.4, 3.45, 3.51; ISO 20916:2019 3.1-3.2, 3.43-3.44, 3.5, 3.52; KlinV Art. 39, 43, 57, 63; KlinV-Mep Art. 32; HFV Art. 21)

Um **sicherheitsrelevante Ereignisse oder Vorkommnisse** während der Durchführung von Humanforschungsversuchen erheben und später auch fristgerecht melden zu können (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen»), ist die Einführung verschiedener Begriffe sowie ein Kriterien-Raster zur Bewertung und Einordnung solcher Ereignisse / Vorkommnisse nötig. Dabei entspricht die Terminologie in Englisch international dem wissenschaftlichen Standard (siehe Tab.1).

Tab. 1: Zusammenschau relevanter Begriffe aus dem Safety-Bereich

Safety-Terminologie	
AE	Adverse Event
SAE	Serious Adverse Event
SADR	Serious Adverse Drug Reaction
SADE	Serious Adverse Device Effect
ADR	Adverse Drug Reaction
ADE	Adverse Device Effect
SADR	Serious Adverse Drug Reaction
SADE	Serious Adverse Device Effect
UADR	Unexpected Adverse Drug Reaction
UADE	Unexpected Adverse Device Effect
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
USADE	Unanticipated Serious Adverse Device Effect
SE	Serious Event

Unerwünschtes Ereignis/ Adverse Event (AE)

- Begriff stammt ursprünglich aus dem Bereich «klinische Arzneimittelstudien»
- Definition ist erweiter- und verallgemeinerbar auf andere Arten Humanforschungsversuche
- umfasst **jedes erwartete oder unerwartete unerwünschte, nachteilige medizinische Ereignis**, das bei einem Versuchsteilnehmenden auftritt (*bei Medizinprodukteprüfungen und In-vitro-Diagnostika (IvD)-Leistungsstudien auch bei Anwendern oder anderen in den Versuch involvierten Personen*)
- es **muss nicht in ursächlichem Zusammenhang** mit dem Prüfprodukt, Vergleichsprodukt oder dem/r (assoziierten) Verfahren/ Behandlung **stehen**
- Beispiele:

- Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit / Erbrechen
- Ausschlag, allergische Reaktion
- Grippale Symptome
- anormaler Laborbefund (z.B. Anämie aufgrund Tumorprogression)
- unbeabsichtigte oder beabsichtigte Überdosierung
- Symptome nach Absetzen des Prüfproduktes
- Verletzungen

Dimensionen des Assessments

Unerwünschte Ereignisse/ AEs werden anhand verschiedener Kriterien beurteilt und differenziert:

- Schweregrad/ **Seriousness** (Einteilung: schwerwiegend/ serious versus nicht-schwerwiegend/ not serious)
- Ursache/ Zusammenhang mit Prüfprodukt/ Intervention/ **Causality/ Relatedness** (Einteilung: related versus unrelated (2-stufig), bei Versuchen mit Medizinprodukten oder IvD 4-stufig, s.u.)
- Erwartung/ Bekanntheit/ **Expectedness** (Einteilung: erwartet/ expected versus unerwartet/ unexpected)
- Intensität/ **Intensity/ Severity** (Einteilung, z.B.: mild/ mild versus mässig/ moderate versus schwer/ severe)

Schweregrad/ Seriousness

Entsprechend dem Kriterium «**Schweregrad/ Seriousness**» unterscheidet man:

- nicht-schwerwiegendes/ not serious AE (= AE)
- schwerwiegende/ serious AE (= schwerwiegende unerwünschtes Ereignis/ Serious Adverse Event (SAE))

Dabei unterscheiden sich die Definitionen für ein SAE in Abhängigkeit von der Art des Forschungsversuches und des darin benutzten Prüfproduktes/ der getesteten Intervention nur geringfügig. 5 der gelisteten «**Serious-Kriterien**» stimmen weitgehend überein.

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/ Serious Adverse Event (SAE) in Versuchen nach KlinV Kapitel 2 (Arzneimittel-, Transplantatproduktstudien, etc.) und Kapitel 3 (Versuche der Transplantation):

- unerwünschtes Ereignis, welches:
 - lebensbedrohend ist
 - zum Tod führt
 - einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht (oder einen bestehenden Aufenthalt verlängert)
 - zu einer dauerhaften oder entscheidenden Behinderung führt
 - eine kongenitale Anomalie/ Geburtsdefekt bewirkt
 - ein anderes, nach medizinischer Einschätzung klinisch relevantes Ereignis ist

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / Serious Adverse Event (SAE) in Versuchen nach KlinV Kapitel 4 (Übrige klinische Versuche):

- unerwünschtes Ereignis, welches:
 - lebensbedrohend ist
 - zum Tod führt
 - eine stationäre Behandlung (oder deren Verlängerung) bedarf
 - zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität führt
 - eine angeborene Anomalie/ Geburtsdefekt zur Folge hat

Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / Serious Adverse Event (SAE) in Medizinprodukteprüfungen oder IvD-Leistungstudien nach KlinV-Mep:

- unerwünschtes Ereignis, welches:
 - lebensbedrohend ist

- zum Tod führt
 - eine stationäre Behandlung (oder deren Verlängerung) bedarf
 - zu einer dauerhaften Beeinträchtigung/ einem bleibenden Körperschaden (inkl. einer chronischen Erkrankung) führt
 - eine Gefährdung / den Tod eines Fötus` oder eine kongenitale Anomalie/ einen Geburtsdefekt nach sich zieht
 - eine medizinische / chirurgische Intervention zur Verhinderung eines lebensbedrohlichen Zustands / einer dauerhaften Beeinträchtigung nötig macht
- bei IvD-Leistungsstudien gelten diese Serious-Kriterien auch, wenn sie sich in Folge einer aus dem IvD-Test-Ergebnis abgeleiteten Entscheidung zum Patientenmanagement (z.B. Weiterbehandlung) ergeben

In nicht-klinischen Versuchen nach Humanforschungsverordnung (HFV) Kapitel 2 (HFV2), also Forschungsprojekten, die mit der Erhebung gesundheitsbezogener Personendaten oder der Entnahme biologischen Materials verbunden sind, spricht man nicht von einem SAE, sondern von einem **Schwerwiegenden Ereignis/ Serious Event (SE)**. Hier **besteht** im Vergleich zu einem SAE jeweils auch ein **Kausalbezug** zu den in diesen Projekten zum Einsatz kommenden Eingriffen / Massnahmen.

Schwerwiegendes Ereignis/ Serious Event (SE) in nicht-klinischen Versuchen nach HFV Kapitel 2:

- unerwünschtes Ereignis, bei dem nicht ausgeschlossen werden kann, dass es auf die Entnahme biologischen Materials / die Erhebung gesundheitsbezogener Personendaten zurückzuführen ist, und welches:
- lebensbedrohend ist
 - zum Tode führt
 - eine stationäre Behandlung (oder deren Verlängerung) erforderlich macht
 - zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung oder Invalidität führt

Für die **Bewertung des Schweregrades/ Seriousness** ist jeweils die **Prüfperson/** der **Principal Investigator (PI)** / **die Projektleitung** verantwortlich. Der Sponsor hat auf diese Einteilung und Festlegung keinen Einfluss.

Ursache/ Zusammenhang mit Prüfprodukt/ Intervention/ Causality/ Relatedness

Entsprechend dem Kriterium **«Ursache/ Zusammenhang mit Prüfprodukt/ Intervention/ Causality/ Relatedness»** unterscheidet man bei Versuchen nach **KlinV** (mit Arzneimitteln, Transplantatprodukten, etc., Übrige klinische Versuche, Versuche der Transplantation) **2-stufig** (siehe Tab. 2):

- SAE ohne Bezug/ unrelated (= SAE); AE ohne Bezug/ unrelated (= AE)
- SAE mit Bezug/ related (= schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung/ Serious Adverse Drug Reaction (SADR)); AE mit Bezug/ related (= unerwünschte Arzneimittelwirkung/ Adverse Drug Reaction (ADR))

Hier ist also aufzuzeigen, ob ein AE oder SAE in einem plausiblen zeitlichen Zusammenhang mit der Administration bzw. Anwendung des Arzneimittels / der zu testenden Intervention steht oder nicht bzw. ob es anderweitig, z.B. durch eine bekannte Erkrankung, einen Unfall, erklärt werden kann. Ein Bezug bedeutet demnach, ein Zusammenhang ist entweder **offensichtlich / nachweisbar** oder durchaus **möglich**.

Entsprechend dem Kriterium **«Ursache/ Zusammenhang mit Prüfprodukt/ Intervention/ Causality/ Relatedness»** unterscheidet man bei Versuchen nach **KlinV-Mep** (mit Medizinprodukten oder IvD) **4-stufig** (siehe Tab. 2):

- SAE ohne Bezug/ unrelated (= SAE); AE ohne Bezug/ unrelated (= AE)
- SAE mit möglichem Bezug/ possibly related / unlikely related (= schwerwiegender unerwünschter Produkt-Effekt/ Serious Adverse Device Effect (SADE)); AE mit möglichem Bezug/ possibly related / unlikely related (= unerwünschter Produkt-Effekt/ Adverse Device Effect (ADE))
- SAE mit wahrscheinlichem Bezug/ probably related (= SADE); AE mit wahrscheinlichem Bezug/ probably related (= ADE)
- SAE mit Bezug/ related (= SADE); AE mit Bezug/ related (= ADE)

Hier ist also aufzuzeigen, ob das AE oder SAE ohne Zweifel mit dem Medizinprodukt oder der entsprechenden Anwendungsprozedur zeitlich assoziiert ist oder nicht. Etwas komplizierter ist die Festlegung für eine der dazwischenliegenden Stufen, bei der abgewogen werden muss, ob ein Zusammenhang zwischen dem Ereignis und dem Medizinprodukt / der Anwendungsprozedur möglich scheint, weil sie nicht mit anderen Ursachen/ Auslösern begründet werden kann. Oder ob trotz einer ausgesprochen schwach angezeigten Assoziation, ein Bezug zum Prüfprodukt/ der Anwendungsprozedur nicht völlig ausgeschlossen werden kann.

Die **Ursache/ der Bezug zum Prüfprodukt / der Intervention/ Causality/ Relatedness** ist jeweils von der **Prüfperson/ dem PI** und dem **Sponsor zu bewerten**. Dennoch kann im Hinblick auf Ursache/ Zusammenhang mit dem Prüfprodukt/ der Intervention ein seitens der Prüfperson klar als «related» eingestuftes Ereignis/ Event vom Sponsor nicht degradiert/ heruntergestuft werden.

Tab. 2: Zusammenschau der verschiedenen möglichen Stufen eines Bezugs zwischen unerwünschtem Ereignis und Prüfprodukt / Intervention / Anwendungsprozedur

	Arzneimittel, etc.	Medizinprodukte, IvD
related	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ereignis steht in plausiblen zeitlichen Zusammenhang mit der Administration des Arzneimittels ➤ Ereignis kann nicht anderweitig (z.B. durch bekannte Erkrankung oder andere Umstände) erklärt werden 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ereignis ist <u>ohne Zweifel</u> zeitlich assoziiert mit dem Medizinprodukt selbst oder seiner Anwendungsprozedur ➤ Ereignis ist <u>bekannt</u> für die Produktkategorie und andere Ursachen können ausgeschlossen werden
probably related		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Zusammenhang zwischen Ereignis und Medizinprodukt <u>scheint</u> relevant und / oder kann nicht mit anderen Ursachen begründet werden
possibly related (inkl. unlikely related)		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Zusammenhang zwischen Ereignis und Medizinprodukt ist schwach, aber <u>kann nicht völlig ausgeschlossen</u> werden
unrelated	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ereignis steht <u>nicht</u> in plausiblen zeitlichen Zusammenhang mit der Administration des Arzneimittels ➤ Ereignis kann anderweitig (bekannte Erkrankung oder andere Umstände) erklärt werden 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ereignis ist <u>definitiv nicht</u> mit Medizinprodukt / Anwendungsprozedur assoziiert

Bekanntheit/ Expectedness

Gemäss dem Kriterium «**Bekanntheit/ Expectedness**» unterscheidet man bei Versuchen nach **KlinV** (mit Arzneimitteln, Transplantatprodukten, etc., Übrige klinische Versuche, Versuche der Transplantation):

- erwartete/ expected SADR (= SAE bzw. SADR); erwartete/ expected ADR (= AE bzw. ADR)
- vermutete unerwartete/ unexpected SADR (= vermutete unerwartete schwerwiegende Arzneimittelwirkung/ Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)); vermutete unerwartete/ unexpected ADR (= vermutete unerwartete Arzneimittelwirkung/ Unexpected Adverse Drug Reaction (UADR))

Gemäss dem Kriterium «**Bekanntheit/ Expectedness**» unterscheidet man bei Versuchen nach **KlinV-Mep** (mit Medizinprodukten oder IvD):

- vorhergesehener/ anticipated SADE (= SAE bzw. SADE); vorhergesehener/ anticipated ADE (= AE bzw. ADE)

- unvorhergesehener/ unanticipated SADE (= unvorhergesehener schwerwiegender unerwünschter Produkt-Effekt/ Unanticipated Serious Adverse Device Effect (USADE)); unvorhergesehener/ unanticipated ADE (= unvorhergesehener schwerwiegender unerwünschter Produkt-Effekt/ Unanticipated Adverse Device Effect (UADE))

Es muss also entschieden werden, ob die Symptome (Art und Schweregrad) einer SADR oder eines SADE möglicherweise schon bekannt/ beschrieben sind und demzufolge erwartet werden konnten oder nicht. Als **Grundlage** für die Einteilung «bekannt/ expected / vorhersehbar/ anticipated» versus «unbekannt/ unexpected / unvorhergesehen/ unanticipated» dienen die **Referenzdokumente zum Prüfprodukt**:

- Fachinformation oder Summary of Product Characteristics (SPC) bei zugelassenen Arzneimitteln
- Investigator's Brochure (IB) bei nicht-zugelassenen Arzneimitteln
- Gebrauchsanweisung/ Instruction Manual bei konformitätsbewerteten/ CE-zertifizierten Medizinprodukten oder IvD
- Risikoanalyse-Report / Technische Dokumentation bei nicht-konformitätsbewerteten/ nicht-zertifizierten Medizinprodukten oder IvD

Für die Einteilung als SUSAR oder USADE müssen also die Kriterien «serious», «related» und «unexpected/ unanticipated» kumulativ erfüllt sein.

Die **Bekanntheit/ Expectedness** wird in letzter Instanz **vom Sponsor bewertet** und entschieden.

UADRs und UADEs sowie SUSARs und USADEs sind für die Entwickler neuer Heilmittel besonders interessant, da sie ein möglicher Signalgeber für seltene, bis dato noch nicht beobachtete und dokumentierte oder auch Spezies-spezifische Nebenwirkungen eines Prüfprodukts / einer Intervention sein können. SUSARs und USADEs sind aufgrund des Schweregrades aber besonders heikel. In diesem Fall kann bei einer doppelt-verblindeten randomisiert-kontrollierten Studie eine Notfall-Entblindung anberaumt werden.

Intensität/ Intensity

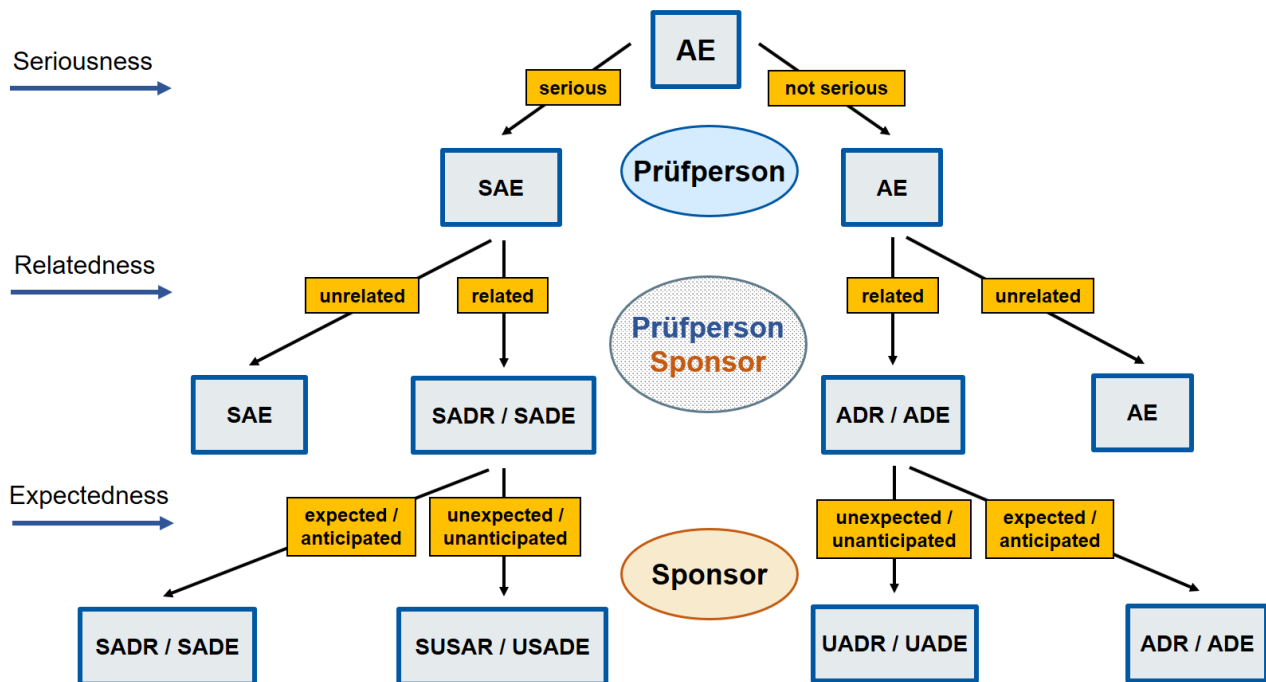
Beim Kriterium «**Intensität/ Intensity**» unterscheidet man (z.B. gemäss der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)):

- leichte unerwünschte Ereignisse/ mild events
- mässige unerwünschte Ereignisse/ moderate events
- schwere unerwünschte Ereignisse/ severe events (≠ serious)

Es muss hierbei also entschieden werden, ob ein Ereignis vom Versuchsteilnehmenden leicht zu ertragen ist, Unannehmlichkeiten bei den Alltagsaktivitäten bereitet oder gar erhebliche Einschränkungen bei den üblichen Aktivitäten mit sich bringt.

CAVE: Der Intensitätsgrad «severe» ist nicht mit dem Schweregrad «serious» zu verwechseln. Ein gebrochener Arm kann erhebliche Einschränkungen für eine Person bedeuten, aber muss nicht mit einem Serious-Kriterium (z.B. Hospitalisierung, Lebensbedrohung, etc., s.o.) einhergehen.

Abb. 1: Hierarchische Einteilung von AEs in Abhängigkeit der Kriterien Schweregrad/ Seriousness, Ursache/ Zusammenhang/ Causality/ Relatedness und Erwartung/ Bekanntheit/ Expectedness durch Prüfperson/ PI und / oder Sponsor.



Erhebung und Dokumentation von sicherheitsrelevanten Ereignissen /

Vorkommnissen (Transplantationsgesetz Art. 34-35; KlinV Art. 39, 41, 43, 57-57a, 63; KlinV-Mep Art. 32; HFV Art. 21)

Erhebung von Ereignissen / Vorkommnissen

Das Prozedere der Erhebung und des Assessments von AEs ist wichtiger Bestandteil des Studienprotokolls. Ggf. werden darin vorab auch bestimmte Ereignisse, die nicht als AE deklariert / von der Meldepflicht ausgeschlossen werden sollen, z.B. erwartbare Reaktionen in Folge begleitender Bestrahlungen in Onkologie-Studien oder allgemein nicht-sicherheitskritische AEs, benannt. Ansonsten werden bei jeder Visite die Versuchsteilnehmenden nach Vorkommnissen, wie Unfällen, Verletzungen, Beschwerden oder vermuteten Nebenwirkungen befragt. Ggf. prüft man auch die Eintragungen in geführten Patiententagebüchern oder Wearables.

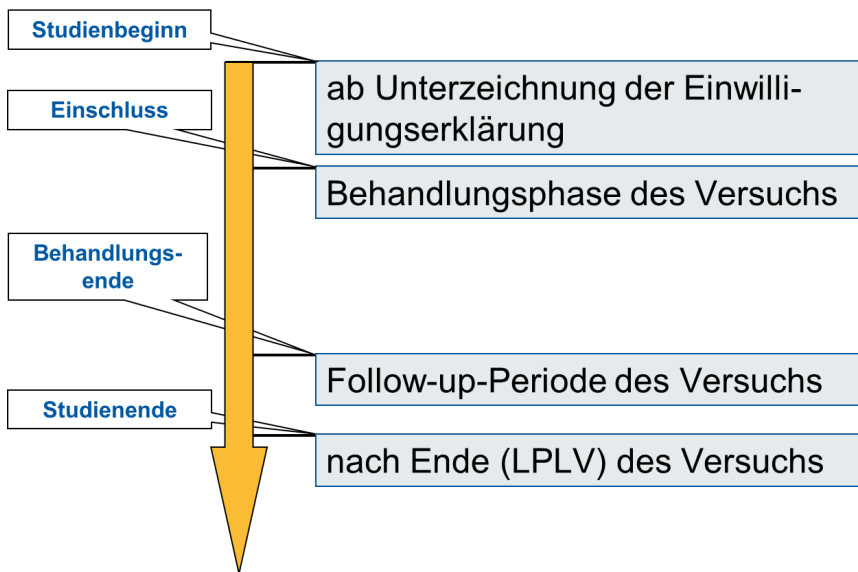
Dabei werden - ungeachtet der AE-Definition (s.o.) - Ereignisse gemäss internationalem Standard (best practice) nicht erst ab Administration/ Anwendung eines Prüfproduktes, sondern bereits **ab dem Zeitpunkt des Einschlusses der Versuchsteilnehmenden in einen Versuch**, also dem Moment ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung, erhoben. Dies ist wichtig, um im Falle des Auftretens von AEs nach Einnahme/ Anwendung des Prüfproduktes die Einschätzung eines potentiellen Bezugs / Zusammenhangs mit dem Prüfprodukt/ einer Intervention zu erleichtern.

AEs werden zudem **bis über die Behandlungsphase des Versuchs hinaus** auch **durch die Follow up-Periode hinweg** erhoben. Aufgetretene AEs, die einen Bezug/ Zusammenhang zum Prüfprodukt/ der Intervention aufzeigten, werden auch über das Versuchsende hinaus weiterverfolgt und evaluiert.

In klinischen Versuchen mit Arzneimitteln (und Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs)) sowie klinischen Versuchen der Transplantation bestehen zumindest für in der Schweiz aufgetretene SAEs /

SUSARs **auch noch nach Abschluss des klinischen Versuchs** (nach Last Patient Last Visit (LPLV)) **Meldepflichten** seitens Prüfperson/ PI und Sponsor. Schliesslich können Serious-Kriterien, wie eine dauerhafte Behinderung oder eine kongenitale Anomalie, naturgemäss auch erst deutlich später als zur Zeit der aktiven Teilnahme an einem klinischen Versuch auftreten. Daher kann das Assessment und Management von AEs, die ehemalige Versuchsteilnehmende an den PI/ das Prüfteam kommunizieren (selbst-rapportiert), u.U. auch über das offizielle Ende einer Studie hinaus nötig werden (siehe Abb. 2, Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen»).

Abb. 2: Zeitraum der Erhebung, Beurteilung und Dokumentation von AEs



Dokumentation von Ereignissen/ Vorkommnissen

Die Dokumentation von AEs im Anschluss an ihre Erhebung dient als Voraussetzung einer gesetzeskonformen Melde-/ und Berichterstattungs-Praxis. Ob Ereignisse dokumentiert werden müssen und in welcher Weise, muss vorgängig immer im Prüfplan/ Protokoll festgelegt werden und ist abhängig von der Art des Humanforschungsversuchs und der Risikokategorie des Versuchs.

Eine «**standardisierte Dokumentation**» von AEs **am Prüfzentrum**, d.h. eine **Eintragung in der Krankenakte mit Übertrag ins Case Report Form (CRF)** durch die Prüfperson/ den PI / die Projektleitung erfolgt für:

- alle SAEs (related SAEs bei Übrigen klinischen Versuchen) / SEs (inkl. SUSARs)
- AEs in klinischen Versuchen der Kategorie C (nicht-sicherheitskritische AEs können vom Sponsor inkl. Begründung von der Dokumentationspflicht ausgenommen werden; müssen im Prüfplan/ Protokoll aufgeführt werden)
- AEs in klinischen Versuchen der Kategorie B (falls vom Sponsor im Prüfplan/ Protokoll so vorgesehen oder von einer Behörde gefordert)
- AEs in klinischen Versuchen mit Medizinprodukten und IvDs der Kategorie A, falls im Prüfplan so vorgesehen
- alle Produktmängel für alle Risikokategorien an Medizinprodukte- und IvD-Versuchen
- alle Updates / neuen Erkenntnisse zu bereits gemeldeten / dokumentierten Ereignissen

Eine **Dokumentation** der von der Prüfperson/ dem PI / der Projektleitung erhobenen Ereignisse muss auch **auf der Seite des Sponsors** fortlaufend erfolgen. Der Sponsor führt dabei eine **Liste** über die ihm gemeldeten Ereignisse, die jeweils im Trial Master File (TMF) (siehe Kapitel «Studiendokumentation») abgelegt wird und als Basis für den jährlichen Sicherheitsbericht/ Annual Safety Report (ASR) (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen») an Ethikkommission und ggf. Behörden dient. Darin aufzuführen sind:

- alle meldepflichtigen Ereignisse (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen»)

- alle SAEs (related SAEs bei Übrigen klinischen Versuchen) / SEs
- AEs in klinischen Versuchen der Kategorie C (nicht-kritische AEs können vom Sponsor inkl. Begründung von der Dokumentationspflicht ausgenommen werden; müssen im Prüfplan/ Protokoll aufgeführt werden)
- AEs in klinischen Versuchen der Kategorie B (falls so im Prüfplan vorgesehen oder von den Behörden gefordert)
- AEs in klinischen Versuchen mit Medizinprodukten und IvDs der Kategorie A, falls im Prüfplan so vorgesehen
- alle Produktmängel für alle Risikokategorien an Medizinprodukte- und IvD-Versuchen
- alle Updates / neuen Erkenntnisse zu bereits gemeldeten / dokumentierten Ereignissen

Keine Dokumentationspflicht besteht für:

- AEs in klinischen Versuchen der Kategorie A (Ausnahme: bei Medizinprodukteprüfungen und IvD-Leistungstudien, die im Prüfplan/ Studienprotokoll definiert sind, s.o.)
- AEs in nicht-klinischen Versuchen nach HFV

Referenzen

Europäisches Parlament und Rat (2017): *Europäische Verordnung für Medizinprodukte (EU) 2017/745/ EU-MDR*, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>

Europäisches Parlament und Rat (2017): *Europäische Verordnung für In-vitro-Diagnostika (EU) 2017/746/ EU-IVDR*, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0746>

International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (1994): *Clinical safety data management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A*, https://database.ich.org/sites/default/files/E2A_Guideline.pdf

International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2016): *Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2)*, https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 212 (2019): *ISO 20916:2019 - In vitro diagnostic medical devices - Clinical performance studies using specimens from human subjects - Good study practice*, <https://www.iso.org/standard/69455.html>

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 194 (2020): *ISO 14155:2020 - Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice*, <https://www.iso.org/standard/71690.html>

National Institute of Health (NIH) – *National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm, letzter Abruf: Januar 2024

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über die Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche - Humanforschungsverordnung (HFV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/642/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Ausnahme klinischer Versuche mit Medizinprodukten - Verordnung über klinische Versuche (KlinV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/643/de>

Schweizerischer Bundesrat (2020, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/553/de>

Studiendokumentation

Lernziele

Kursteilnehmende ...

- wissen, was «Studiendokumentation» bedeutet und welche Aktivitäten sie umfasst.
- kennen die Prinzipien einer guten Dokumentationspraxis, wie z.B. das korrekte Vorgehen beim Anbringen von Änderungen / Korrekturen von Studiendaten oder Inhalten in Studiendokumenten.
- wissen, was ein «Investigator Site File (ISF)» und ein «Trial Master File (TMF)» ist, wie diese Ordner geführt/ verwaltet werden und was sie beinhalten.
- kennen den Begriff «essentielle Dokumente» und wissen, welche Studiendokumente dazu gehören.

Dokumentation in Humanforschungsversuchen

Ein Grundsatz aller GxP-regulierten Bereiche und somit auch der GCP-regulierten Durchführung klinischer Studien lautet: **«Was nicht schriftlich dokumentiert wurde, hat nicht stattgefunden!»**. Dokumentieren bedeutet dabei, Informationen, Bewertungen/ Entscheidungen, Prozesse/ Vorgehensweisen, etc., **schriftlich festzuhalten** und darüber nachvollziehbar und nachweisbar zu machen.

Deshalb kommen im Rahmen von Humanforschungsversuchen unzählige studienbezogene Dokumente zur Anwendung. Das Spektrum reicht dabei von Verträgen/ Vereinbarungen, Standard Operating Procedures (SOPs), Quelldokumenten/ source documents, Aufzeichnungen, Check-Listen und Work sheets/ Logs über die klassischen Studiendokumente, wie z.B. ausgefüllte Einwilligungserklärungen, bis hin zu den mit Studiendaten befüllten Prüfbögen/ Case Report Forms (CRFs).

Das Thema «Studiendokumentation» umfasst 2 verschiedene Aspekte; auf der einen Seite die Art und Weise der Generierung und Unterhaltung von Dokumenten, also die **Dokumentationspraxis**, und dabei v.a. das Vorgehen bei Ergänzungen und Änderungen/ Korrekturen von Dokument-Inhalten; auf der anderen Seite die **Organisation und Lagerung** der Dokumente.

Da es eine direkte Korrelation zwischen der Qualität der Studiendokumentation und der Integrität der Forschungsdaten gibt, orientieren sich beide Aspekte äquivalent zum Datenmanagement, ebenfalls an den Kriterien des **«ALCOA ++-Prinzips»** (siehe Kapitel «Datenmanagement»). Ungeachtet, ob in Papier- oder elektronischer Form, müssen auch studienbezogene Dokumente über den gesamten Dokument-Lebenszyklus hinweg «lesbar/ legible», «original» (den originalen Aufzeichnungen/ Einträgen entsprechen), «korrekt» und «fehlerfrei/ accurate», «vollständig/ complete», «haltbar/ enduring», jederzeit «verfügbar/ available», usw., sein, um ihren Zweck erfüllen zu können und einen Humanforschungsversuch lückenlos rekonstituieren zu können.

Dokumentationspraxis (ICH-E6(R2) 1.22-1.23, 1.9, 8.1-8.4; ISO 14155:2020 3.4, 7.5, 8.2, Anhang E; ISO 20916:2019 5.5.2, 8.1, Anhang E; Hurd, 2010; WHO, 2016; MHRA, 2018)

Die Art und Weise der Generierung und Unterhaltung von studienbezogenen Dokumenten folgt massgeblich den Standards der **GCP-Richtlinien** sowie der **«Good Documentation Practice (GDoP)»**-/ **«current Good Manufacturing Practices (cGMP)»**. Auf einen Punkt zusammengebracht besagen diese Standards, dass ein Dokument immer aufzeigen muss, von WEM es WANN und WARUM erstellt wurde und im Falle von Ergänzungen oder Änderungen/ Korrekturen am Dokument-Inhalt, WER, WAS, WARUM und WANN hinzugefügt oder geändert/ korrigiert hat.

Im Hinblick auf die Generierung von Dokumenten (siehe Abb. 3) bedeutet das konkret:

- Erstellung zeitnah zu dem Prozess oder Ereignis, auf das sich das Dokument bezieht (Gleichzeitigkeit/ contemporaneousness)

- Erstellung i.d.R. elektronisch und nicht handgeschrieben (ggf. inkl. angedachte handgeschriebene Einträge) → Inhalte müssen durch Maschine oder Mensch lesbar sein (Lesbarkeit/ legibility)
- Prüfung auf Richtigkeit (Akkuatesse/ accuracy)
- Dokument immer mit Seitenzahl (X von XX)
- Dokument immer mit Versionsnummer
- Dokument immer datiert (DD.MM.YYYY) → nie rück- oder vordatiert
- Dokument muss geprüft, bewilligt/ freigegeben, datiert und von der autorisierten Person (z.B. dem Autor) unterschrieben werden (Zuordenbarkeit/ attributability)
- Referenzdokumente können einem Dokument als Attachment/ Anlage zugefügt werden (Anlagen sollten mindestens einmal auf das entsprechende Bezugsdokument verweisen)

Falls es sich um ein Dokument handelt, in dem nachträglich Einträge vorgesehen sind, gilt:

- ausreichend Platz für elektronische oder handgeschriebene Einträge einräumen
- handgeschriebene Einträge nur mit dokumentenechter Tinte (kein Blei- / Buntstifte, nicht wasserlöslich) (Lesbarkeit/ legibility, Haltbarkeit/ enduringness)
- Felder für Einträge dürfen nicht frei bleiben (falls sie nicht gebraucht werden, dann müssen sie gestrichen oder mit einem Vermerk, z.B. n.a. for not applicable, versehen werden) (Vollständigkeit/ completeness)
- keine Nutzung von Anführungszeichen und Fortsetzungszeilen
- kein Unterschriften-Stempel anstelle handgeschriebener oder elektronischer Unterschrift/ E-Signature (Originalität/ originality)

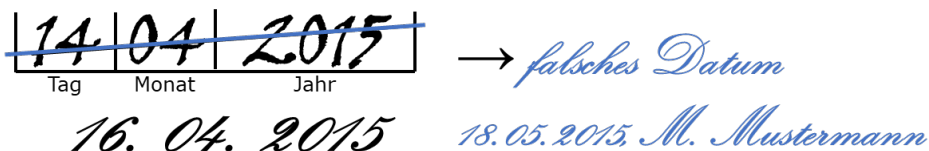
In Bezug auf die Unterhaltung von Dokumenten gilt:

- regelmässiges Review und ggf. Aktualisierung der Inhalte, ggf. des Formats
- regelmässiger Backup von elektronischen Dokumenten
- Aufbewahrung/ Lagerung in einer Weise, dass jederzeit Zugang (Verfügbarkeit/ availability) gegeben ist, ggf. Dokumentenmanagement-/ Workflow-System (s.u., siehe Abb. 3)

In Bezug auf Änderungen/ Korrekturen von Dokument-Inhalten gilt:

- keine Entnahme/ Entfernung von Seiten aus dem Dokument
- keine Nutzung von Tipp-Ex zum Überdecken von Schreibfehlern oder ursprünglichen Einträgen
- handgeschriebene Änderungen/ Korrekturen (siehe Abb. 1):
 - Schreib-/ Tippfehler / fehlerhafte Einträge werden durchgestrichen und in korrekter Weise neu daneben geschrieben (Originalität/ originality)
 - Änderungen/ Korrekturen werden kurz begründet, datiert und mit Namenskürzel/ Initialen des/r UrheberIn unterzeichnet (Zuordenbarkeit/ attributability)
 - Nutzung dokumentenechter Stifte → bestenfalls in andere Farbe als der ursprüngliche Eintrag (Originalität/ originality)

Abb. 1: Beispielhaftes Vorgehen bei handgeschriebenen Änderungen/ Korrekturen in Dokumenten



- Änderungen/ Korrekturen in elektronischen Dokumenten nur vom Besitzer (z.B. Autor) des Dokumentes erlaubt
 - i.d.R. werden Fehler / fehlerhafte Einträge gelöscht, neu geschrieben und es wird eine neue Version des Dokumentes inkl. Änderungshistorie (Rückverfolgbarkeit/ traceability) kreiert → verhindert die Nutzung veralteter Dokumente
 - ggf. mit elektronischer Unterschrift/ E-Signature unterzeichnet (Zuordenbarkeit/ attributability)

- bei validierten GCP-konformen Datenmanagement-Systemen (DMS) wird von allen Aktivitäten am System (Logins, Eingaben, Änderungen/ Korrekturen im eCRF) automatisch eine Prüfspur/ Audit Trail (= detailliertes Änderungsprotokoll inkl. Art, Zeitpunkt, ggf. Grund und UrheberIn der Einträge oder Änderungen/ Korrekturen) generiert (Zuordenbarkeit/ attributability, Rückverfolgbarkeit/ traceability) (siehe Abb. 2)
 - aus jedem Formular des Systems jederzeit aufrufbar → erlaubt lückenlose Rückverfolgbarkeit aller Dokumentationsaktivitäten (siehe Kapitel «Datenmanagement» und «Monitoring»)

Abb. 2: Automatisch generiertes Änderungsprotokoll/ Audit Trail (Beispiel) in validiertem DMS

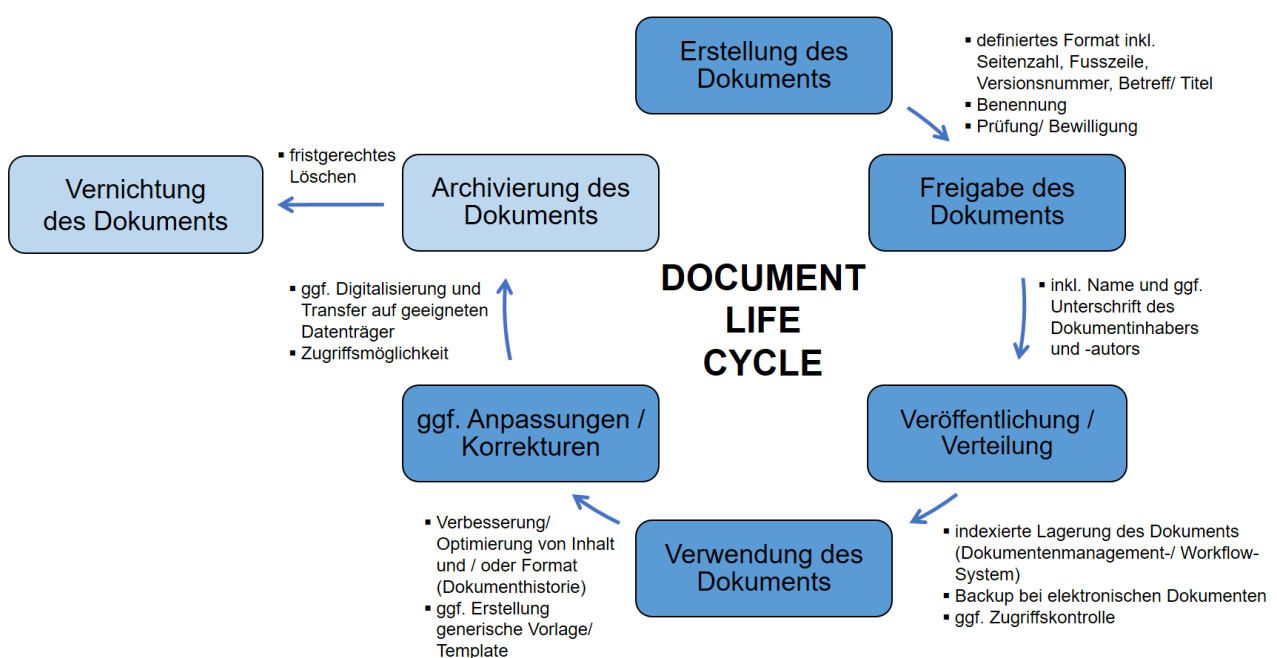
Patient	Gewicht [kg]	Wer ?	Wann ?	Was ?	Warum ?
P001	15	MA 1	01.01.2015	Eingeben	
P001		MA 1	03.01.2015	Löschen	Falscher Patient
P001	47	MA 2	05.01.2015	Eingeben	
P001	50	MA 2	07.01.2015	Ändern	Vertippt
P001	50	MA 4	08.01.2015	Bestätigen	
P001	50	MA 4	08.01.2015	Sperren	Für Auswertung



Im Hinblick auf die Erstellung einer Kopie eines Dokumentes oder wenn ein Papier-Dokument eingescannt und elektronisch abgelegt werden soll, gilt:

- Bedingungen einer «**zertifizierten Kopie**» müssen erfüllt sein (Originalität/ originality)
 - Person, die die Kopie erstellt, muss einen Abgleich mit dem Original vornehmen
 - Kopie muss klar und lesbar sein
 - keine Transkriptionen
 - Person, die die Kopie erstellt und abgeglichen hat, datiert und bestätigt mit Unterschrift, dass die Kopie dem Original entspricht
- Originale von zertifizierten Kopien können mit Hilfe eines Schredders/ Aktenvernichters verworfen werden

Abb. 3: Dokument-Lebenszyklus von der Erstellung/ Generierung eines Dokuments über Gebrauch/ Verwendung bis hin zur Archivierung und fristgerechten Vernichtung



Organisation von studienbezogenen Dokumenten – Studienordner (EMA TMF guideline 4.1.2; ICH-E6 1.23, 8.1-8.4, 5.5.3; ISO 14155:2020 Anhang E; ISO 20916:2019 5.5.2, 8.1)

Die Organisation von studienbezogenen Dokumenten umfasst eine geeignete Sammlung, Ordnung, Ablage und Zugriffsmöglichkeit im Interesse der Übersicht/ oversight, Transparenz und Nachvollziehbarkeit von Humanforschungsversuchen.

Studienbezogene Dokumente werden i.d.R. in Studien-/ Projektordnern elektronischen oder Papier-basierten Formates abgelegt. Darin werden alle «essentiellen Dokumente» (s.u.) eines Humanforschungsversuchs in strukturierter Weise ab-sortiert (Abb. 4). In Abhängigkeit vom Inhaber der Ordner unterscheidet man dabei:

- **Investigator Site File (ISF)/ Project Site File**
 - Studienordner der Prüfperson/ des Principal Investigator (PI) / der Projektleitung
 - wird vom Sponsor angelegt, i.d.R. vom Monitor ans Prüfzentrum/ die study site gebracht, dort gelagert und i.d.R. später auch archiviert
 - Führung liegt in Verantwortung der Prüfperson/ des PI (kann delegiert werden, z.B. an Studienkoordinator/ study nurse)
 - enthält alle essentiellen Dokumente, die die Studie/ das Projekt am lokalen Prüfzentrum betreffen
 - enthält auch Personen-identifizierende Dokumente der Versuchsteilnehmenden (z.B. Schlüssel bei Versuchen mit verschlüsselten/ pseudonymisierten/ codierten Daten/ Patient identification list, unterschriebene Einwilligungserklärungen der am entsprechenden Zentrum eingeschlossenen Versuchsteilnehmenden im Original)
 - erstreckt sich im Laufe einer Studie oftmals über mehrere Ordner, die entsprechend dem Inhalt beschriftet sein müssen
- **Trial Master File (TMF)**
 - Studienordner des Sponsors
 - wird beim Sponsor angelegt, gelagert und später auch archiviert
 - enthält alle essentiellen Dokumente der Studie/ des Forschungsprojektes mit Ausnahme der Prüfzentrum/ site-spezifischen Dokumente
 - ggf. unterteilt in Unterordner Trial-specific folder (TSF) und Site-specific folder (SSF)/ Prüfzentrum-spezifische Unterordner bei multizentrischen Projekten
 - enthält alle Informationen über genauen Ablauf und Stand der Studie/ des Projektes
 - enthält keine Personen-identifizierenden Dokumente der Versuchsteilnehmenden

Bei **monozentrischen Investigator Initiated Trials (IITs)**, in denen Sponsor gleichzeitig auch Prüfperson/ PI ist, ist das ISF gleichzeitig auch TMF.

Bei **multizentrischen IITs** führt der Sponsor dann ein TMF (essentielle Dokumente die gesamte Studie und die anderen Prüfzentren/ study sites betreffend) sowie ein ISF (die essentiellen Dokumente das eigene Prüfzentrum betreffend).

Die Ordner werden jeweils **vor Start** eines Humanforschungsversuchs **angelegt** und während der Durchführung fortlaufend mit studienbezogenen Dokumenten bestückt und aktualisiert.

Übergeordnet enthalten die Ordner immer ein **Inhaltsverzeichnis/ Index**. Die Ordner-Struktur variiert dabei in Abhängigkeit von:

- der Art des Ordners (TMF versus ISF)
- der Anzahl Prüfzentren (monozentrischer versus multizentrischer Versuch)
- der Art des Versuches (klinischer Versuch versus nicht-klinischer Versuch)
- der Art essentieller Dokumente (studienspezifisch versus nicht-studienspezifisch, thematisch (s.u.))
- dem Studienverlauf (Dokumente der vorbereitenden Konzept-/ Planungs-/ Setup-Phase versus Durchführungs-Phase versus Abschluss-Phase)
- der Nutzung zentralisierter elektronischer Systeme (z.B. SOPs in elektronischem Dokument-Management-System, eCRF in Datenmanagement-System (DMS), Email-Repository (Korrespondenz))

Komplett nicht benötigte Abschnitte/ Teile der Ordner (z.B. Abschnitt «Entblindungsprozedur» im Falle einer offenen Studie) können entfernt/ gelöscht werden.

Elektronische Studienordner (eTMF, eISF) müssen die Anforderungen von ICH-GCP an elektronische Systeme erfüllen, wie z.B. Validierbarkeit oder Generierung eines Audit Trail, also eines Protokolls über alle Aktivitäten am Ordnersystem.

CAVE: Studienordner mit eingescannten/ digitalisierten Dokumenten aus Papier-basierten Studienordnern (pTMF / pISF) entsprechen nicht automatisch einem eTMF / eISF (s.o.).

Die Studienordner müssen eine problemlose Suche, Identifikation und Abrufbarkeit von studienbezogenen Dokumenten erlauben (Verfügbarkeit/ availability).

Voraussetzung für ein gut funktionierendes Ordner-/ Ablagesystem ist eine geeignete **Verzeichnisstruktur** aus Ordnern und Unterordnern, die **Klassifizierung der Dokumente** sowie eine aussagekräftige **Regel zur Bezeichnung der Dateien** (Namenskonvention). Die Regel sollte in einer «ReadMe-Datei» (enthält Metadaten und / oder wichtige Informationen über Dateien in demselben Verzeichnis) festgehalten werden. Eine geeignete Benennung von studienbezogenen Dokumenten wäre z.B.: *<Studiennummer/-kürzel_Name mit Bezug auf Dokument-Inhalt_Datum_Initialen des Autors_Versionsnummer>*

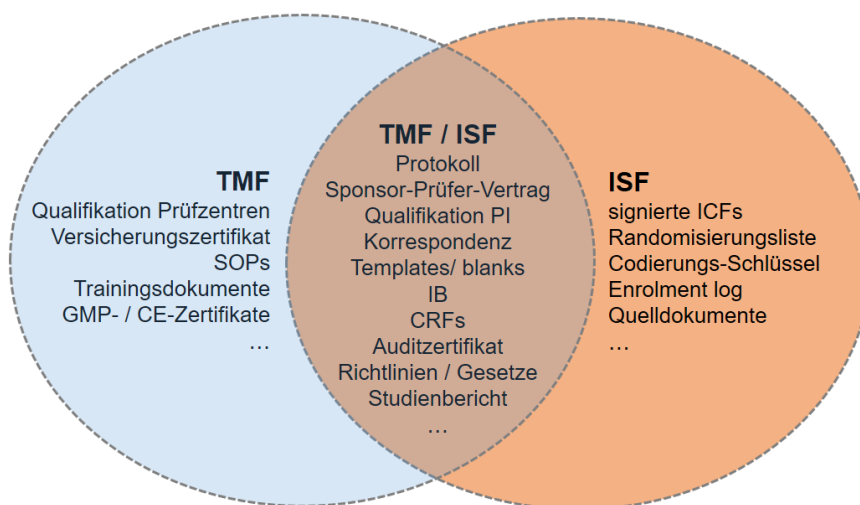
Elektronische Dokumente werden bei Papier-basierter Studiendokumentation ausgedruckt, signiert und in den physischen Ordnern (Korrespondenzen entsprechend chronologisch) abgelegt. Auf rein elektronische Dokumente oder Medien (z.B. Datenbank, Software/ Computerprogramme) und den konkreten Ort Ihrer Ablage wird im entsprechenden Ordnerabschnitt verwiesen.

Grundsätzlich sollen die Dokumente ständig in den Projektordnern verbleiben. Wenn ein Dokument entnommen werden muss, sollte an entsprechender Stelle im Ordner immer vermerkt sein, wer das Dokument entnommen hat und wo es zu finden ist (Verfügbarkeit/ availability). Alternativ können «Arbeitskopien» von Originaldokumenten angefertigt werden, die entsprechend gekennzeichnet sind und nach Gebrauch wieder vernichtet werden.

Die Struktur, Führung und Vollständigkeit eines ISF wird i.d.R. im Rahmen von Monitoring-Aktivitäten (siehe Kapitel «Monitoring») überprüft.

Zudem sind ISF und TMF oftmals Gegenstand von Audits und Inspektionen (siehe GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3).

Abb. 4: Beispiel-Inhalte in TMF und ISF



Essentielle Dokumente – Inhalt der Studienordner (ICH-E6 1.23, 8.1-8.4; ISO 14155:2020 Anhang E; ISO 20916:2019 5.5.2, 8.1)

«Essentielle Dokumente» sind besonders [studienrelevante Unterlagen / Aufzeichnungen](#), die einzeln oder in ihrer Gesamtheit eine [Bewertung der Durchführung des Humanforschungsversuchs](#) sowie der [Qualität der Forschungsdaten](#) erlauben. Anhand dieser Dokumente lässt sich die Einhaltung von GCP und aller gesetzlichen Auflagen bei der Versuchsdurchführung belegen. Es sind demnach all die Dokumente, die u.a. von unabhängigen Qualitätsmanagern des Sponsors monitoriert, auditiert oder von Ethikkommission und autorisierten Behörden im Rahmen potentieller Überwachungsaktivitäten inspiziert werden.

Entsprechend der ICH-E6-Richtlinie werden essentielle Dokumente in Dokumente vor, während und nach Abschluss / Abbruch eines Humanforschungsversuchs unterteilt. Diese Einteilung kann ggf. auch die physische Ordnerstruktur von ISF und TMF (s.o.) widerspiegeln.

Zur Gruppe der essentiellen Dokumente gehören:

- unterzeichnete [Verträge und Vereinbarungen](#) (z.B. zwischen Sponsor und PI, zwischen Sponsor oder PI und Drittparteien / Referenzeinrichtungen/ -gremien, Geheimhaltungsvereinbarung, Financial (Disclosure) Agreement, Bestätigung Fundings/ Grants, Zertifikat Studienversicherung)
- [regulatorische Dokumente](#) (Bewilligungen, Korrespondenz Ethikkommission / Swissmedic / Bundeamt für Gesundheit (BAG))
- Unterlagen bzgl. [Projektteam](#) (CVs Prüfteam-Mitglieder, GCP-Zertifikate, study site personnel signature form, study site personnel authorization form/ delegation list, Trainingsnachweise/ training log)
- [Kontakte/ Adressen](#) Studienteam (contact summary form)
- interne und externe [Korrespondenzen](#) des Sponsors (im TMF), des PI / des Prüfteams (im ISF), wie Emails, Faxe, Telefon-/ Sitzungsnotizen, Briefe mit z.B. Monitor oder Drittparteien
- Unterlagen bzgl. [Prüfpräparat / Intervention](#) (Fachinformation, Handling instruction, Analysenzertifikate, Muster-Etikette für Prüfprodukt, Versandunterlagen/ Lieferscheine/ Empfangsbestätigungen, temperatur log, accountability log, Vernichtungsnachweis)
- Dokumente zu [Proben- / Materiallogistik](#)
- [Studiendokumente](#) (Investigator`s Brochure (IB) inklusive Updates, unterzeichneter Prüfplan/ Protokoll inkl. Amendments, Patienteninformation und Einwilligungserklärung (blank), CRF (blank), weitere schriftliche Informationen für Versuchsteilnehmende, z.B. Tagebücher, Fragebögen, Werbung wie Zeitungsanzeigen, Flyer) (siehe Kapitel «Studiendokumente»)
- Unterlagen [Versuchsteilnehmende](#) betreffend (nur im ISF !!!) (subject screening log, subject master list, subject de-identification list/ Codierungs-Schlüssel), subject enrolment log, ggf. Randomisierungsliste/ Randomisierungsmethode, ggf. Entblindungsprozedere, Originale der unterzeichneten Einwilligungserklärungen)
- Unterlagen bzgl. [Sicherheit/ Safety](#) (Liste: Meldung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAEs), Meldung unerwarteter und schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelreaktionen (SUSARs), Meldung von Schwangerschaften, Sicherheitsberichte/ Annual Safety Report (ASR))
- Unterlagen bzgl. [Forschungsdaten](#) (Quelldokumente/ source documents der Quelldaten/ source data, z.B. Ausdruck elektronischer Patientenakten bzw. Source Data Location List (SDLL), ausgefüllte / signierte pCRF-Kopien / eCRF-Printouts inkl. Audit Trail, Referenzwerte, Validierungszertifikate von Labortests / technischen Geräten)
- Unterlagen bzgl. [Datenmanagement und Biometrie/ statistische Analyse](#) (Datenmanagement-Plan, Statistical Analysis Plan, Validierungsnachweis für elektronische Systeme, wie eCRF / DMS, Interactive Response-Technologie, Apps für elektronische Patient Reported Outcomes (POIs), Fallzahlberechnungs-Programme)
- Unterlagen bzgl. [Monitoring und Audits](#) (Monitoring-Plan, Monitoring site visit log, Monitoring-Berichte, Audit-Zertifikat)
- [Work sheets, Check-Listen](#)
- [Richtlinien und Gesetze](#) (entsprechend geltende Gesetze, wie HFG inklusive KlinV oder KlinV-Mep oder HFV, Deklaration von Helsinki, GCP-Richtlinie ICH-E6, projektspezifische Richtlinien, z.B. Weisungen, Standard Operating Procedures (SOPs))

▪ Studien-/ Schlussbericht

Diese Liste ist nicht abschliessend. Viele Humanforschungsversuche generieren zusätzliche relevante Dokumente, die ebenfalls im TMF respektive ISF abgelegt werden sollten.

Referenzen

European Medicines Agency (EMA) (2018): *Guideline on the content, management and archiving of the clinical trial master file (paper and/or electronic)*, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-content-management-archiving-clinical-trial-master-file-paper/electronic_en.pdf

Hurd, D. (2010): *An Easy to Understand Guide - Good Documentation Practices (GCP)*, Premier Validation, <http://www.askaboutvalidation.com/wp-content/uploads/2012/07/51371-contents.pdf>

International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2016): *Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2)*, https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 212 (2019): *ISO 20916:2019 - In vitro diagnostic medical devices - Clinical performance studies using specimens from human subjects - Good study practice*, <https://www.iso.org/standard/69455.html>

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 194 (2020): *ISO 14155:2020 - Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice*, <https://www.iso.org/standard/71690.html>

Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) (2018): *GxP data integrity guidance and definitions*, UK, https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/687246/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf

World Health Organization (WHO) Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (2016): *Guidance on good data and record management practices*, WHO Technical Report Series No. 996, Anhang 5, <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/regulatory-standards/trs966-annex05-who-record-management-practices.pdf>

Monitoring

Lernziele

Kursteilnehmende ...

- wissen, was das Qualitätsmanagement (QM) von Humanforschungsversuchen umfasst.
- kennen den Sinn und Zweck der Qualitätskontrolle sowie die Aufgaben die im Rahmen von Monitoring-Aktivitäten wahrgenommen werden.
- haben einen Überblick über Bedeutung und Inhalte eines Monitoring-Plans sowie eines Monitoring-Berichtes.
- wissen, was Risiko-basiertes Monitoring bedeutet.

Qualitätsmanagement in der Humanforschung (ICH-E6(R2) 5.0-5.1, 6.11; ISO 14155(2020) 9.1; ISO 20916(2029) 5.1)

Qualitätsmanagement (QM) in der Humanforschung ist ein Kernbestandteil von Good Clinical Practice (GCP) und umfasst verschiedene Massnahmen, wie:

- Unterhaltung eines [Qualitätsmanagementsystems \(QMS\)](#) (siehe Kapitel «Qualitätsmanagementsystem»)
- Überwachung des Fortganges eines Versuchs durch [Qualitätskontrolle/ quality control mittels Monitoring-Aktivitäten](#) (s.u.)
- Sicherstellung der Datenintegrität und der Versuchsdurchführung gemäss Prüfplan/ Protokoll, GCP-Richtlinie und geltender gesetzlicher Bestimmungen durch [Qualitätssicherung/ quality assurance mittels stichprobenartiger Audits](#) (siehe GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3).

Monitoring (ICH-E6(R2) 1.38, 1.47, 5.18; ISO 14155(2020) 3.35, 3.41, 6.7, 7.3, 9.2.4; ISO 20916(2019) 3.29-3.30, 5.1, 5.10, 7.3)

Monitoring ist ein Qualitätskontroll-Instrument, das der [Überprüfung der erhobenen Studiendaten](#), der [Überwachung des Studienfortschrittes](#) sowie der Überwachung einer [gesetzes- und richtlinienkonformen Durchführung](#), [Dokumentation](#) und des Einhaltens von [Melde- / Berichterstattungspflichten](#) dient. Damit sollen nicht zuletzt auch der Schutz der Rechte und des Wohlergehens der Versuchsteilnehmenden sichergestellt werden.

Monitoring-Aktivitäten sind [für klinische Versuche nach KlinV](#), auch die der Kategorie A, [verpflichtend](#). Mitunter bietet sich diese Form der Qualitätskontrolle in reduziertem Ausmass («Monitoring light») auch für nicht-klinische Forschungsprojekte nach Humanforschungsverordnung (HFV) Kapitel 2 an.

Das Monitoring wird durch Entsandte/ Beauftragte des Sponsors (MonitorIn / Clinical Research Associate (CRA)) wahrgenommen (= [Bindeglied zwischen Sponsor und Prüfzentrum/ study site](#)). Diese begleiten ein Prüfteam i.d.R. mit Hilfe verschiedener Aktivitäten über den gesamten Zeitraum der Versuchsdurchführung hinweg, wie:

- ggf. Unterstützung bei der Erstellung eines Monitoring-Plans
- Monitoring-Visiten
- Quelldatenüberprüfung/ Source Data Verification (SDV) - korrekter Übertrag der Daten ins Case Report Form (CRF) bzw. die Datenbank/ das Data Management System (DMS)
- Query-Management, ggf. in Zusammenarbeit mit dem Klinischen Datenmanagement/ Clinical Data Management (CDM) (siehe Kapitel «Datenmanagement»)
- Überprüfung der Studiendokumentation und des Investigator Site File (ISF) (siehe Kapitel «Studiendokumentation»)
- Erstellung schriftlicher Monitoring-Berichte im Anschluss an die Visiten
- Trainings für das Prüfteam
- ggf. Unterstützung bei der Implementierung korrigierender Massnahmen

Monitoring-Plan

Ein Monitoring-Plan wird **im Rahmen der vorbereitenden Versuchs-Phasen** vom Sponsor erarbeitet und beschreibt die angedachte **«Monitoring-Strategie»**. Als separates Dokument stellt er i.d.R. einen Anhang des Prüfplans/ Protokolls dar. Er definiert:

- Aufgaben/ Aktivitäten des Monitorings (Art Visiten, Gegenstand der Überprüfungen, z.B. SDV, Investigator Site File (ISF)-Check, etc.)
- zu prüfende Schlüsseldaten (Einwilligungsprozess, Ein- / Ausschlusskriterien, primärer Endpunkt, ggf. sekundäre Endpunkte, Anwendung Investigational Product (IP) / Intervention, SAE-Reporting, ggf. Überwachung Randomisierung und Verblindung)
- Intensität des Monitorings (Anzahl, Frequenz, Zeitpunkt von Visiten, Umfang der SDV, z.B. demografische Daten und Einwilligungserklärungen bei 100% Studienteilnehmender oder 100% Schlüsseldaten bei x% Studienteilnehmender)
- Art der Überprüfung (remote/ off-site, vor Ort/ on-site)

Die Abwägung und Entscheidung für die Art der Monitoring-Aufgaben/ -Aktivitäten sowie den Umfang/ die Intensität des Monitorings sind **abhängig** von der **Komplexität des Versuchs**, v.a. aber **von dem mit dem Versuch verbundenen Risiko/ Gefahrenpotential für die Studienteilnehmenden**, also z.B.:

- der Risikokategorie gemäss Humanforschungsgesetz (HFG)
- dem Nutzen-Risiko-Verhältnis des Versuchs
- der Entwicklungsphase des Prüfproduktes/ der zu testenden Intervention
- der Studienpopulation und dem Grad der Vulnerabilität
- den Ein- / Ausschlusskriterien
- der Robustheit der Endpunkte
- der Art der Verblindung
- der Erfahrung/ Kompetenz des Prüfzentrums in der Durchführung von Studien

Diesen Ansatz nennt man **«risikobasiertes Monitoring»** bzw. **«adaptiertes Monitoring (ADAMON)»** (siehe Abb. 1).

Abb. 1: Kategorisierung von Monitoring-Aktivitäten gemäss risikobasiertem Ansatz nach ADAMON (ADAptiertes MONItoring)



Arten Monitoring-Visiten

Man unterscheidet verschiedene Arten an Monitoring-Visiten:

- Site Qualification Visit (SQV)
- Site Initiation Visit (SIV)

- Routine Monitoring Visit (RMV)
- Close Out Visit (COV)

Site Qualification Visit (SQV)

In der SQV erfolgt die **Vorstellung** der angedachten **Studie** sowie die **Evaluierung/ Begutachtung eines Prüfzentrums** im Hinblick auf seine Eignung als Durchführungsort für den Versuch. Eine solche Visite kann vor Ort oder auch telefonisch stattfinden und überprüft:

- Infrastruktur (Vorhandensein von Räumlichkeiten, technischen Geräten, Notfallversorgung, ggf. Dienstleistern, wie Labor, Apotheke, Bildgebung)
- Verfügbarkeit von geeigneten PatientInnen (Rekrutierungskapazität) im Hinblick auf die notwendige Fallzahl/ Stichprobengrösse (Machbarkeit/ feasibility)
- personelle Ressourcen (qualifiziertes Personal für Prüfteam, wie Co-Investigator, StudienkoordinatorInnen / study nurses, Datenmanager)
- Zugangsmöglichkeit zu Quelldaten/ source data
- Art der Datenerfassung (Papier-basiert, elektronisch, Direct Data Capture (DDC), Art der Datenbank/ des DMS)
- ggf. Besprechung von Vertragsdetails

Site Initiation Visit (SIV)

Die SIV entspricht der **Startvisite direkt vor Einschluss des ersten Patienten** an einem Prüfzentrum. Der Monitor stellt das vor-angelegte ISF und ggf. Papier-basierte Case Report Forms (CRFs) zur Verfügung. Überprüft wird:

- Bewilligung des Versuchs durch Ethikkommission (EK) und ggf. Behörden
- Versand / Vorhandensein aller Prüfprodukte/ Investigational Products (PIs) (ggf. notwendiger Non Investigational Products (NIPs))
- Vorhandensein aller Vorlagen, z.B. pre-screening log, training log, delegation log, Source Document Location List (SDLL), etc.
- ggf. Vorhandensein eines Trial Master File (TMF) im Falle einer Investigator Initiated Trial (IIT)
- GCP-Trainings-Zertifikate

Der Monitor **schult und trainiert** das gesamte **Prüfteam** auf:

- Standard Operating Procedures (SOPs) / Weisungen zu allen studienbezogenen Arbeitsschritten/ Ablaufprozessen
- den studienspezifischen Prüfplan/ das Protokoll inkl. aller Prozesse
- die Inhalte und das Ausfüllen der Case Report Forms (CRFs)
- die Handhabung des Prüfproduktes/ IP / Durchführung einer zu testenden Intervention
- das Aufklärungsprozedere
- Erhebungs-, Melde- und Dokumentationsprozesse von sicherheitsrelevanten unerwünschten Ereignissen/ Adverse Events (AEs) und Vorkommnissen
- spezifische Inhalte der ICH-GCP-Richtlinie, des Humanforschungsgesetzes (HFG) und entsprechender Verordnung
- Termine für eventuelle Prüfer-/ Investigator-Meetings

Die SIV sollte aufgrund ihrer Relevanz und der vielfältigen Prüf- und Schulungsaktivitäten möglichst vor Ort/ on-site und in direkter Interaktion mit dem Prüfteam durchgeführt werden.

Routine Monitoring Visit (RMV)

Die RMV findet **i.d.R. mehr als einmal** statt; sie entspricht einer laufenden **«In-Prozess-Kontrolle»**. Sie kann stattfinden:

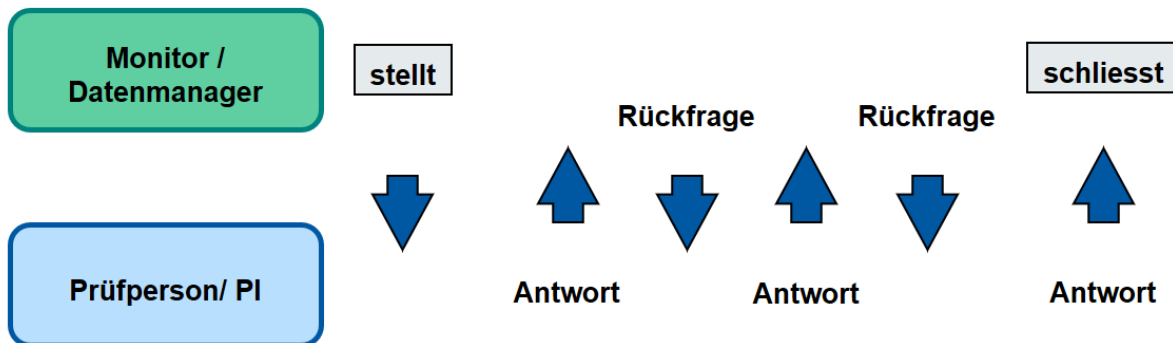
- entweder vor Ort/ on-site (v.a. am Anfang bis alle Abläufe eingespielt, zur umfassenden Überprüfung der ordnungsgemässen Durchführung)

- oder im Falle elektronischer Datenerhebung nicht vor Ort/ off-site, aber mit Anschlussbesprechung
 - Remote-SDV zum Abgleich des Übertrags von Quelldaten z.B. aus Klinik-Management-System (KISIM)/ Patientenakte in eCRF
 - oder zentral/ centralised mit Review der Datenbank/ des DMS auf technischer Ebene bzgl. Vollständigkeit, Inkonsistenzen, Ausreisser, ggf. als Basis für fokussiertes on-site-Monitoring

In Abhängigkeit davon wird überprüft:

- unterschriebene Einwilligungserklärungen der Versuchsteilnehmenden
- das Einhalten der Ein- und Ausschlusskriterien
- ggf. der Prozess der Randomisierung
- die Übereinstimmung von Quelldaten und Daten im CRF bzw. der Datenbank/ dem DMS (= SDV) inkl. Query Management (siehe Abb. 2)
 - via Data Clarification Forms (separate Dokumente im Fall Papier-basierter Datenerhebung, Online-Eintragungen mit Markierung (Flags) bei elektronischer Datenerhebung)
 - Zustimmung zur Einsicht in die unverschlüsselten/ nicht-codierten personenbezogenen Quelldaten erteilt Studienteilnehmende via Einwilligungserklärung (siehe Kapitel «Studiendokumente»)
- potentielle Protokollverletzungen
- die Dokumentation / die Meldeprozedur von unerwünschten Ereignissen/ AEs / Vorkommnissen (siehe Kapitel «Sicherheitsmanagement» und «Meldungen & Berichterstattungen»)
- die korrekte Anwendung des Prüfproduktes/ des IP / der Intervention inkl. Buchführung (Drug / IP accountability)
- die Vollständigkeit der Studienordner (ISF, TMF im Falle von IIT)
- den Studienstatus/ -fortschritt (Rekrutierungsrate, Drop outs, Lost-to-follow-ups)
- das Vorgehen bei Probenentnahmen und das korrekte Probenmanagement (siehe Kapitel «Probenmanagement»)

Abb. 2: Lebenszyklus/ life cycle eines Query (Rückfragen/ Reklamationen eines Monitors/ Datenmanagers ans Prüfzentrum/ die study site) – Stellen-Beantworten-Schliessen



Close Out Visit (COV)

Die COV entspricht der [Abschlussvisite nach der letzten Patientenvisite \(last patient last visit \(LPLV\)\)](#). Sie sollte möglichst vor Ort/ on-site stattfinden, da zumindest bei Papier-basierter Studiendokumentation relativ viele Aufgaben physisch durchgeführt werden müssen. Überprüft wird dabei:

- die Vollständigkeit der CRFs
- dass alle Queries (s.o.) geschlossen sind
- die Vollständigkeit des Studienordners (ISF / TMF bei IITs)
- der Abschluss der Prüfprodukt-Buchführung/ IP accountability (ggf. inkl. Vernichtungsnachweis)
- Information zu abschliessenden Pflichten der Prüfperson/ des PI, wie Meldungen an den Sponsor (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen», Berichterstattung an die Ethikkommission zur Finalisierung der Studie (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen») inkl. Einreichung Studien-/ Schlussbericht

(siehe GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3), Archivierung gemäss gesetzlicher Auflagen und Vereinbarungen mit Sponsor (siehe Kapitel «Archivierung»)

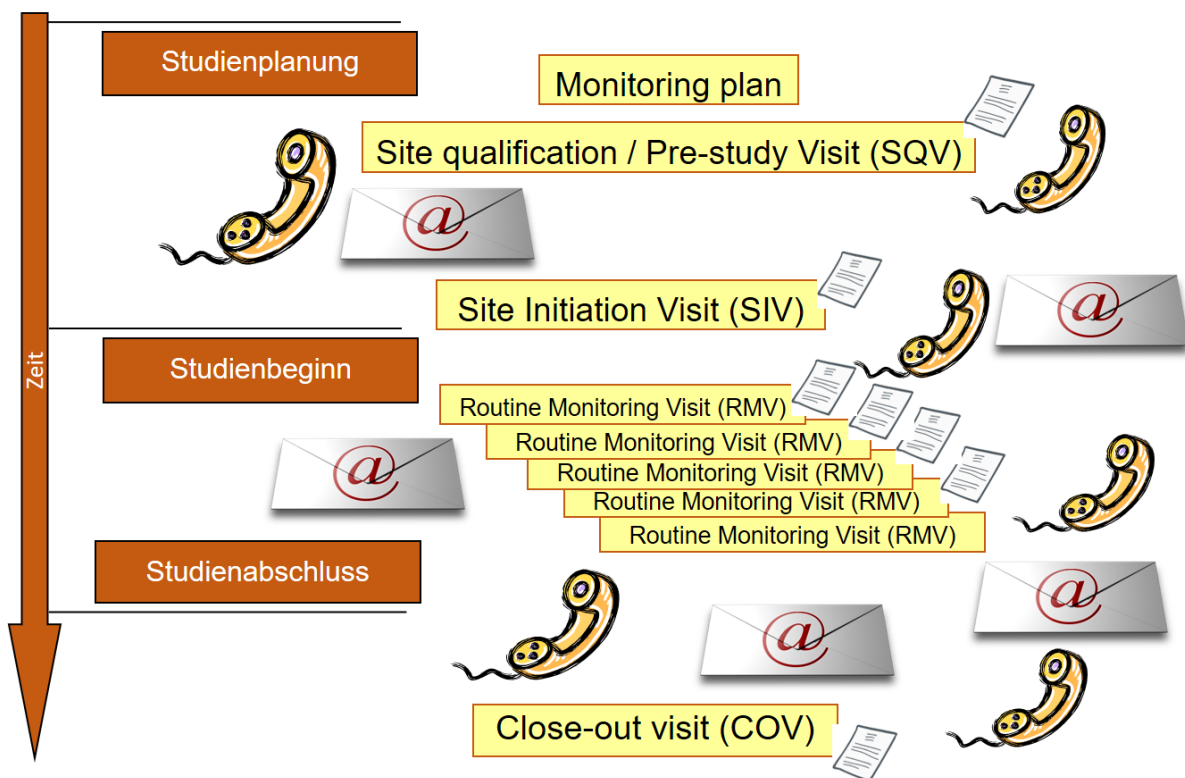
Monitoring-Bericht

Dies entspricht einem **schriftlichen Bericht/ Report** nach einer **Monitoring-Visite** über den **Fortschritt** der Studie (Stand der Rekrutierung), Art und Menge der **überprüften Daten** mit Nennung potentieller **Mängel** (Fehler, fehlende Daten) und **Empfehlung** zu deren **Behebung**.

Der detaillierte Bericht wird zum Zweck einer Kenntnis- oder auch Stellungnahme an den Sponsor adressiert und im TMF abgelegt.

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Punkte und potentieller Korrekturmassnahmen geht auch an die Prüfperson/ den PI und wird von ihm im ISF abgelegt. Bei der nächsten Monitoring-Visite wird die fristgerechte Umsetzung der Korrekturen oder Empfehlungen überprüft.

Abb. 3: Ablauf von Monitoring-Aktivitäten über die Zeit



Hinweis:

Die Abteilung «**Monitoring**» am Clinical Trials Center (CTC) Zürich [Monitoring des Clinical Trials Center – USZ](#) bietet vertragsbasiert zielgerichtete Qualitätskontrollen (alle Arten Monitoring-Visiten) in klinischen Studien und Humanforschungsprojekten inklusive Beratung und Prozessoptimierung sowie ggf. Unterstützung bei der Erstellung des Monitoring-Plans an. Interessenten wenden sich bzgl. detailliertem Leistungsspektrum und Tarifsystem an «**Projektkoordination CTC**»: CTC-Forschung@usz.ch

Referenzen

International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2016): *Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2)*, https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 212 (2019): *ISO 20916:2019 - In vitro diagnostic medical devices - Clinical performance studies using specimens from human subjects - Good study practice*, <https://www.iso.org/standard/69455.html>

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 194 (2020): *ISO 14155:2020 - Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice*, <https://www.iso.org/standard/71690.html>

Brosteanu, O.; Schwarz, G.; Houben, P.; Paulus, U.; Streng-Hesse, A.; Zettelmeyer, U.; Schneider, A.; Hasenclever, D. (2017): *Risk-adapted monitoring is not inferior to extensive on-site monitoring: Results of the ADAMON cluster-randomised study*, Clinical Trials, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28786330/>

Meldungen & Berichterstattungen

Lernziele

Kursteilnehmende ...

- haben einen Überblick über alle Situationen, in denen man Meldungen oder Berichterstattungen an die Ethikkommission und ggf. Behörden vornehmen muss.
- wissen, was ein «Amendment» ist, welche verschiedenen Arten es gibt und was diese nach sich ziehen.
- kennen das Verfahren zur Meldung von unverzüglich vorgenommenen Sicherheits- und Schutzmassnahmen während der Durchführung eines klinischen Versuchs.
- sind vertraut mit dem Verfahren inkl. der Fristen für meldepflichtige unerwünschte Ereignisse/ Adverse Events / Vorkommnisse in den verschiedenen Arten Forschungsversuchen.
- wissen, welche Berichterstattungspflichten am Anfang, während und am Ende eines Forschungsversuchs bestehen.
- haben einen Überblick über spezifische Melde- und Berichterstattungspflichten bei Forschungsversuchen mit ionisierender Strahlung.

Situationen für eine Melde- oder Berichterstattungspflicht im Rahmen von

Humanforschungsversuchen (HFG Art. 45-46; KlinV Art. 29, 37-44a; 57, 62; KlinV-Mep Art. 15, 32-39; HFV Art. 6a, 18, 20-23, swissethics, Swissmedic)

Es gibt bestimmte Situationen im Verlauf eines Humanforschungsversuchs, die sich mit Melde- und / oder Berichterstattungspflichten an Ethikkommission und ggf. Behörden assoziieren:

- Änderungen/ Amendments am bewilligten Forschungsversuch
 - unverzügliche Sicherheits- und Schutzmassnahmen während der Durchführung von Humanforschungsversuchen
 - unerwünschte Ereignisse / Vorkommnisse (Safety-Reporting)
 - jährlicher Sicherheitsbericht/ Annual Safety Report (ASR)
 - Beginn, Abschluss, Abbruch, Unterbruch und Wiederaufnahme von Forschungsversuchen
 - Meldungen und Berichterstattung bei Untersuchungen mit Strahlungsquellen
- Eine Zusammenschau der Melde- und Berichterstattungspflichten an die Ethikkommission → siehe Guidance-Dokumente und Vorlagen/ templates auf der swissethics-Webpage: <https://swissethics.ch/templates/meldungen> oder der Kantonalen Ethikkommission (KEK) Zürich: [Nachreichungen & Meldungen | Kanton Zürich \(zh.ch\)](https://www.swissethics.ch/templates/meldungen)
- Eine Zusammenschau der Melde- und Berichterstattungspflichten an das Heilmittelinstitut Swissmedic → siehe Informationen, Guidance-Dokumente und Vorlagen/ templates auf der Swissmedic-Webpage: [Meldung von Änderungen bei laufenden klinischen Versuchen und Berichterstattung \(swissmedic.ch\)](https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/medizinprodukte/klinische-versuche/klinische-pruefungen/meldepflichten-im-laufenden-versuch.html) (für Arzneimittelstudien, etc.) und <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/medizinprodukte/klinische-versuche/klinische-pruefungen/meldepflichten-im-laufenden-versuch.html> (für Medizinprodukteprüfungen und In-vitro-Diagnostika (IvD)-Leistungsstudien)
- Eine Zusammenschau der Melde- und Berichterstattungspflichten an das Bundesamt für Gesundheit (BAG) – siehe Informationen, Guidance-Dokumente und Vorlagen/ templates auf der BAG-Webpage: [Melde- und Bewilligungspflichten für Fachleute der Transplantationsmedizin \(admin.ch\)](https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/medizinprodukte/klinische-versuche/klinische-pruefungen/meldepflichten-im-laufenden-versuch.html) (für klinische Versuche der Transplantation) und [Informationen zum Strahlenschutz bei klinischen Studien \(admin.ch\)](https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/medizinprodukte/klinische-versuche/klinische-pruefungen/meldepflichten-im-laufenden-versuch.html) (für Versuche mit Heilmitteln, die ionisierende Strahlung aussenden können, oder Versuche inkl. Begleituntersuchungen mit ionisierender Strahlung)

Änderungen/ Amendments am bewilligten Forschungsversuch (KlinV Art. 23-23a, 29, 34, 50, 55, 62, Anhang 3, Anhang 4; KlinV-Mep Art. 10, 15-16, 20, 35; HFV Art. 18, 36, 40, 43, 46, Anhang 2; swissethics; Swissmedic; BAG)

Amendments entsprechen **Änderungen am Forschungsversuch** nachdem bereits eine Bewilligung seitens der Ethikkommission und ggf. Behörden für den Versuch erteilt wurde. Man unterscheidet verschiedene Arten an Amendments (siehe Tab. 1):

- wesentliche/ substanzielle Amendments
- übrige/ nicht-wesentliche/ nicht-substanzielle Amendments

Zur Unterscheidung der beiden Arten und als Übersicht, welche Arten von Änderungen in welche der beiden Gruppe fallen → siehe swissethics-Dokument «*Meldung von wesentlichen und übrigen Änderungen an die Ethikkommission nach der Verordnung über klinische Versuche (KlinV) und nach der Verordnung über die Humanforschung (HFV)*» bzw. «*Substantial amendment YES or NO or <it depends>*»:

[substantial amendment yes no e.pdf \(swissethics.ch\)](#) und swissethics- / Swissmedic-Dokument «*Meldung von wesentlichen und übrigen Änderungen an die Ethikkommission nach der Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*» bzw. Guidance-Dokument on «*Substantial modifications to clinical investigations of medical devices*»: [220302_substantial-amendments_clino-md_v1.1.pdf \(swissethics.ch\)](#)

«**Wesentliche/ substanzielle Amendments**» sind **bewilligungspflichtig** und dürfen erst NACH Begutachtung und Bewilligung durch die Ethikkommission und ggf. die Behörden in die Versuchsdurchführung implementiert werden.

Wesentliche/ substanzielle Änderungen **aus der Perspektive der Ethikkommission** sind:

- planbare Änderungen, die sich auf Sicherheit und Gesundheit oder die Rechte und Pflichten der Versuchsteilnehmenden auswirken
- Änderungen am Prüfplan/ Protokoll aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Fragestellung, Versuchsanordnung, Prüfmethode, Endpunkte, statistisches Auswertungskonzept, Änderungen, die Einfluss auf Belastbarkeit / Zuverlässigkeit der klinischen Daten haben können)
- Änderungen des Durchführungsortes/ Prüfzentrums oder zusätzlicher/s Durchführungsort/ Prüfzentrum
- Änderungen von Sponsor oder Hauptprüfperson/ Principal Investigator (PI) / Projektleitung
- Antrag auf Verlängerung der Frist bis zur Einreichung bei Swissmedic (2. Bewilligungsinstitution) bei klinischen Versuchen nach KlinV Kategorie B und C (ggf. inkl. aktualisierter Gesuchunterlagen)
- Antrag auf Verlängerung der Frist bis zum Einschuss des ersten Versuchsteilnehmenden/ Studienstart bei klinischen Versuchen nach KlinV

Wesentliche/ substanzielle Änderungen **aus der Perspektive der Heilmittelbehörde Swissmedic / des BAG** sind:

- Änderungen am Prüfprodukt/ Investigational Product (IP), dessen Verabreichung/ Anwendung in klinischen Versuchen der Kategorie B oder C
- Änderungen aufgrund neuer präklinischer oder klinischer Daten, die sich auf die Produktsicherheit des Heilmittels (bzw. Sicherheit verwendeter Organe, Gewebe, Zellen bei Transplantations-Versuchen) und damit auf planbare Änderungen die Sicherheit / Gesundheit der Versuchsteilnehmenden betreffend auswirken können
- Änderungen aufgrund von Modifikationen in der Herstellung, der Lieferkette oder bei der Lagerung des Heilmittels (bzw. Herkunft; Lagerung, notwendige Tests verwendeter Organe, Gewebe, Zellen bei Transplantations-Versuchen), die sich auf die Produktsicherheit auswirken können
- Änderungen, die Einfluss auf Belastbarkeit/ Zuverlässigkeit der klinischen Daten haben können
- Änderungen von Sponsor oder Sponsor-Vertreter in der Schweiz (= administrative Änderung)
- Änderung der Finanzierungsquelle (z.B. von rein akademischer Studie zu tlws. oder vollständig kommerziell finanziert und vice versa) → Einfluss auf Gebühren für Bewilligungsverfahren bei Swissmedic

- Antrag auf Verlängerung der Frist bis zur Einreichung bei der Ethikkommission (2. Bewilligungsinstitution) bei klinischen Versuchen nach KlinV Kategorie B und C (ggf. inkl. aktualisierter Gesuchunterlagen)
- Antrag auf Verlängerung der Frist bis zum Einschuss des ersten Versuchsteilnehmenden/ Studienstart bei klinischen Versuchen nach KlinV

I.d.R. ziehen wesentliche/ substanzielle Amendments **Änderungen in essentiellen Studiendokumenten** (siehe Kapitel «Studiendokumentation»), wie Investigator's Brochure (IB), Prüfplans/ Protokoll, oftmals aber auch Studien-/ Patienteninformation (PatInfo)/ des Informed Consent Form (ICF), mit sich. Mit Einführung der Änderungen muss jeweils eine **neue Version** dieser Studiendokumente erstellt werden.

- Anwendung einer neuen PatInfo/ ICF nimmt auch Einfluss auf den Prozess der Aufklärung/ Information von Versuchsteilnehmenden und das Einholen der Einwilligung
 - Versuchsteilnehmende, die nach Bewilligung eines Amendments neu in den geänderten Versuch eingeschlossen werden, müssen gemäss swissethics auf Basis der neuen PatInfo/ ICF-Version aufgeklärt werden und unterschreiben diese neue Version.
 - Für bereits eingeschlossene Versuchsteilnehmende werden die Änderungen gemäss swissethics-Leitfaden «*Studieninformation im Fall von Amendments - Ergänzende kurze Information zum Consent in klinischen Versuchen*»: [230118-procedure-re-consent v1.3 de.pdf \(swissethics.ch\)](https://www.swissethics.ch/230118-procedure-re-consent-v1.3-de.pdf) in einer kurzen Information zum Consent «*Ergänzende kurze Information zum Consent*»: [230118-template-re-consent v1.2 de final.pdf \(swissethics.ch\)](https://www.swissethics.ch/230118-template-re-consent-v1.2-de-final.pdf) zusammengetragen → die betroffenen Teilnehmenden werden basierend auf dieser Kurzinformation neu aufgeklärt und unterzeichnen dann ebenfalls die neue PatInfo/ ICF-Version (= **Re-Consent**) (siehe Kapitel «Aufklärung & Einwilligung»).

Im Hinblick auf die Einreichung/ Beantragung eines wesentlichen/ substanziellen Amendments bei Ethikkommission und / oder Behörden gibt es **formale und inhaltliche Anforderungen**:

- inhaltlich:
 - Beschreibung der Art der Änderungen inkl. Begründung und Bezug zu den zu ändernden Studiendokumenten
 - für Ethikkommission → im BASEC-Formular
 - für Arzneimittelstudien an Swissmedic → im Swissmedic-Antragsformular «*Submission/ Application form*» im Feld «Reason for Amendment / Submission»
 - für Medizinprodukteprüfungen / IvD-Leistungsstudien an Swissmedic → in einem Begleitbrief/ cover letter
 - für Versuche der Transplantation ans BAG → in einem Begleitbrief/ cover letter
 - angepasste Unterlagen/ Studiendokumente im «Track change»- und «Clean»-Modus
 - «*Ergänzende kurze Information zum Consent*» als Aufklärungsgrundlage für Re-Consent (s.o.)
 - bei Medizinprodukteprüfungen, die vor dem 26. Mai 2021 und IvD-Leistungsstudien, die vor dem 26. Mai 2022 bewilligt worden sind → Re-Kategorisierung gemäss Kriterien aus der Verordnung KlinV-Mep
- formal:
 - Beschreibung und Begründung der Änderungen in der Form eines Prüfplans/ Protokolls (siehe Kapitel «Studiendokumente»)
 - geänderte Dokumente im Track change-Modus (und ggf. Clean-Modus), neue Versionsnummer, aktuelles Datum, Fusszeile und Seitenzahl (X/XX)

Einreichung

Die Einreichung des Änderungsgesuchs erfolgt in Abhängigkeit von der Art des klinischen Versuchs und der Art des substanziellen Amendments (s.o.) entweder nur bei der Ethikkommission, nur bei Behörden (Swissmedic oder BAG) oder bei beiden Institutionen:

- Einreichung des Änderungsgesuchs bei der **Ethikkommission online** via **Business Administration System for Ethics Committees (BASEC)** (siehe Kapitel «Bewilligungsverfahren»)

- gemäss swissethics-Dokument «*Meldung von wesentlichen und übrigen Änderungen an die Ethikkommission nach der Verordnung über klinische Versuche (KlinV) und nach der Verordnung über die Humanforschung (HFV)*» bzw. «*Substantial amendment YES or NO or <it depends>*»: [substantial amendment yes no e.pdf \(swissethics.ch\)](#) (für Arzneimittelstudien, etc., Transplantationsversuche und Übrige klinische Versuche oder Forschungsprojekte nach HFV) und gemäss dem swissethics-Dokument «*Meldungen und Berichterstattung an die Ethikkommission nach der Verordnung über klinische Versuche (KlinV) und nach der Verordnung über die Humanforschung (HFV)*» bzw. «*Overview on safety reporting and other notifications to the ethics committee in clinical trials according to ClinO and research projects according to HRO*» (v.a. für HFV-Projekte): [meldungen berichte an ek klinv-hfv e v5.0.pdf \(swissethics.ch\)](#) oder gemäss swissethics- / Swissmedic-Dokument «*Meldung von wesentlichen und übrigen Änderungen an die Ethikkommission nach der Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*» bzw. «*Substantial modifications to clinical investigations of medical devices*»: [220302_substantial-amendments_clino-md v1.1.pdf \(swissethics.ch\)](#) (für klinische Versuche mit Medizinprodukten oder IvD)
- schriftlicher Entscheid seitens der Ethikkommission innert **30 Tagen**
- Einreichung des Änderungsgesuchs bei [Swissmedic online](#) via [Swissmedic-eGov-Portal](#) und die entsprechenden eGov-Services ([eSubmissions](#), [eMessage](#)) mittels Ordner-Struktur [eDok_KLV](#) (für Arzneimittelstudien) oder Ordner-Struktur [eDok](#) (für Medizinprodukteprüfungen / IvD-Leistungsstudien) (siehe Kapitel «Bewilligungsverfahren»):
 - gemäss Swissmedic-Guideline «*Guideline Amendments Clinical Trials*»: [BW101_10_003e_MB Guideline Amendments Clinical Trials.pdf](#) und via Antrags-Formular «*Submission/ Application form*» / submission type: «*Submission to an authorised clinical trial*» / form type: «*CHANGE*» (bei klinischen Versuchen mit Arzneimitteln, etc.) → modifizierte Studiendokumente in Sektion 8 des Formulars transferieren
 - gemäss Swissmedic-Information sheet «*Clinical investigations with medical devices*»: [BW600_00_015e_MB Clinical investigations with medical devices.pdf](#) oder Swissmedic-Information sheet «*Performance studies with IVD*»: [BW600_00_016e_MB Information performance studies IVD KlinVMEP.pdf](#) und dem Swissmedic-Meldeformular «*Modifications, notifications, reports MD IVD*»: [BW610_20_021e_FO Modifications notifications reports MD IVD KlinVMEP.pdf](#) (bei klinischen Versuchen mit Medizinprodukten oder IvD)
- schriftlicher Entscheid seitens Swissmedic innert **30 Tagen** bzw. innert **38 (ggf. +7) Tagen** bei Medizinprodukteprüfungen / IvD-Leistungsstudien
- Einreichung der Beantragung beim [BAG](#) gemäss BAG-Faktenblatt «*Bewilligungs- und Meldepflichten bei klinischen Versuchen der Transplantation menschlicher Organe, Gewebe und Zellen*»: [Faktenblatt KV Tx_DE.pdf](#) elektronisch via [Online-System arTx](#) (System für Gesuche, Bewilligungen und Meldungen im Bereich Transplantation): [arTx \(admin.ch\)](#), siehe Kapitel «Bewilligungsverfahren») (bei klinischen Versuchen der Transplantation Kategorie C)
- schriftlicher Entscheid seitens BAG innert **30 Tagen**

Wesentliche/ substanzielle Änderungen in Medizinprodukteprüfungen oder IvD-Leistungsstudien der Kategorie C, die die Prüfbereiche von Ethikkommission und Swissmedic tangieren, müssen an die beiden Institutionen immer **zeitgleich** eingereicht werden.

- wesentliche Änderungen am Prüfplan/ Protokoll, Prüfprodukt/ Investigational Product (IP), der Gebrauchsanweisung in multizentrischen internationalen konformitätsbezogenen Medizinprodukteprüfungen oder IvD-Leistungsstudien der Kategorie C1 und C2, die in Staaten der Europäischen Union (EU) oder Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft (EWG) durchgeführt werden, müssen vom Sponsor ebenfalls an Swissmedic gemeldet werden

Alle anderen Änderungen, d.h. «[übrige/ nicht-wesentliche/ nicht-substanzielle Amendments](#)» müssen an die [Ethikkommission](#) zusammen mit dem [jährlichen Sicherheitsbericht/ Annual Safety Report \(ASR\)](#) (s.u.) und an [Behörden \(Swissmedic, BAG\)](#) so rasch als möglich gemeldet werden (siehe Tab. 1). Sie werden in der Regel stillschweigend zur Kenntnis genommen.

Für übrige/ nicht-wesentliche/ nicht-substanzielle Änderungen in nicht-klinischen Versuchen nach Humanforschungsverordnung (HFV) besteht keine Meldepflicht (siehe Tab. 1).

Tab. 1: Zusammenschau zum Vorgehen bei Amendments in Abhängigkeit von der Art eines Humanforschungsversuchs

	Art	Verfahren	Zeitpunkt
klinische Versuche	nach KlinV Kapitel 2, Kapitel 3, Kapitel 4, KlinV-Mep Kapitel 2		
	wesentliche Amendments	Bewilligungspflicht	vor Implementierung
	nicht-wesentliche Amendments	Meldepflicht	mit jährlichem Sicherheitsbericht/ Annual Safety Report (ASR) / so rasch als möglich
nicht-klinische Versuche	nach HFV Kapitel 2		
	wesentliche Änderungen	Bewilligungspflicht	vor Implementierung
	nach HFV Kapitel 3 (Weiterverwendung), Kapitel 4, Kapitel 5		
	Wechsel der Projektleitung	Meldepflicht	vor Umsetzung
	nach HFV Kapitel 4 mit verstorbenen Personen, die künstlich beatmet werden		
	wesentliche Änderungen	Meldepflicht	vor Implementierung
	nach HFV Kapitel 3 (Weiterverwendung) ohne Einwilligung		
	Änderung bewilligter Angaben	Meldepflicht	vor Implementierung

Unverzügliche Sicherheits- und Schutzmassnahmen während der Durchführung von Humanforschungsversuchen (HFG, Art. 15; KlinV Art. 37, 44a, 57, 62; KlinV-Mep Art. 34; HFV Art. 20)

Massnahmen, die während der Durchführung von Humanforschungsversuchen [unverzüglich zur Gewährleistung von Sicherheit und Schutz](#) der Versuchsteilnehmenden umgesetzt werden müssen, entsprechen eigentlich einem [wesentlichen/ substanziellen Amendment](#). Da die Anwendung solcher Massnahmen seitens der Hauptprüfperson/ des PIs / der Projektleitung aufgrund der Dringlichkeit i.d.R. keinen Zeitverzug erlaubt, sind diese Amendments von einer vorgängigen Bewilligungspflicht ausgenommen. Allerdings muss deren Anwendung und die Umstände, aufgrund derer sie nötig wurden, nachträglich entsprechend gemeldet werden.

Unverzügliche Sicherheits- und Schutzmassnahmen während klinischer Versuche nach KlinV und nicht-klinischer Versuche nach HFV Kapitel 2

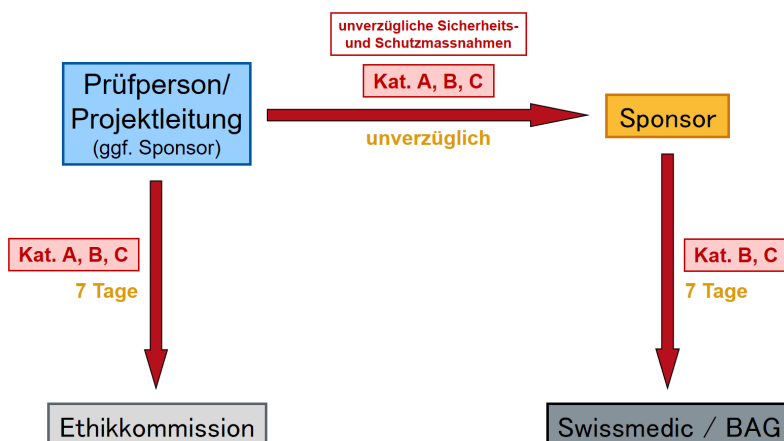
Unverzügliche Sicherheits- und Schutzmassnahmen in [klinischen Versuchen nach KlinV](#) der Kategorie A, B, C oder [nicht-klinischen Versuchen](#) nach [HFV Kapitel 2](#) der Kategorie A, B meldet [die Prüfperson/ der PI / die Projektleitung unverzüglich](#) an den [Sponsor](#) und [innert 7 Tagen](#) an die [Ethikkommission](#) (siehe Abb. 1). Der [Sponsor](#) meldet die Anwendung solcher Massnahmen für klinische Versuche der Kategorie B, C ausserdem noch [innert 7 Tagen](#) an die [Behörde/n \(Swissmedic oder BAG\)](#) (siehe Abb. 1).

Einreichung

Die Meldung der unverzüglichen Schutz- und Sicherheitsmassnahme in KlinV- und HFV-Versuchen erfolgt in Abhängigkeit von der Art des Versuchs sowie der Risikokategorie entweder nur bei der Ethikkommission oder bei der Ethikkommission und bei Behörden (Swissmedic oder BAG):

- Einreichung der Meldung an die [Ethikkommission](#) inkl. Beschreibung der Umstände unter denen die Massnahmen notwendig wurden [online](#) via [BASEC](#) gemäss swissethics-Guidance-Dokument «*Meldungen und Berichterstattung an die Ethikkommission nach der Verordnung über klinische Versuche (KlinV) und nach der Verordnung über die Humanforschung (HFV)*» bzw. «*Overview on safety reporting and other notifications to the ethics committee in clinical trials according to ClinO and research projects according to HRO*»: [meldungen_berichte_an_ek_klinv-hfv_e_v5.0.pdf \(swissethics.ch\)](#) (für Arzneimittelstudien, Transplantationsversuche, Übrige klinische Versuche und nicht-klinische Projekte nach HFV Kapitel 2)
- Einreichung der Meldung an [Swissmedic](#) inkl. Beschreibung der Umstände unter denen die Massnahmen notwendig wurden gemäss dem Swissmedic-Information sheet «*Safety Reporting in clinical trials*» [BW101_20_002e_MB_Safety_reporting_in_clinical_trials.pdf](#) (für Arzneimittelstudien) oder gemäss dem Swissmedic-Merkblatt «*Meldepflichten für unerwünschte Ereignisse während eines klinischen Versuchs mit ATMP sowie weiteren Produkten (Bakteriophagen etc.) und Verfahren*»: [bw315_00_961d_mb_merkblattmeldepflichtenfuerunerwunschteereignis.pdf](#) (für Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs), z.B. Transplantatprodukte, gentechnisch modifizierte / pathogene Organismen, Gentherapie) online via [Swissmedic-eGov-Portal](#) mittels [eDok_KLV-Ordner-Struktur \(Ordner 11USM\)](#) und Antrags-Formular «*Submission/ Application form*» / submission type: «[Submission to an authorised clinical trial](#)» / form type: «[REPORTING](#)»
 - für den Fall, dass es sich um einen klinischen Versuch mit einem Arzneimittel der Kategorie C handelt, das ionisierende Strahlung aussenden kann, holt Swissmedic zur vollständigen Bewertung der Ereignisse ggf. noch die Einschätzung des [BAG](#) ein (s.u.)
- Einreichung der Meldung ans [BAG](#) bei klinischen Versuchen der Transplantation Kategorie C gemäss Faktenblatt: «*Bewilligungs- und Meldepflichten bei klinischen Versuchen der Transplantation menschlicher Organe, Gewebe und Zellen*»: [Faktenblatt_KV_Tx_DE.pdf](#) elektronisch via [Online-System arTx](#)

Abb. 1: Meldung unverzüglicher Sicherheits- und Schutzmassnahmen in klinischen oder nicht-klinischen Versuchen (ausgenommen Versuche mit Medizinprodukten und IvD)



Unverzügliche Sicherheits- und Schutzmassnahmen während klinischer Versuche nach KlinV-Mep

Unverzügliche Sicherheits- und Schutzmassnahmen in [klinischen Versuchen nach KlinV-Mep](#) der Kategorie A, C meldet [die Prüfperson/ der PI unverzüglich](#) an den [Sponsor](#) und dieser [innert 2 Tagen](#) an die [Ethikkommission](#) (siehe Abb. 2).

Für Versuche der Kategorie C meldet der [Sponsor](#) diese Massnahmen auch an die [Swissmedic](#) (siehe Abb. 2).

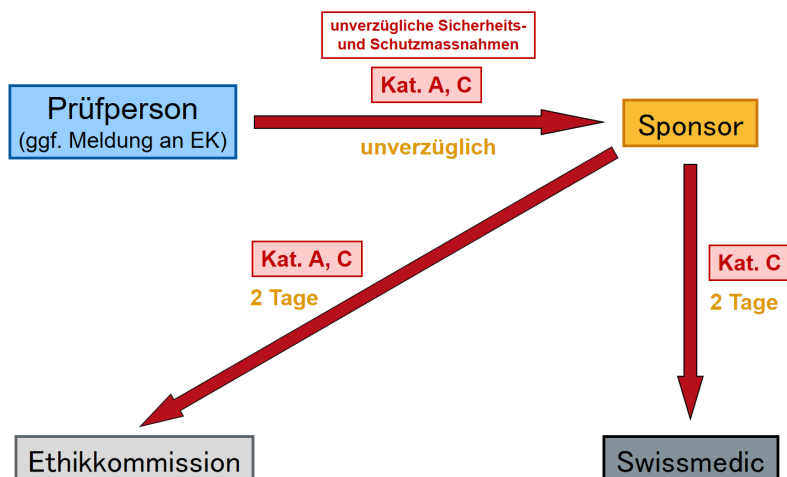
Massnahmen in KlinV-Mep-Versuchen, die auch in der EU- / EWR-Region durchgeführt werden, müssen in gleicher Frist ebenfalls an Ethikkommission und ggf. Swissmedic gemeldet werden.

Einreichung

Die Meldung der unverzüglichen Schutz- und Sicherheitsmassnahme in KlinV-Mep-Versuchen erfolgt in Abhängigkeit von der Risikokategorie entweder nur bei der Ethikkommission oder bei der Ethikkommission und bei Behörden (Swissmedic oder BAG):

- Einreichung der Meldung an die [Ethikkommission](#) gemäss swissethics- / Swissmedic-Guidance-Dokument «*Meldungen und Berichterstattung an die Ethikkommission und an Swissmedic nach der Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*» bzw. «*Overview of safety reporting in clinical trials of medical devices*»: [240130_safety_reporting-and-notifications_clino-md_v2.2.pdf](#) ([swissethics.ch](#)) online via BASEC
- Einreichung der Meldung an [Swissmedic](#) online via [Swissmedic-eGov-Portal](#) mittels eDok-Ordner-Struktur (**Ordner 17.1.0**) und ausgefülltem Swissmedic-Melde-Formular: «*Notification of Safety Measures MD IVD*» [BW610_20_022e_FO_Notification_of_safety_measures_MD_IVD_KlinVMEP.pdf](#)
 - für den Fall, dass es sich um einen klinischen Versuch mit einem Medizinprodukt / IvD der Kategorie C handelt, das ionisierende Strahlung aussenden kann, holt Swissmedic zur vollständigen Bewertung der Ereignisse ggf. noch die Einschätzung des [BAG](#) ein (s.u.)

Abb. 2: Meldung unverzüglicher Sicherheits- und Schutzmassnahmen in klinischen Versuchen mit Medizinprodukten oder IvD



Oftmals ziehen unverzügliche Sicherheits- und Schutzmassnahmen ein planbares «wesentliches/ substanzielles Amendment» des Studienprotokolls/ der Versuchsdurchführung (s.o.) nach sich.

Unerwünschte Ereignisse/ Adverse Events

Das Auftreten bestimmter unerwünschter Ereignisse/ Adverse Events (AEs) (siehe Kapitel «Sicherheitsmanagement») ist meldepflichtig. Die Art der an Ethikkommission (EK) und ggf. Behörden (Swissmedic, BAG) zu meldenden Ereignisse oder Vorkommnisse sowie die Fristen ergeben sich aus Auflagen bestimmter Schweizer Gesetze, wie dem Humanforschungsgesetz (HFG) und seiner Verordnungen sowie dem Heilmittelgesetz (HMG) und der assoziierten Verordnung über die Arzneimittel (VAM), der Medizinprodukteverordnung (MepV) und In-vitro-Diagnostika-Verordnung (IvDV).

Das [Meldeverfahren](#) ist abhängig von der [Art des klinischen Versuchs](#) und von der [Versuchskategorie](#).

Die Meldung von Ereignissen / Vorkommnissen an den Sponsor als auch an Ethikkommission und Behörden erfolgt immer in «verschlüsselter/ codierter», d.h. die Versuchsteilnehmenden nicht-identifizierenden, Weise.

Meldung von Ereignissen in Versuchen mit Arzneimitteln (ICH-E6 4.11, 5.17; ICH-E2D; HMG Art. 59, VAM Art. 61-63, KlinV Art. 40-41, 44a)

In Arzneimittelstudien meldet die **Hauptprüfperson/ der PI** alle bekannt gewordenen Serious Adverse Events (SAEs) ungeachtet der Versuchskategorie **innert 24 Stunden** an den **Sponsor** (siehe Abb. 3).

Die **Hauptprüfperson/ der PI** (ggf. der Sponsor, falls dies vorgängig so vereinbart wurde (siehe Kapitel «Akteure eines Humanforschungsversuchs»)) meldet ungeachtet der Versuchskategorie an die **Ethikkommission** (siehe Abb. 3):

- lebensbedrohliche und tödlich verlaufende Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs) innert 7 Tagen
- alle anderen SUSARs innert 15 Tagen

Der **Sponsor** meldet aus Versuchen der Kategorie B und C an die **Swissmedic** (siehe Abb. 3):

- lebensbedrohliche und tödlich verlaufende SUSARs innert 7 Tagen
- alle anderen SUSARs innert 15 Tagen

Der **Sponsor** meldet aus Arzneimittelstudien der Kategorie A gemäss **Pharmakovigilanz (PV)** an die **Swissmedic** (= zentrale Stelle) (siehe Abb. 3):

- Serious Adverse Drug Reactions (SADRs) (damit auch alle SUSARs) innert 15 Tagen
- Unexpected Adverse Drug Reactions (UADRs) innert 60 Tagen

Die Meldepflichten gelten auch dann, wenn Hauptprüfperson/ PI und / oder Sponsor über ein SUSAR Kenntnis erlangen, obwohl die Studie schon abgeschlossen ist (siehe Kapitel «Sicherheitsmanagement» zum zeitlichen Verlauf der Erhebung von AEs).

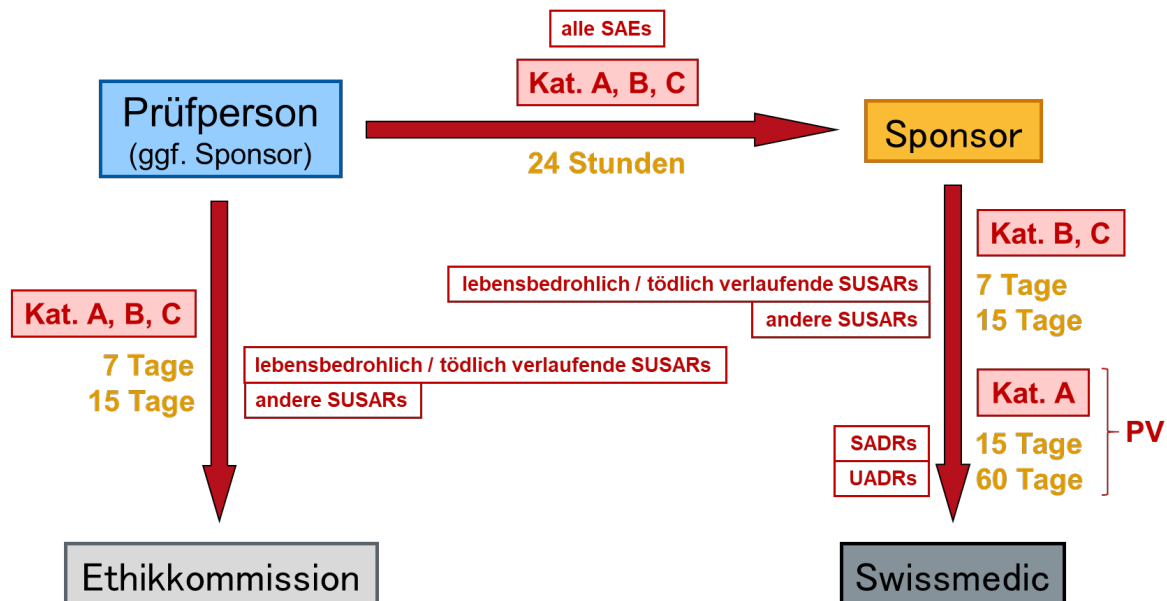
Für SUSAR-Meldungen müssen zur korrekten Einschätzung der Ereignisse entblindete Daten vorliegen → Prüfperson/ PI muss in kontrollierten, doppelt-verblindeten Studien den entsprechenden Versuchsteilnehmenden vor der Meldung eines SUSAR an Ethikkommission und ggf. Behörden entblinden, um zu wissen, welchem Behandlungsarm (siehe Kapitel «Versuchsanordnung») dieser zugeteilt war.

Einreichung

- Einreichung der Meldung an die **Ethikkommission** gemäss dem swissethics-Guidance-Dokument «*Meldungen und Berichterstattung an die Ethikkommission nach der Verordnung über klinische Versuche (KlinV) und nach der Verordnung über die Humanforschung (HFV)*» bzw. «*Overview on safety reporting and other notifications to the ethics committee in clinical trials according to ClinO and research projects according to HRO*»: [meldungen_berichte_an_ek_klinv-hfv_e_v5.0.pdf \(swissethics.ch\)](#) online via **BASEC** mittels swissethics- / SCTO-Melde-Formular «*ClinO clinical trials: Serious Adverse Event Report for investigational study drugs*»: [clino_serious_adverse_event_form.pdf \(swissethics.ch\)](#)
- Einreichung der Meldung an die **Swissmedic** gemäss dem Swissmedic-Information sheet «*Safety Reporting in clinical trials*» [BW101_20_002e_MB_Safety_reporting_in_clinical_trials.pdf](#) online via **Swissmedic-eGov-Portal** mittels **eDok_KLV-Ordner-Struktur (Ordner 13SUSAR)** und Antrags-Formular «*Submission/ Application form*» / submission type: «*Submission to an authorised clinical trial*» / form type: «**SUSAR**» sowie dem SUSAR-Meldeformular des Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS): «*CIOMS Form*»: [CIOMS Form](#)
 - für den Fall, dass es sich um ein Arzneimittel handelt, das ionisierende Strahlung aussenden kann, holt Swissmedic zur vollständigen Bewertung der Ereignisse ggf. noch die Einschätzung des **BAG** ein (s.u.)

- Einreichung der Meldungen an die [Swissmedic](#) gemäss [PV](#) via elektronischem Vigilance-Melde-Portal [EIViS: EIViS – Elektronisches Vigilance-Meldeportal \(swissmedic.ch\)](#) (vorgängige Registrierung/ Kontoeröffnung bei erstmaliger Nutzung des Portals unter: [Registrierung Swissmedic Portal](#)) → Meldeprozess im USZ-Intranet unter: [Pharmacovigilance \(PHA\) \(usz.ch\)](#); siehe auch E-Learning «[Pharmacovigilance](#)»: [USZ LMS - Pharmacovigilance Pharmacovigilance](#)

Abb. 3: Meldeverfahren für unerwünschte Ereignisse in Arzneimittelstudien (inkl. Verfahren gemäss Pharmakovigilanz (PV))



Meldung von Ereignissen in Versuchen mit Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) (ICH-E6 4.11, 5.17; ICH-E2D; HMG Art. 59, VAM Art. 61-63, KlinV Art. 40-41, 44a; Swissmedic)

In klinischen Studien mit ATMPs, wie Transplantatprodukten (TpP), gentechnisch veränderten / pathogenen Organismen (GVO) sowie der Gentherapie (GT), meldet [die Hauptprüfperson/ der PI](#) alle bekannt gewordenen SAEs ungeachtet der Versuchskategorie [innert 24 Stunden](#) an den [Sponsor](#).

Die [Hauptprüfperson/ der PI](#) meldet ungeachtet der Versuchskategorie an die [Ethikkommission](#) (siehe Abb. 4):

- lebensbedrohlich oder tödlich verlaufende SUSARs innert 7 Tagen
- alle anderen SUSARs innert 15 Tagen

Der [Sponsor](#) meldet aus Versuchen der Kategorie B und C an die [Swissmedic](#):

- SAEs (inkl. SUSARs) mit Todesfolge, lebensbedrohlich verlaufende SUSARs (ggf. auch aus dem Ausland) innert 7 Tagen
- SADR und andere SUSARs innert 15 Tagen
 - auch SADR, die während der Vorbereitung oder Durchführung der Spende von Material zur Generation von TpP auftreten
 - auch SADR, die während der Anwendung von Produkten / einer Therapie auftreten
 - auch SADR, die einem Verdacht auf virale / bakterielle Kontamination entsprechen
 - auch SADR, die durch Qualitätsmängel der Produkte hervorgerufen werden

Ereignisse in Studien der Kategorie A werden vom [Sponsor](#) gemäss [Pharmakovigilanz \(PV\)](#) an [Swissmedic](#) (= zentrale Stelle) gemeldet:

- SADR (damit auch alle SUSARs) innert 15 Tagen
- UADR innert 60 Tagen

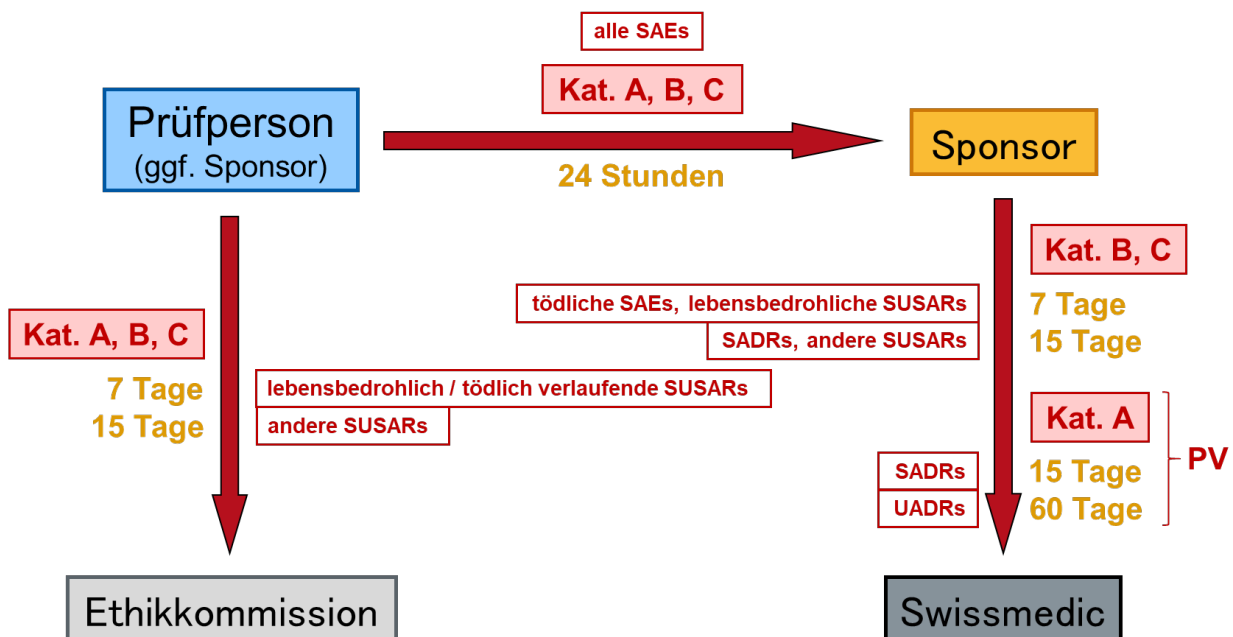
Die Meldepflichten gelten auch dann, wenn Hauptprüfperson/ PI und / oder Sponsor über ein SUSAR Kenntnis erlangen, obwohl die Studie schon abgeschlossen ist (siehe Kapitel «Sicherheitsmanagement» zum zeitlichen Verlauf der Erhebung von AEs).

Für SUSAR-Meldungen müssen zur korrekten Einschätzung der Ereignisse entblindete Daten vorliegen → Prüfperson/ PI muss in kontrollierten, doppelt-verblindeten Studien den entsprechenden Versuchsteilnehmenden vor der Meldung eines SUSAR an Ethikkommission und ggf. Behörden entblenden, um zu wissen, welchem Behandlungsarm (siehe Kapitel «Versuchsanordnung») dieser zugeteilt war.

Einreichung

- Einreichung der Meldung an die [Ethikkommission](#) gemäss dem swissethics-Guidance-Dokument «*Meldungen und Berichterstattung an die Ethikkommission nach der Verordnung über klinische Versuche (KlinV) und nach der Verordnung über die Humanforschung (HFV)*» bzw. «*Overview on safety reporting and other notifications to the ethics committee in clinical trials according to ClinO and research projects according to HRO*»: [meldungen_berichte_an_ek_klinv-hfv_e_v5.0.pdf \(swissethics.ch\)](#) online via BASEC mittels swissethics- / SCTO-Melde-Formular «*ClinO clinical trials: Serious Adverse Event Report for investigational study drugs*»: [clino_serious_adverse_event_form.pdf \(swissethics.ch\)](#)
- Einreichung der Meldung an die [Swissmedic](#) gemäss dem Swissmedic-Merkblatt «*Meldepflichten für unerwünschte Ereignisse während eines klinischen Versuchs mit ATMP sowie weiteren Produkten (Bakteriophagen etc.) und Verfahren*»: [bw315_00_961d_mb_merkblattmeldepflichtenfuerunerwuenschteereignis.pdf](#) via Email über den File Transfer Service (FTS) der Swissmedic (Nutzung des Service muss vorgängig angefragt werden via Email an biovigilance@swissmedic.ch) und dem SUSAR-Melde-Formular des Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS): «*CIOMS Form*»: [CIOMS Form](#) und / oder dem Swissmedic-Formular: «*Meldung unerwünschte Ereignisse klinV ATMP*»: https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/de/dokumente/bewilligungen/transplantate/bw315_00_960d_fo_meldung_unerwuenschte_ereig_tpp_gt_gvo.docx.download.docx/bw315_00_960d_fo_meldung_unerwuenschte_ereig_tpp_gt_gvo.docx
 - falls es sich um einen klinischen Versuch mit GVO oder der GT der Kategorie C handelt, kann Swissmedic zur vollständigen Bewertung der Ereignisse ggf. noch die Einschätzungen von Abteilungen des [BAG](#) (Abteilung Biomedizin / Sektion Biosicherheit, Humangenetik und Fortpflanzungsmedizin) einholen
- Einreichung der Meldungen an die [Swissmedic](#) gemäss [PV](#) via elektronischem Vigilance-Melde-Portal [EIViS](#): [EIViS – Elektronisches Vigilance-Meldeportal \(swissmedic.ch\)](#) (vorgängige Registrierung/ Kontoeröffnung bei erstmaliger Nutzung des Portals unter: [Registrierung Swissmedic Portal](#)) → Meldeprozess im USZ-Intranet unter: [Pharmacovigilance \(PHA\) \(usz.ch\)](#); siehe auch E-Learning «*Pharmacovigilance*»: [USZ LMS - Pharmacovigilance Pharmacovigilance](#)

Abb. 4: Meldeverfahren für unerwünschte Ereignisse in Versuchen mit ATMPs (inkl. Verfahren gemäss Pharmakovigilanz (PV))



Meldung von Ereignissen in Versuchen der Transplantation (KlinV Art. 44a, 57-57a)

In Versuchen der Transplantation meldet **die Hauptprüfperson/ der PI** alle bekannt gewordenen SAEs ungeachtet der Versuchskategorie **innert 24 Stunden** an den **Sponsor**.

Die **Hauptprüfperson/ der PI** meldet ungeachtet der Versuchskategorie an die **Ethikkommission**:

- lebensbedrohlich / tödlich verlaufende SAEs innert 7 Tagen
- andere SAEs innert 15 Tagen

Der **Sponsor** meldet aus Versuchen der Kategorie C an das **BAG**:

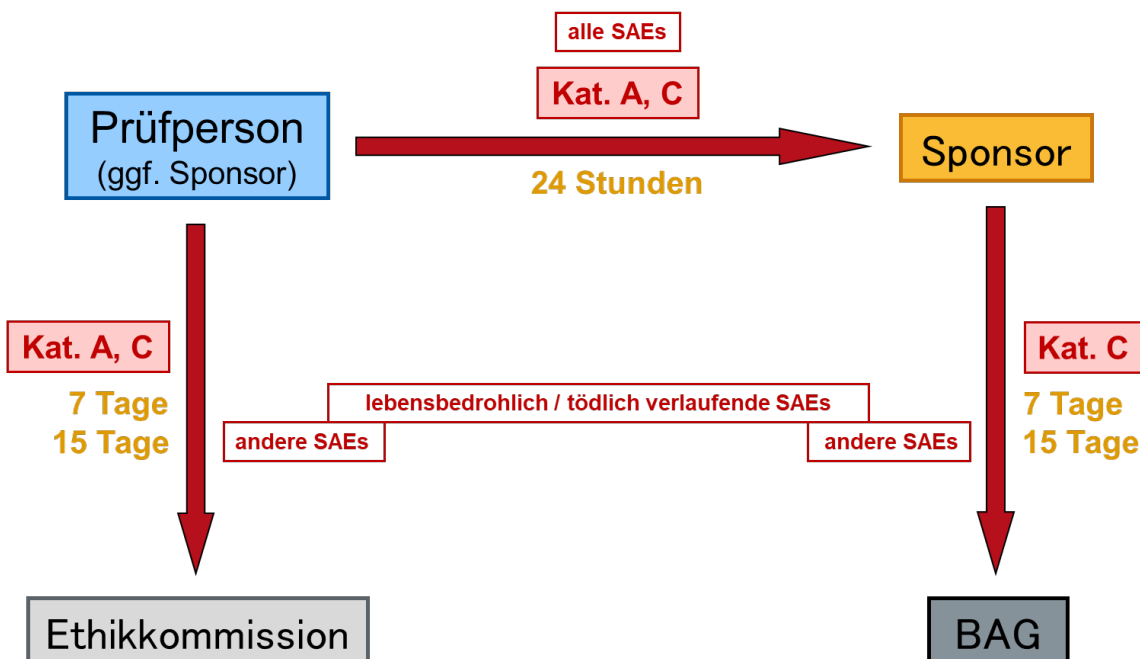
- lebensbedrohlich / tödlich verlaufende SAEs innert 7 Tagen
- andere SAEs innert 15 Tagen

Die Meldepflichten gelten auch dann, wenn Hauptprüfperson/ PI und / oder Sponsor über ein SAE Kenntnis erlangen, obwohl die Studie schon abgeschlossen ist (siehe Kapitel «Sicherheitsmanagement» zum zeitlichen Verlauf der Erhebung von AEs).

Einreichung

- Einreichung der Meldung an die **Ethikkommission** gemäss dem swissethics-Guidance-Dokument «Meldungen und Berichterstattung an die Ethikkommission nach der Verordnung über klinische Versuche (KlinV) und nach der Verordnung über die Humanforschung (HFV)» bzw. «Overview on safety reporting and other notifications to the ethics committee in clinical trials according to ClinO and research projects according to HRO»: [meldungen_berichte_an_ek_klinv-hfv_e_v5.0.pdf \(swissethics.ch\)](#) online via **BASEC** mittels swissethics- / SCTO-Melde-Formular «ClinO clinical trials: Serious Adverse Event Report for investigational study drugs»: [clino_serious_adverse_event_form.pdf \(swissethics.ch\)](#)
- Einreichung der Meldung ans **BAG** bei klinischen Versuchen der Transplantation Kategorie C gemäss Faktenblatt: «Bewilligungs- und Meldepflichten bei klinischen Versuchen der Transplantation menschlicher Organe, Gewebe und Zellen»: [Faktenblatt_KV_Tx_DE.pdf](#) elektronisch via **Online-System arTx arTx (admin.ch)**

Abb. 5: Meldeverfahren für unerwünschte Ereignisse in Versuchen der Transplantation



Meldung von Ereignissen in Übrigen klinischen Versuchen (KlinV Art. 63)

In Übrigen klinischen Versuchen meldet die **Hauptprüfperson/ der PI** alle bekannt gewordenen SAEs, bei denen ein Kausalbezug/ Zusammenhang mit der untersuchten Intervention nicht ausgeschlossen werden kann, ungeachtet der Versuchskategorie **innert 24 Stunden** an den **Sponsor**.

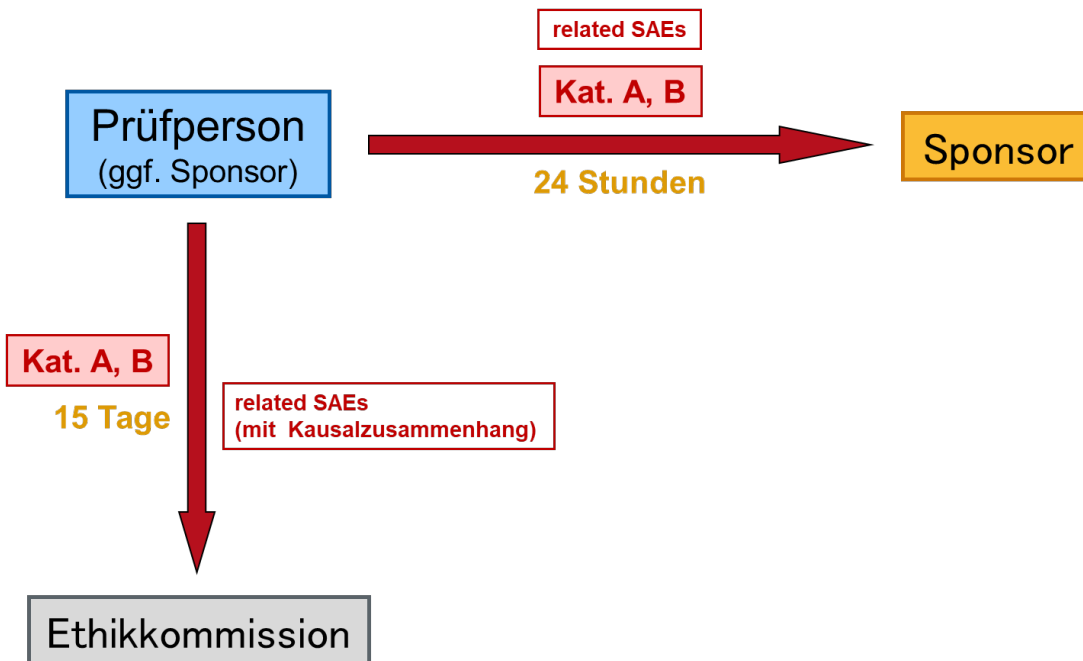
Die **Hauptprüfperson/ der PI** meldet ungeachtet der Versuchskategorie an die **Ethikkommission**:

- related SAEs (also mit Kausalbezug/ Zusammenhang zur Intervention) innert 15 Tagen

Einreichung

- Einreichung der Meldung an die **Ethikkommission** gemäss dem swissethics-Guidance-Dokument «Meldungen und Berichterstattung an die Ethikkommission nach der Verordnung über klinische Versuche (KlinV) und nach der Verordnung über die Humanforschung (HFV)» bzw. «Overview on safety reporting and other notifications to the ethics committee in clinical trials according to ClinO and research projects according to HRO»: [meldungen-berichte-an-ek-klinv-hfv-e-v5.0.pdf \(swissethics.ch\)](https://www.swissethics.ch/meldungen-berichte-an-ek-klinv-hfv-e-v5.0.pdf) online via **BASEC** mittels swissethics-Melde-Formular «Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (serious adverse events, SAE) nach KlinV Kapitel 4 Übrige klinische Versuche» bzw. «Serious Adverse Event (SAE) Report Form for ClinO Chapter 4. Other clinical trials»: [clino-serious-adverse-event-form-other-clinical-trials.pdf \(swissethics.ch\)](https://www.swissethics.ch/clino-serious-adverse-event-form-other-clinical-trials.pdf)

Abb. 6: Meldeverfahren von unerwünschten Ereignissen in Übrigen klinischen Versuchen



Meldung von Ereignissen in Medizinprodukteprüfungen und IvD-Leistungsstudien ((EU) 2017/745 Art. 2, 87-90; (EU) 2017/746 Art. 2, 82-85; MDCG 2020-10/1; ISO 14155:2020 3.19; ISO 20916:2019 3.16; MepV Art. 66; IvDV Art. 59; KlinV-Mep Art. 32-33)

In Medizinprodukteprüfungen oder IvD-Leistungsstudien meldet [die Hauptprüfperson/ der PI](#) alle bekannt gewordenen SAEs sowie alle Produktmängel ungeachtet der Versuchskategorie [unverzüglich](#) an den [Sponsor](#).

Der [Sponsor](#) (ggf. die Hauptprüfperson/ der PI, falls dies vorgängig so vereinbart wurde (siehe Kapitel «Akteure eines Humanforschungsversuches»)) meldet versuchs- und kategorieabhängig [unverzüglich](#) an die [Ethikkommission](#):

- SAEs und Produktmängel mit SADE-Potential bei IvD-Leistungsstudien der Kategorie A2 sowie Medizinprodukteprüfungen und IvD-Leistungsstudien der Kategorie C (bei konformitätsbezogenen Kategorie C1- oder -C2-Versuchen auch aus Ausland)
- SAEs bedingt durch das mit der Prüfung oder Studie assoziierte Prüfverfahren bei IvD-Leistungsstudien der Kategorie A1 und Medizinprodukteprüfungen der Kategorie A

Der [Sponsor](#) meldet an die [Swissmedic](#) unverzüglich:

- SAEs und Produktmängel mit SADE-Potential bei Medizinprodukteprüfungen und IvD-Leistungsstudien der Kategorie C (bei konformitätsbezogenen Kategorie C1- oder -C2-Versuchen auch aus Ausland)

Als [Produktmangel](#) (s.o.) gilt dabei:

- Unzulänglichkeit an einem Medizinprodukt (inkl. IvD) bzgl. Identität, Qualität, Haltbarkeit, Zuverlässigkeit, Sicherheit oder Leistung (inkl. Fehlfunktionen, Anwendungsfehlern oder Unzulänglichkeiten der vom Hersteller bereitgestellten Information)

Als [Produktmangel mit SADE-Potential](#) (s.o.) gilt:

- ein Ereignis, das aufgrund eines Mangels an einem Medizinprodukt oder IvD (oder infolge einer Entscheidung zum weiteren Patientenmanagement basierend auf einem IvD-Testergebnis) zu einem SAE hätte führen können (= «[Beinahe-SAE](#)»), wenn:
 - keine geeigneten Massnahmen ergriffen worden wären
 - nicht dagegen eingeschritten worden wäre

- die Umstände weniger günstig gewesen wären

Aufgrund der nur geringen Zeitspanne, die zur Einreichung der Meldung der Ereignisse / Produktmängel zur Verfügung steht, kann der Sponsor zunächst erstmal eine unvollständige Meldung einreichen, die er mit späteren Nachmeldungen komplettiert.

Ereignisse in Medizinprodukteprüfungen und IVD-Leistungsstudien der Kategorie A werden vom **Sponsor** gemäss **Materiovigilanz (MV)** an die **Swissmedic** gemeldet:

- SAEs (damit auch alle USAEs) unverzüglich
 - normale SAEs (nicht später als innert 15 Tagen)
 - SAEs mit Todesfolge oder unvorhergesehener schwerwiegender Verschlechterung des Gesundheitszustandes (nicht später als innert 10 Tagen)
 - SAEs, die eine schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit kreieren können (nicht später als innert 2 Tagen)

Einreichung

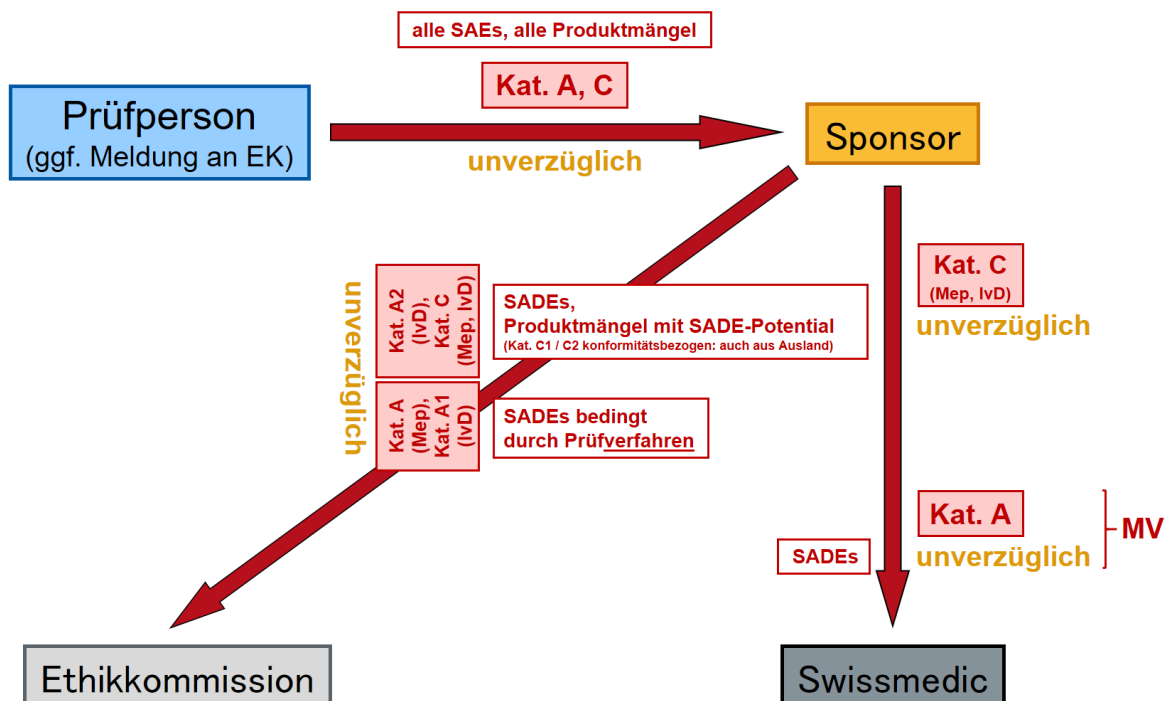
- Einreichung der Meldung an die **Ethikkommission** von Ereignissen aus Prüfzentren in der Schweiz gemäss dem swissethics- / Swissmedic-Guidance-Dokument «*Meldungen und Berichterstattung an die Ethikkommission und an Swissmedic nach der Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*» bzw. «*Overview of safety reporting in clinical trials of medical devices*»: [240130_safety_reporting-and-notifications_clino-md_v2.2.pdf \(swissethics.ch\)](#) online via BASEC mittels dem swissethics- / Swissmedic-Meldeformular «*SAE-CH und DD-CH MD*»: [BW610_20_023e_FO_SAE-CH_and_DD-CH_KlinVMEP \(swissethics.ch\)](#) (für Medizinprodukteprüfungen) oder swissethics- / Swissmedic-Meldeformular «*SAE-CH und DD-CH IVD*»: [BW610_20_024e_FO_SAE-CH_and_DD-CH_IVD_KlinVMEP.pdf](#) (für IVD-Leistungsstudien) **oder** von Ereignissen aus internationalen multizentrischen Versuchen (Prüfzentren Schweiz und EU) gemäss Dokument «*MDCG 2020-10/1 Rev 1 - Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745*» [md_mdcg_2020-10-1_guidance_safety_reporting_en.pdf \(europa.eu\)](#) mittels Excel-File «*MDCG 2020-10/2 Clinical Investigation Summary Safety Report Form v1.1*» [md_mdcg_2020-10-2_guidance_safety_report_form_en.xlsx \(live.com\)](#) (für Medizinprodukteprüfungen) oder gemäss dem Dokument «*MDCG 2024-4 Safety reporting in performance studies of in vitro diagnostic medical devices under Regulation (EU) 2017/746*» [5cc894e0-331d-4fa2-8ab3-cdd4437c48fc_en \(europa.eu\)](#) mittels Excel-File «*MDCG 2024-4 Appendix – Performance Study Summary Safety Reporting Form*» https://health.ec.europa.eu/document/download/54cbbfd4-5808-4560-93ef-017f2a3b0f41_en?filename=mdcg_2024-4_appendix_en.xlsm (für IVD-Leistungsstudien)
- Einreichung der Meldung von Ereignissen aus Prüfzentren in der Schweiz an die **Swissmedic** gemäss dem swissethics- / Swissmedic-Guidance-Dokument «*Meldungen und Berichterstattung an die Ethikkommission und an Swissmedic nach der Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*» bzw. «*Overview of safety reporting in clinical trials of medical devices*»: [240130_safety_reporting-and-notifications_clino-md_v2.2.pdf \(swissethics.ch\)](#) online via **Swissmedic-eGov-Portal** mittels **eDok-Ordner-Struktur (Ordner 00.3.0)** und dem swissethics- / Swissmedic-Melde-Formular «*SAE-CH und DD-CH MD*» [BW610_20_023e_FO_SAE-CH_and_DD-CH_KlinVMEP \(swissethics.ch\)](#) (für Medizinprodukteprüfungen) oder «*SAE-CH und DD-CH IVD*» [BW610_20_024e_FO_SAE-CH_and_DD-CH_IVD_KlinVMEP.pdf](#) (für IVD-Leistungsstudien) **oder** von Ereignissen aus internationalen multizentrischen Versuchen (Prüfzentren Schweiz und EU) gemäss Dokument «*MDCG 2020-10/1 Rev 1 - Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745*» [md_mdcg_2020-10-1_guidance_safety_reporting_en.pdf \(europa.eu\)](#) mittels Excel-File «*MDCG 2020-10/2 Clinical Investigation Summary Safety Report Form v1.1*» [md_mdcg_2020-10-2_guidance_safety_report_form_en.xlsx \(live.com\)](#) (für Medizinprodukteprüfungen) oder gemäss dem Dokument «*MDCG 2024-4 Safety reporting in performance studies of in vitro diagnostic medical devices under Regulation (EU) 2017/746*» [5cc894e0-331d-4fa2-8ab3-cdd4437c48fc_en \(europa.eu\)](#) mittels Excel-File «*MDCG 2024-4 Appendix – Performance Study*

Summary Safety Reporting Form» https://health.ec.europa.eu/document/download/54cbbfd4-5808-4560-93ef-017f2a3b0f41_en?filename=mdcg_2024-4_appendix_en.xlsm (für IvD-Leistungsstudien) per Email an: clinicaltrials.devices@swissmedic.ch (alternativ online via Swissmedic-eGov-Portal mittels eDok-Ordner-Struktur (**Ordner 17.1.0**))

- für den Fall, dass es sich um ein Medizinprodukt / IvD handelt, das ionisierende Strahlung aussenden kann, holt Swissmedic zur vollständigen Bewertung der Ereignisse ggf. noch die Einschätzung des BAG ein (s.u.)

- Einreichung der Meldungen an die Swissmedic gemäss MV via institutsspezifischer Kontaktperson «Materiovigilance» (Meldeprozess am USZ inkl. Meldeformulare im USZ-Intranet unter: [Materiovigilance \(usz.ch\)](#)) → siehe auch E-Learning «Materiovigilance» [USZ LMS - Materiovigilance Materiovigilance](#) und Brain Drop «Materiovigilance» [Brain Drop Materiovigilance \(usz.ch\)](#)

Abb. 7: Meldeverfahren für unerwünschte Ereignisse in Medizinprodukteprüfungen oder IvD-Leistungsstudien (inkl. Verfahren gemäss Materiovigilanz (MV))



Meldung von Ereignissen in nicht-klinischen Versuchen nach HFV Kapitel 2 (HFV Art. 21)

In nicht-klinischen Humanforschungsversuchen meldet die Projektleitung ungeachtet der Kategorie alle bekannt gewordenen Serious Events (SEs), die per Definition bereits einen Kausalbezug zum Prozess der Datenerhebung oder Probenentnahme haben (siehe Kapitel «Sicherheitsmanagement»), **innert 24 Stunden** an den Sponsor.

Die Projektleitung meldet ungeachtet der Kategorie an die Ethikkommission:

- SEs (inkl. Bericht über Zusammenhang und weiteres Vorgehen) innert 7 Tagen

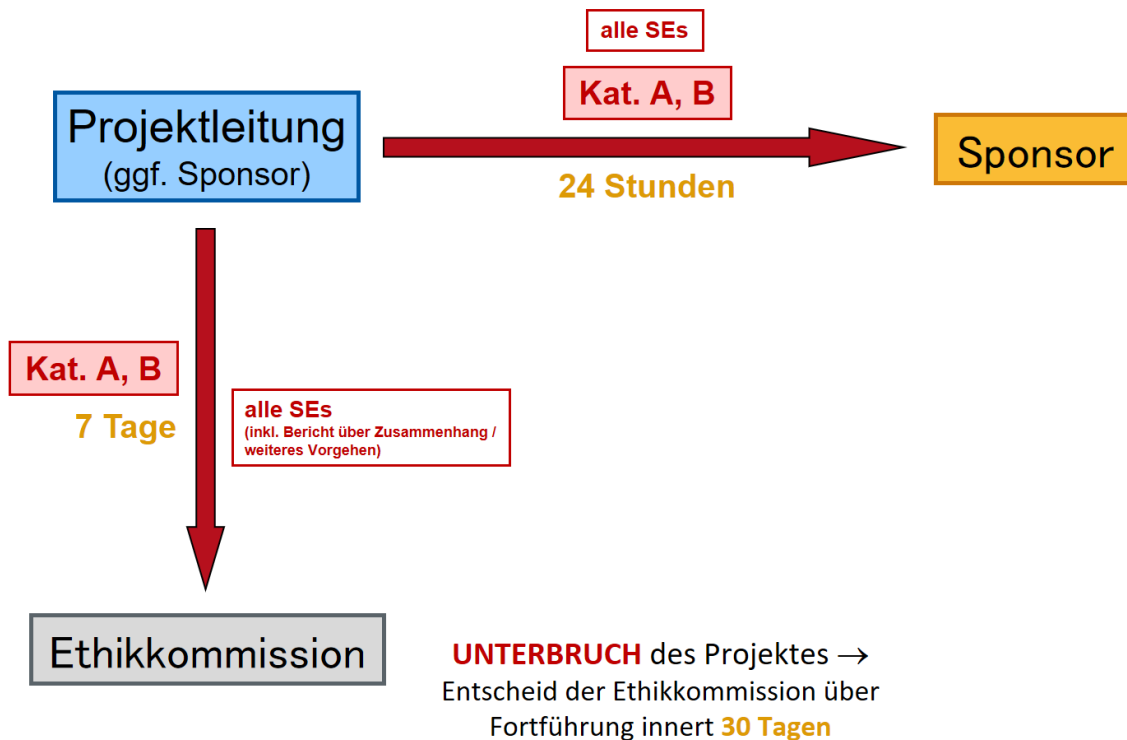
Einreichung

- Einreichung der Meldung an die Ethikkommission gemäss dem swissethics-Guidance-Dokument «Meldungen und Berichterstattung an die Ethikkommission nach der Verordnung über klinische Versuche (KlinV) und nach der Verordnung über die Humanforschung (HFV)» bzw. «Overview on safety reporting and other notifications to the ethics committee in clinical trials according to ClinO and research

projects according to HRO»: [meldungen berichte an ek klinv-hfv e v5.0.pdf \(swissethics.ch\)](#) online via BASEC mittels swissethics- / SCTO-Melde-Formular «HRO research project: Serious Event Report»: [hro_serious_event_form.pdf \(swissethics.ch\)](#)

CAVE: Nach Auftreten eines SEs ist der Humanforschungsversuch zu [unterbrechen](#). Die Ethikkommission entscheidet dann nach Meldung des SEs innert 30 Tagen über die Fortführung des Projektes.

Abb. 8: Meldeverfahren von unerwünschten Ereignissen in nicht-klinischen Versuchen nach HFV Kapitel 2



Meldungen während multizentrischer Versuche

In multizentrischen Versuchen informiert der Sponsor die Hauptprüfpersonen/ PIs / ProjektleiterInnen aller beteiligter Prüfzentren/ study sites über alle an die Ethikkommission und ggf. Behörden gemeldete Ereignisse.

Bei [multizentrischen](#) Humanforschungsversuchen meldet die [koordinierende Prüfperson/ der koordinierende PI / die Projektleitung](#) alle meldepflichtigen Ereignisse / Vorkommnisse / Produktmängel innert gleicher Fristen wie bei monozentrischen Ereignissen (s.o.) auch an die entsprechenden [beteiligten Ethikkommissionen](#).

Jährlicher Sicherheitsbericht/ Annual Safety Report (ICH-E2F; MDCG 2020-10/2; KlinV Art. 43, 57b, 62; KlinV-Mep Art. 35, 38, swissethics, Swissmedic, BAG)

[Einmal pro Jahr](#) muss bei allen klinischen Versuchen bei der Ethikkommission und ggf. auch bei Behörden (Swissmedic, BAG) ein [Sicherheitsbericht/ Annual Safety Report \(ASR\)](#), also eine Zusammenfassung über alle sicherheitsrelevanten Ereignisse, Vorkommnisse oder anberaumte Sicherheits- und Schutzmassnahmen eingereicht werden. Der Sponsor erstellt diesen auf Basis aller von der Hauptprüfperson/ des PI an ihn gemeldeten Ereignisse und Vorkommnisse.

Der Sicherheitsbericht enthält u.a.:

- Name des Prüfproduktes, Studien-Code/ study ID, Swissmedic-Referenz-Nummer
- Berichtszeitraum
- Begleitbrief/ cover letter mit Zusammenfassung des Berichtes, Stand/ Fortschritt des klinischen Versuchs (Anzahl Zentren, Anzahl Patienten, Anzahl schwerwiegender Ereignisse, Anzahl nicht-schwerwiegender Arzneimittelreaktionen (in In- und Ausland))
- Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
- eine zusammenfassende Sicherheitsbewertung
- die Liste mit allen meldepflichtigen Ereignissen inkl. dem vorgenommenen Assessment zu Schweregrad/ Seriousness, Kausalbezug/ Relatedness, etc. (aus In- und Ausland)
- alle nicht-schwerwiegenden Arzneimittelwirkungen (aus Ausland)
- alle unerwünschten Ereignisse und Produktmängel sowie Informationen zum Stand/ Fortschritt des Versuches bei Kategorie C-Versuchen mit Medizinprodukten oder IvD aus Prüfzentren im europäischen Ausland

Einreichung

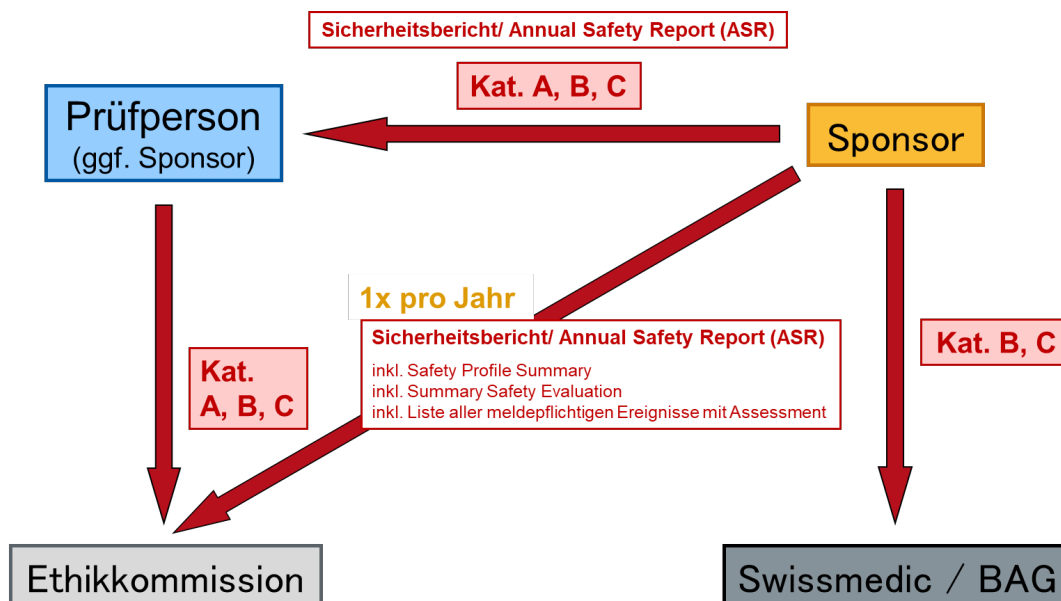
- Einreichung des Berichtes an die [Ethikkommission](#) gemäss dem swissethics-Guidance-Dokument «*Meldungen und Berichterstattung an die Ethikkommission nach der Verordnung über klinische Versuche (KlinV) und nach der Verordnung über die Humanforschung (HFV)*» bzw. «*Overview on safety reporting and other notifications to the ethics committee in clinical trials according to ClinO and research projects according to HRO*»: [meldungen_berichte_an_ek_klinv-hfv_e_v5.0.pdf \(swissethics.ch\)](#) online via [BASEC](#) mittels swissethics- / SCTO-Formular «*Investigator initiated trials (IITs) under ClinO/ClinO-MD: Annual Safety Report*»: [clino_annual_safety_report.pdf \(swissethics.ch\)](#)
- Einreichung des Berichtes an die [Swissmedic](#) gemäss dem Swissmedic-Information sheet «*Safety Reporting in clinical trials*» [BW101_20_002e_MB_Safety_reporting_in_clinical_trials.pdf](#) online via [Swissmedic-eGov-Portal](#) und dem eGov-Service «eSubmissions» mittels [eDok_KLV](#)-Ordner-Struktur (Ordner 10ASR) und Antrags-Formular «*Submission/ Application form*» / submission type: «*Submission to an authorised clinical trial*» / form type: «*REPORTING*» (bei Arzneimittelstudien) **oder** gemäss dem swissethics- / Swissmedic-Guidance-Dokument «*Meldungen und Berichterstattung an die Ethikkommission und an Swissmedic nach der Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*» bzw. «*Overview of safety reporting in clinical trials of medical devices*»: [240130_safety_reporting-and-notifications_clino-md_v2.2.pdf \(swissethics.ch\)](#) online via [Swissmedic-eGov-Portal](#) und den eGov-Service «eMessage» mittels [eDok](#)-Ordner-Struktur (**Ordner 17.3.0**) (bei Medizinprodukteprüfungen / IvD-Leistungsstudien)
 - für den Fall, dass es sich um ein Heilmittel handelt, das ionisierende Strahlung aussenden kann, leitet Swissmedic den ASR bei klinischen Versuchen der Kategorie C auch an das [BAG](#) weiter (s.u.)
- Einreichung des Berichtes an das [BAG](#) bei Versuchen der Transplantation Kategorie C gemäss BAG-Faktenblatt «*Bewilligungs- und Meldepflichten bei klinischen Versuchen der Transplantation menschlicher Organe, Gewebe und Zellen*»: [Faktenblatt_KV_Tx_DE.pdf](#) elektronisch via [Online-System arTx arTx \(admin.ch\)](#)

Anstelle dem ASR werden auch ASR-Korrelate akzeptiert, die in Europa wie folgt genannt werden:

- DSUR (Development Safety Update Report) (gemäss ICH-E2F)
- PSUR (Periodic Safety Update Report)

Im Rahmen der Einreichung des ASR werden auch alle vorgenommenen nicht-substanziellen/ nicht-wesentlichen, also nicht-meldepflichtigen Amendments eines Forschungsversuches (s.o.) an die Ethikkommission mit rapportiert.

Abb. 9: Jährliche Berichterstattung über Safety-relevante Aspekte in Form des jährlichen Sicherheitsberichtes/ Annual Safety Report (ASR)



Beginn, Abschluss, Abbruch, Unterbruch und Wiederaufnahme von Humanforschungsversuchen

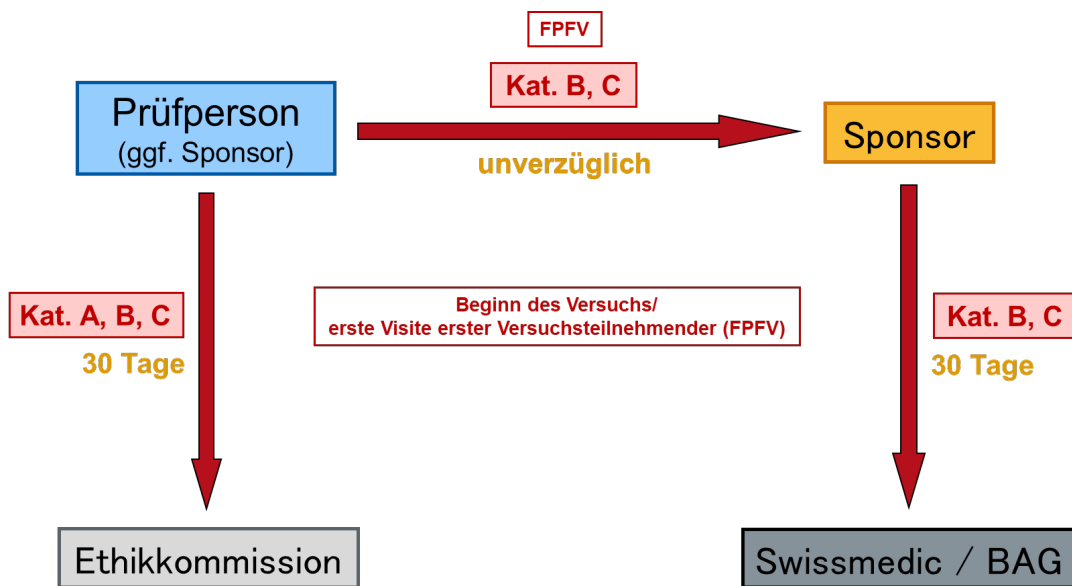
Meldung des Beginns von Studien nach KlinV (KlinV Art. 38; 57, 62; swissethics, Swissmedic)

Die Prüfperson/ der PI meldet den Beginn einer klinischen Studie, also den Zeitpunkt der ersten Visite des ersten eingeschlossenen Patienten (**First Patient First Visit (FPFV)** = Datum der ersten unterzeichneten Einwilligungserklärung/ Informed Consent Form (ICF)) innert **30 Tagen** an die **Ethikkommission**. Gleichfalls meldet der Sponsor dies für Kategorie B- oder -C-Studien innert **30 Tagen** an die **Swissmedic** oder das **BAG**.

Einreichung

- Einreichung der Meldung an die **Ethikkommission online** via **BASEC** gemäss swissethics-Guidance-Dokument «*Meldungen und Berichterstattung an die Ethikkommission nach der Verordnung über klinische Versuche (KlinV) und nach der Verordnung über die Humanforschung (HFV)*» bzw. «*Overview on safety reporting and other notifications to the ethics committee in clinical trials according to ClinO and research projects according to HRO*»: [meldungen-berichte-an-ek-klinv-hfv-e-v5.0.pdf \(swissethics.ch\)](https://www.swissethics.ch/meldungen-berichte-an-ek-klinv-hfv-e-v5.0.pdf)
- Einreichung der Meldung an **Swissmedic** erfolgt online via **Swissmedic-eGov-Portal** mittels **eDok_KLV**-Ordner-Struktur und Antrags-Formular «*Submission/ Application form*» / submission type: «*Submission to an authorised clinical trial*» / form type: «*REPORTING*»

Abb. 10: Meldung des Beginns (FPFV) eines klinischen Versuchs nach KlinV



Meldung und Berichterstattung bei Abschluss, Abbruch, Unterbruch und Wiederaufnahme von Humanforschungsversuchen ((EU) 2017/745 Anhang XV Kap. I, Kap. III; (EU) 2017/746 Anhang XIII Teil A; KlinV Art. 38, 44, 57, 62; KlinV-Mep Art. 34, 36, 39, 49; HFV Art. 6a, 22, 36; swissethics, Swissmedic, BAG)

Am **Ende von Versuchen**, das als letzter Folgebesuch/ letzte Visite des letzten Patienten (Last Patient Last Visit (LPLV)) in klinischen Versuchen oder als letzte Erhebung gesundheitsbezogener Daten/ letzte Entnahme biologischen Materials in nicht-klinischen Versuchen nach HFV Kapitel 2 definiert ist, muss der **Abschluss** klinischer Versuche nach KlinV in der Schweiz innert 30 Tagen (das globale Ende internationaler multizentrischer KlinV-Versuche innert 90 Tagen), von Medizinprodukteprüfungen und IvD-Leistungsstudien innert 15 Tagen und von nicht-klinischen Projekten innert 90 Tagen an die **Ethikkommission** und **ggf. die Behörden** gemeldet werden. Bei internationalen multizentrischen Versuchen gilt «Last Patient Last Visit (LPLV)» unter Betrachtung aller, ggf. auch ausländischer, Prüfzentren/ study sites (= globaler Abschluss) als Referenzdatum für die Meldung.

Abbrüche, Unterbrüche (und die **Wiederaufnahme**) müssen bei klinischen Versuchen innert 15 Tagen und bei nicht-klinischen Projekten (inkl. Begründung) innert 90 Tagen an die **Ethikkommission** und **ggf. die Behörden** gemeldet werden. Dauert der Unterbruch eines klinischen Arzneimittelversuchs mehr als 2 Jahre, gilt der Versuch als abgebrochen.

CAVE: Eine Besonderheit stellt hier die Meldung von Abbrüchen oder Unterbrüchen von Medizinprodukteprüfungen oder IvD-Leistungsstudien dar, die aus Sicherheitsgründen vorgenommen wurden; diese müssen innert 24 Stunden an die entsprechenden Instanzen gemeldet werden.

Einreichung

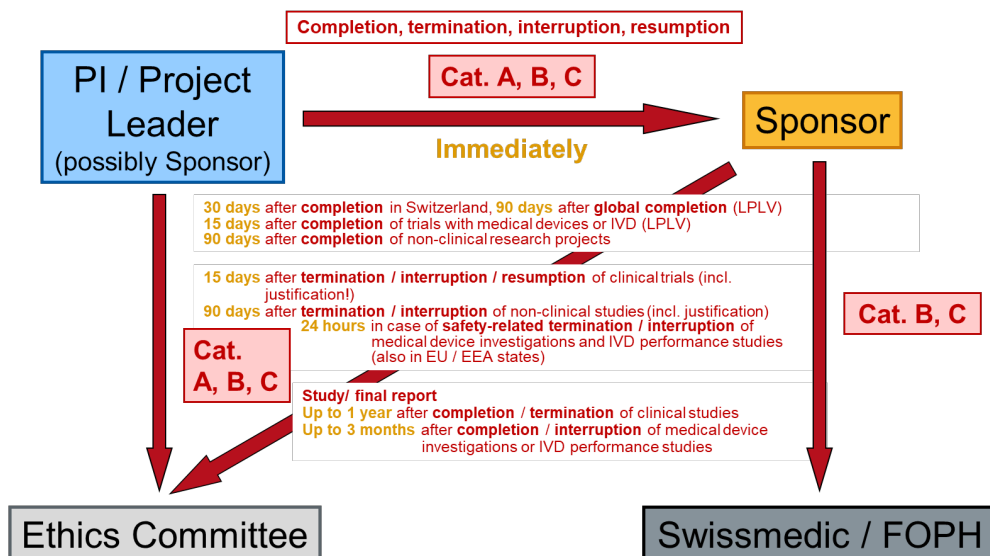
- Einreichung der Meldung an die **Ethikkommission online** via **BASEC** gemäss swissethics-Guidance-Dokument «*Meldungen und Berichterstattung an die Ethikkommission nach der Verordnung über klinische Versuche (KlinV) und nach der Verordnung über die Humanforschung (HFV)*» bzw. «*Overview on safety reporting and other notifications to the ethics committee in clinical trials according to ClinO and research projects according to HRO*»: [meldungen_berichte_an_ek_klinv-hfv_e_v5.0.pdf \(swissethics.ch\)](#) mittels swissethics-Formular «*Abschluss oder Abbruch des klinischen Versuchs oder des Forschungsprojekts*» bzw. «*Notification of the completion of a clinical trial (ClinO), a clinical trial of*

medical device (ClinO-MD) or of a research project (HRO) to the Ethics Committee»:

https://swissethics.ch/assets/Meldungen/notificationstudyend_e.docx

- Einreichung der Meldung an die [Swissmedic](#) gemäss Swissmedic-Guideline «*Guideline Amendments Clinical Trials*» [BW101 10 003e MB Guideline Amendments Clinical Trials.pdf](#) online via [Swissmedic-eGov-Portal](#) mittels [eDok-KLV-Ordner-Struktur](#) und Antrags-Formular «*Submission/ Application form*» / submission type: «[Submission to an authorised clinical trial](#)» / form type: «[REPORTING](#)» (bei klinischen Versuchen mit Arzneimitteln) **oder** gemäss Swissmedic-Information sheet «*Clinical investigations with medical devices*»:
[BW600 00 015e MB Clinical investigations with medical devices.pdf](#) oder Swissmedic-Information sheet «*Performance studies with IVD*»:
[BW600 00 016e MB Information performance studies IVD KlinVMEP.pdf](#) online via [Swissmedic-eGov-Portal](#) mittels [eDok](#)-Ordner-Struktur (Ordner 17.5.0) und dem Formular «*Modifications, notifications, reports MD IVD*»:
[BW610 20 021e FO Modifications notifications reports MD IVD KlinVMEP.pdf](#) (bei klinischen Versuchen mit Medizinprodukten oder IVD)
- für den Fall, dass es sich um ein Heilmittel handelt, das ionisierende Strahlung aussenden kann, leitet Swissmedic die Meldungen bei klinischen Versuchen der Kategorie C auch an das [BAG](#) weiter (s.u.)
- Einreichung der Meldung an das [BAG](#) bei Versuchen der Transplantation Kategorie C gemäss BAG-Faktenblatt «*Bewilligungs- und Meldepflichten bei klinischen Versuchen der Transplantation menschlicher Organe, Gewebe und Zellen*»: [Faktenblatt KV Tx DE.pdf](#) elektronisch via [Online-System arTx arTx \(admin.ch\)](#)

Abb. 11: Meldungen und Berichterstattungen nach Abschluss (LPLV), Abbruch, Unterbruch und Wiederaufnahme von klinischen und nicht-klinischen Versuchen (inkl. Einreichung zusammenfassender Schlussbericht)



In der Folge der Meldung von Abschluss, Unterbruch oder Abbruch besteht zumindest für **klinische Versuche** noch eine Berichterstattungspflicht bei **Ethikkommission** und ggf. **Behörden**. Der **zusammenfassende Schlussbericht/ study report** muss bei klinischen Versuchen innert 1 Jahr nach Abschluss oder Abbruch eingereicht werden, nach Abbruch oder Unterbruch von Medizinprodukteprüfungen oder IVD-Leistungstudien innert 3 Monaten. Auch hierfür gilt «Last Patient Last Visit (LPLV)» als Referenzdatum für die Berichterstattung.

Für nicht-klinische Versuche besteht keine solche Berichterstattungspflicht, ausser es wurden Begleituntersuchungen mit ionisierender Strahlung durchgeführt, bei denen für die eingesetzten Strahlungsquellen (Radiopharmazeutika, Medizinprodukte) keine Zulassung / CE-Markierung besteht bzw. diese nicht zulassungskonform oder aber mit Abweichung von der Gebrauchsanweisung eingesetzt wurden, d.h. das BAG im Bewilligungsverfahren involviert war (s.u., siehe Kapitel «Bewilligungsverfahren»).

Im Schlussbericht zu Versuchen mit ionisierender Strahlung müssen (zusätzlich) alle für den Strahlenschutz relevante Angaben gemacht werden, v.a. eine retrospektive Dosisabschätzung pro Versuchsteilnehmendem (s.u.).

Swissethics als auch die Behörden schreiben das Format für den zusammenfassenden Studien-/ Schlussbericht (v.a. bei Investigator Initiated Trials (IITs)) nicht vor.

Einreichung

- Einreichung des Berichtes an die [Ethikkommission](#) gemäss dem swissethics-Guidance-Dokument «*Meldungen und Berichterstattung an die Ethikkommission nach der Verordnung über klinische Versuche (KlinV) und nach der Verordnung über die Humanforschung (HFV)*» bzw. «*Overview on safety reporting and other notifications to the ethics committee in clinical trials according to ClinO and research projects according to HRO*»: [meldungen_berichte_an_ek_klinv-hfv_e_v5.0.pdf \(swissethics.ch\)](#) online via [BASEC](#)
 - für den Fall, dass es sich um einen klinischen oder nicht-klinischen Versuch handelt, in dem Begleituntersuchungen mit ionisierender Strahlung durchgeführt wurden und für den das BAG in den Bewilligungsprozess involviert war (s.o.), geht der zusammenfassende Studien-/ Schlussbericht auch an das [BAG](#) (s.u.)
- Einreichung des Berichtes an die [Swissmedic](#) gemäss Swissmedic-Guideline «*Guideline Amendments Clinical Trials*» [BW101_10_003e_MB_Guideline_Amendments_Clinical_Trials.pdf](#) online via [Swissmedic-eGov-Portal](#) mittels [eDok-KLV-Ordner-Struktur \(Ordner 14FSR\)](#) und Antrags-Formular «*Submission/ Application form*» / submission type: «*Submission to an authorised clinical trial*» / form type: «*REPORTING*» (bei klinischen Versuchen mit Arzneimitteln) oder gemäss Swissmedic-Information sheet «*Clinical investigations with medical devices*»: [BW600_00_015e_MB_Clinical_investigations_with_medical_devices.pdf](#) oder Swissmedic-Information sheet «*Performance studies with IVD*»: [BW600_00_016e_MB_Information_performance_studies_IVD_KlinVMEP.pdf](#) online via [Swissmedic-eGov-Portal](#) mittels [eDok-Ordner-Struktur \(Ordner 17.4.0\)](#) und dem Formular «*Modifications, notifications, reports MD IVD*»: [BW610_20_021e_FO_Modifications_notifications_reports_MD_IVD_KlinVMEP.pdf](#) (bei klinischen Versuchen mit Medizinprodukten oder IVD)
 - für den Fall, dass es sich um ein Heilmittel handelt, das ionisierende Strahlung aussenden kann, geht der zusammenfassende Studien-/ Schlussbericht bei klinischen Versuchen der Kategorie C auch an das [BAG](#) (s.u.)
- Einreichung des Berichtes an das [BAG](#) bei Versuchen der Transplantation Kategorie C gemäss BAG-Faktenblatt «*Bewilligungs- und Meldepflichten bei klinischen Versuchen der Transplantation menschlicher Organe, Gewebe und Zellen*»: [Faktenblatt_KV_Tx_DE.pdf](#) elektronisch via [Online-System arTx arTx \(admin.ch\)](#)

Hinweis:

Weitere Informationen zum Aufbau und Inhalten des zusammenfassenden Schlussberichtes/ study report → siehe **GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3**

Meldungen und Berichterstattung bei Versuchen mit ionisierender Strahlung

Meldungen bei Versuchen, in denen ionisierende Strahlung zur Anwendung kommt (KlinV Art. 36-36a, 44-44a, 57a, 62; KlinV-Mep Art. 39; HFV Art. 21, 23; StSV Art. 45)

Auch bei Versuchen, in denen ionisierende Strahlung zur Anwendung kommt, werden alle meldepflichtigen Ereignisse (s.o.) entsprechend der Fristen (s.o.) an [Ethikkommission](#) und ggf. [Swissmedic / BAG](#) gemeldet. Bei Kategorie C-Versuchen mit Heilmitteln, die ionisierende Strahlung aussenden können und in denen die Strahlungsquelle Gegenstand der Prüfung ist, erfolgt von Seiten der [Swissmedic](#) eine [Weiterleitung](#) aller vom Sponsor an das Institut gemeldeten Ereignisse / Vorkommnisse auch ans [BAG](#), da das Amt via Stellungnahme zu Anfang auch in das Bewilligungsverfahren mit involviert ist (siehe Kapitel «Bewilligungsverfahren»).

Bei Versuchen inkl. Begleituntersuchungen mit ionisierender Strahlung, werden alle meldepflichtigen Ereignisse / Vorkommnisse in den bekannten Fristen (s.o.) nicht nur an die Ethikkommission und ggf. die [Swissmedic](#) gemeldet, sondern von der Ethikkommission aus auch an das [BAG](#), wenn dieses zu Anfang mit in das Bewilligungsverfahren involviert war (siehe Kapitel «Bewilligungsverfahren»).

Bei allen Versuchen, in denen ionisierende Strahlung zum Einsatz kommt, prüft jeweils die Hauptprüfperson/ der PI / die Projektleitung auch die Einhaltung des zulässigen Dosisrichtwertes. Dieser liegt unter Einberechnung aller Strahlungsquellen bei Versuchen **ohne erwarteten Nutzen** für die Versuchsteilnehmenden bei **5 mSv pro Person und Jahr**. Unter bestimmten Bedingungen (methodische Gründe, direkter Nutzen, Generationsfähigkeit) kann sich der Dosisrichtwert ausnahmsweise auf bis zu 20 mSv pro Person und Jahr belaufen.

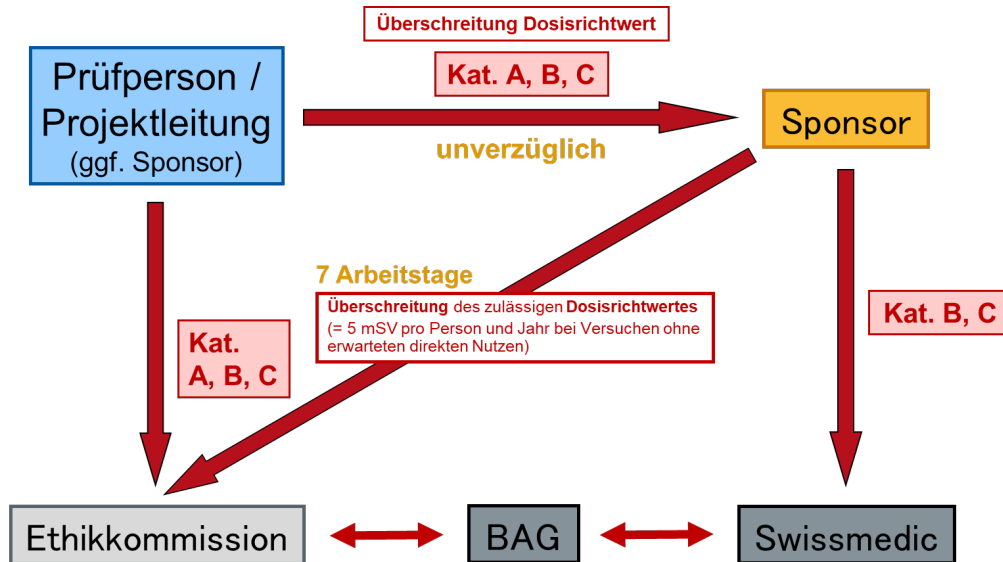
Bei einer Überschreitung des Dosisrichtwertes muss diese innert 7 Arbeitstagen seitens der [Prüfperson/ des PI / der Projektleitung](#) (ggf. des Sponsors) an die [Ethikkommission](#) und bei Versuchen der Kategorie B und C mit Heilmitteln, die ionisierende Strahlung aussenden können, seitens des [Sponsors](#) zusätzlich auch an die [Swissmedic](#) gemeldet werden.

Ethikkommission als auch [Swissmedic](#) können zur Festlegung von Massnahmen in diesem Fall die fachliche Beratung der Strahlenschutz-Abteilung des [BAG](#) einholen.

Einreichung

- Einreichung der Meldung an die [Ethikkommission](#) gemäss dem swissethics-Dokument «*Meldungen und Berichterstattung an die Ethikkommission nach der Verordnung über klinische Versuche (KlinV) und nach der Verordnung über die Humanforschung (HFV)*» bzw. «*Overview on safety reporting and other notifications to the ethics committee in clinical trials according to ClinO and research projects according to HRO*»: [meldungen_berichte_an_ek_klinv-hfv_e_v5.0.pdf \(swissethics.ch\)](#) online via [BASEC](#)
- Einreichung der Meldung an die [Swissmedic](#) gemäss [Swissmedic-Guideline «Guideline Amendments Clinical Trials»](#) [BW101_10_003e_MB_Guideline_Amendments_Clinical_Trials.pdf](#) online via [Swissmedic-eGov-Portal](#) mittels [eDok-KLV-Ordner-Struktur \(Ordner 12RAD\)](#) und Antrags-Formular «*Submission/ Application form*» / submission type: «*Submission to an authorised clinical trial*» / form type: «**REPORTING**» (bei klinischen Versuchen mit Arzneimitteln) **oder** gemäss [Swissmedic-Information sheet «Clinical investigations with medical devices»](#): [BW600_00_015e_MB_Clinical_investigations_with_medical_devices.pdf](#) oder [Swissmedic-Information sheet «Performance studies with IVD»](#): [BW600_00_016e_MB_Information_performance_studies_IVD_KlinVMEP.pdf](#) online via [Swissmedic-eGov-Portal](#) mittels [eDok-Ordner-Struktur \(Ordner 12.1.0\)](#) und Formular «*Modifications, notifications, reports MD IVD*»: [BW610_20_021e_FO_Modifications_notifications_reports_MD_IVD_KlinVMEP.pdf](#) (bei klinischen Versuchen mit Medizinprodukten oder IVD)

Abb. 12: Meldungen bei Überschreitung des zulässigen Dosisrichtwertes in Versuchen, in denen ionisierende Strahlung zum Einsatz kommt (mit Heilmitteln, die ionisierende Strahlung aussenden können oder inkl. Begleituntersuchungen mit ionisierender Strahlung)



Berichterstattungen bei Versuchen, in denen ionisierende Strahlung zur Anwendung kommt (KlinV Art. 44-44a, 57a, 62; KlinV-Mep Art. 39; HFV Art. 23)

Nach Abschluss, Abbruch oder Unterbruch von klinischen Versuchen mit Heilmitteln, die ionisierende Strahlung aussenden können, oder nach Versuchen inkl. Begleituntersuchungen mit ionisierender Strahlung, bei denen anfangs das BAG mit in den Bewilligungsprozess involviert war (siehe Kapitel «Bewilligungsverfahren», s.o.), werden im zusammenfassenden Schlussbericht/ study report (s.o.) auch alle Strahlenschutz-relevanten Angaben, v.a. eine retrospektive Dosisabschätzung pro Versuchsteilnehmenden, mit aufgeführt.

Die **Hauptprüfperson/ der PI / Projektleitung / ggf. der Sponsor** sendet diesen zusammenfassenden Schlussbericht/ study report and die **Ethikkommission** und an das **BAG**. Letzteres übernimmt alternativ auch die Ethikkommission.

Der **Sponsor** sendet den Bericht im Falle von Kategorie B- und C-Versuchen mit Heilmitteln, die ionisierende Strahlung aussenden können, wie gewohnt auch an die **Swissmedic** (s.o.).

Einreichung

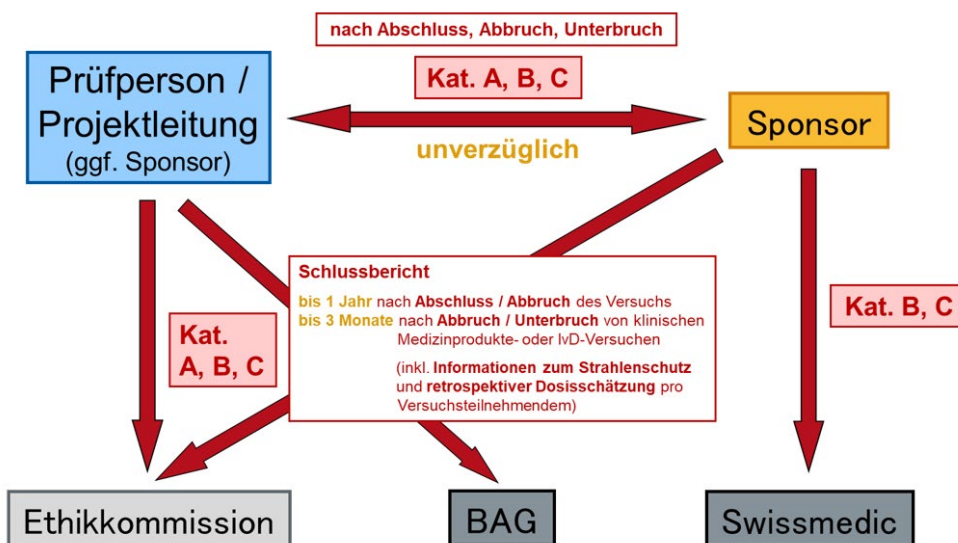
- Einreichung des Berichtes an die **Ethikkommission** gemäss dem swissethics-Guidance-Dokument «Meldungen und Berichterstattung an die Ethikkommission nach der Verordnung über klinische Versuche (KlinV) und nach der Verordnung über die Humanforschung (HFV)» bzw. «Overview on safety reporting and other notifications to the ethics committee in clinical trials according to ClinO and research projects according to HRO»: [meldungen_berichte_an_ek_klinv-hfv_e_v5.0.pdf \(swissethics.ch\)](https://www.swissethics.ch/meldungen_berichte_an_ek_klinv-hfv_e_v5.0.pdf) online via **BASEC**
- Einreichung des Berichtes an die **Swissmedic** gemäss Swissmedic-Guideline «Guideline Amendments Clinical Trials» [BW101_10_003e MB Guideline Amendments Clinical Trials.pdf](https://www.swissmedic.ch/BW101_10_003e_MB_Guideline_Amendments_Clinical_Trials.pdf) online via **Swissmedic-eGov-Portal** mittels **eDok-KLV-Ordner-Struktur (Ordner 14FSR)** und Antrags-Formular «Submission/ Application form» / submission type: «Submission to an authorised clinical trial» / form type: «REPORTING» (bei klinischen Versuchen mit Arzneimitteln) oder gemäss Swissmedic-Information sheet «Clinical investigations with medical devices»:

[BW600 00 015e MB Clinical investigations with medical devices.pdf](#) oder Swissmedic-Information sheet «*Performance studies with IVD*»:

[BW600 00 016e MB Information performance studies IVD KlinVMEP.pdf](#) online via [Swissmedic-eGov-Portal](#) mittels [eDok-Ordner-Struktur \(Ordner 17.4.0\)](#) und Formular «*Modifications, notifications, reports MD IVD*»: [BW610 20 021e FO Modifications notifications reports MD IVD KlinVMEP.pdf](#) (bei klinischen Versuchen mit Medizinprodukten oder IVD)

- Einreichung des Berichtes an das [BAG](#): BAG, Abteilung «Strahlenschutz», Sektion «Forschungsanlagen und Nuklearmedizin (FANM)», Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern, Schweiz (Telefon: +41 58 462 96 14, E-Mail: str@bag.admin.ch)

Abb. 13: Einreichung des zusammenfassenden Schlussberichtes ans BAG nach Meldung von Abschluss, Abbruch, Unterbruch in klinischen oder nicht-klinischen Versuchen in denen ionisierende Strahlung zum Einsatz kam und bei denen das BAG anfangs in das Bewilligungsverfahren involviert war



Hinweis:

Weitere Informationen zum Aufbau und Inhalten des zusammenfassenden Schlussberichtes/ study report
→ siehe **GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3**

Referenzen

Bundesamt für Gesundheit (BAG): *arTx – Das System für Gesuche, Bewilligungen und Meldungen im Bereich Transplantation*, <https://www.gate.bag.admin.ch/artx/ui/home>, letzter Abruf: Januar 2024

Bundesamt für Gesundheit (BAG) (2024): *Bewilligungs- und Meldepflichten bei klinischen Versuchen der Transplantation menschlicher Organe, Gewebe und Zellen*, Faktenblatt, file:///C:/Users/filcl/Downloads/Faktenblatt_KV%20Tx_DE.pdf

Bundesamt für Gesundheit (BAG): *Informationen zum Strahlenschutz bei klinischen Studien*, <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesetze-und-bewilligungen/gesuche-bewilligungen/bewilligungen-aufsicht-im-strahlenschutz/informationen-zu-klinischen-studien.html>, letzter Abruf: Oktober 2024

Bundesamt für Gesundheit (BAG): *Melde- und Bewilligungspflichten für Fachleute der Transplantationsmedizin*, <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesetze-und-bewilligungen/gesuche-bewilligungen/gesuche-bewilligungen-bereich-transplantation/melde-und-bewilligungswesen-fuer-fachleute.html>, letzter Abruf: Oktober 2024

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2011, Stand: 01.09.2023): *Bundesgesetz über die Forschung am Menschen - Humanforschungsgesetz (HFG)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/617/de>

Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS): *CIOMS Form*, internationales Meldeformular für SUSAR-Erstmeldungen, <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/05/cioms-form1.pdf>, letzter Abruf: Januar 2024

Europäisches Parlament und Rat (2017): *Europäische Verordnung für Medizinprodukte (EU) 2017/745/ EU-MDR*, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>

Europäisches Parlament und Rat (2017): *Europäische Verordnung für In-vitro-Diagnostika (EU) 2017/746/ EU-IVDR*, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0746>

International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2010): *Development Safety Update Report (DSUR) E2F*; https://database.ich.org/sites/default/files/E2F_Guideline.pdf

International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2016): *Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2)*, https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 212 (2019): *ISO 20916:2019 - In vitro diagnostic medical devices - Clinical performance studies using specimens from human subjects - Good study practice*, <https://www.iso.org/standard/69455.html>

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 194 (2020): *ISO 14155:2020 - Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice*, <https://www.iso.org/standard/71690.html>

Kantonale Ethikkommission (KEK) Zürich: *Nachreichungen und Meldungen*, <https://www.zh.ch/de/gesundheit/ethik-humanforschung/nachreichungen-meldungen.html>, letzter Abruf: Oktober 2024

Medical Device Coordination Group (MDCG) (2020): *MDCG 2022-10/1 (Rev 1: 10.2022) - Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745*, https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en

Medical Device Coordination Group (MDCG) (2020): *MDCG 2022-10/2 (Rev 1: 10.2022) - Appendix: Clinical investigation summary safety report form*, https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en

Medical Device Coordination Group (MDCG) (2024): *MDCG 2024-4 – Appendix - Performance Study Summary Safety Reporting Form*, https://health.ec.europa.eu/document/download/54cbbfd4-5808-4560-93ef-017f2a3b0f41_en?filename=mdcg_2024-4_appendix_en.xlsm

Medical Device Coordination Group (MDCG) (2024): *MDCG 2024-4 - Safety reporting in performance studies of in vitro diagnostic medical devices under Regulation (EU) 2017/746*,

https://health.ec.europa.eu/document/download/5cc894e0-331d-4fa2-8ab3-cdd4437c48fc_en?filename=mdcg_2024-4_en.pdf

Schweizerischer Bundesrat (2017, Stand: 01.01.2022): *Strahlenschutzverordnung (StSV)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2017/502/de>

Schweizerischer Bundesrat (2018, Stand: 01.10.2024): *Arzneimittelverordnung (VAM)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2018/588/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über die Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche - Humanforschungsverordnung (HFV)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/642/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Ausnahme klinischer Versuche mit Medizinprodukten - Verordnung über klinische Versuche (KlinV)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/643/de>

Schweizerischer Bundesrat (2020, Stand: 01.11.2023): *Medizinprodukteverordnung (MepV)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/552/de>

Schweizerischer Bundesrat (2020, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/553/de>

Schweizerischer Bundesrat (2022, Stand: 01.01.2025): *In-vitro Diagnostika-Verordnung (IvDV)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2022/291/de>

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2024): *SAE-CH and DD-CH IVD*, Meldeformular,
file:///C:/Users/filcl/Downloads/BW610_20_024e_FO_SAE-CH_and_DD-CH_IVD_KlinVMEP.pdf

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2024): *SAE-CH and DD-CH MD*, Meldeformular,
file:///C:/Users/filcl/Downloads/BW610_20_023e_FO_SAE-CH_and_DD-CH_MD_KlinVMEP.pdf

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2024): *Modifications, notifications, reports MD IVD*, Meldeformular,
file:///C:/Users/filcl/Downloads/BW610_20_021e_FO_Modifications_notifications_reports_MD_IVD_KlinVMEP.pdf

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2024): *Notification of safety measures MD IVD*, Meldeformular
file:///C:/Users/filcl/Downloads/BW610_20_022e_FO_Notification%20of%20safety%20measures_MD_IVD_KlinVMEP.pdf

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic): *EIViS - Elektronisches Vigilance-Meldeportal*,
<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/egov-services/elvis.html>, letzter Abruf: Januar 2024

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic): *Registrierung Swissmedic Portal*,
<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/egov-services/portal/egov-portal-registration.html>, letzter Abruf: Januar 2024

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2024): *Clinical investigations with medical devices*, Information sheet, Version 6.1,
file:///C:/Users/filcl/Downloads/BW600_00_015e_MB_Clinical_investigations_with_medical_devices.pdf

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2024): «*Guideline Amendments Clinical Trials*», Guideline, Version 12,

file:///C:/Users/filcl/Downloads/BW101_10_003e_MB_Guideline_Amendments_Clinical_Trials%20.pdf

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2024): *Meldepflichten für unerwünschte Ereignisse während eines klinischen Versuchs mit ATMP sowie weiteren Produkten (Bakteriophagen etc.) und Verfahren*, AW-Merkblatt, Version 6.0,

file:///C:/Users/filcl/Downloads/bw315_00_961d_mb_merkblattmeldepflichtenfuerunerwuenschteereignis%20.pdf

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2024): *Meldung unerwünschte Ereignisse klinV ATMP*, Meldeformular, Version 8.0,

https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/de/dokumente/bewilligungen/transplantate/bw315_00_960d_fo_meldung_unerwuenschte_ereig_tpp_gt_gvo.docx.download.docx/bw315_00_960d_fo_meldung_unerwuenschte_ereig_tpp_gt_gvo.docx

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2024): *Safety Reporting in clinical trials*, Information sheet, Version 13, file:///C:/Users/filcl/Downloads/BW101_20_002e_MB_Safety_reporting_in_clinical_trials%20.pdf

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic) (2024): *Performance studies with IVD*, Information sheet, Version 5.1,

file:///C:/Users/filcl/Downloads/BW600_00_016e_MB_Information_performance_studies_IVD_KlinVMEP.pdf

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic): *Einreichungen im laufenden Versuch*,

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/medizinprodukte/klinische-versuche/klinische-pruefungen/meldepflichten-im-laufenden-versuch.html>, letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic): *Meldung von Änderungen bei laufenden klinischen Versuchen und Berichterstattung*,

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/clinical-trials/klinische-versuche-mit-arzneimitteln/meldung-von-aenderungen-bei-der-durchfuehrung-eines-klinischen-v.html>, letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic), Schweizerische Vereinigung der

Forschungsethikkommissionen (swissethics) (2024): *Overview of safety reporting in clinical trials of medical devices*, Guidance-Dokument,

https://swissethics.ch/assets/Meldungen/240130_safety_reporting-and-notifications_clino-md_v2.2.pdf

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics) (2024): *Notification of the completion of a clinical trial (ClinO), a clinical trial of medical device (ClinO-MD) or of a research project (HRO) to the Ethics Committee*, Meldeformular, Version 5.0,

https://swissethics.ch/assets/Meldungen/notificationstudyend_e.docx

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics) (2022): *Overview on safety reporting and other notifications to the ethics committee in clinical trials according to ClinO and research projects according to HRO*, Leitfaden,

https://swissethics.ch/assets/Meldungen/meldungen_berichte_an_ek_klinv-hfv_e_v5.0.pdf

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics) (2022): *Substantial modifications to clinical investigations of medical devices*, Guidance document, Version 1.1,

https://swissethics.ch/assets/Meldungen/220302_substantial-amendments_clino-md_v1.1.pdf

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics) (2023): *Ergänzende kurze Information zum Consent in klinischen Versuchen*, Leitfaden,

https://swissethics.ch/assets/studieninformationen/230118_procedure_re-consent_v1.3_de.pdf

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics) (2023): *Investigator initiated trials (IITs) under ClinO/ClinO-MD: Annual Safety Report*, Formular, Version 2.1, https://swissethics.ch/assets/Meldungen/clino_annual_safety_report.pdf

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics) (2024): *Ergänzende kurze Information zum Consent*, Template/ Vorlage, https://swissethics.ch/assets/studieninformationen/230118_template_re-consent_v1.2_de_final.pdf

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics): *BASEC*, <https://swissethics.ch/basec>, letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics): *ClinO clinical trials: Serious Adverse Event Report for investigational study drugs*, Meldeformular, Version 1.0, https://swissethics.ch/assets/Meldungen/clino_serious_adverse_event_form.pdf, letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics): *HRO research project: Serious Event Report*, Meldeformular, Version 1.2 https://swissethics.ch/assets/Meldungen/hro_serious_event_form.pdf, letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics): *Meldungen und Berichterstattungen an die Ethikkommission*, <https://swissethics.ch/templates/meldungen>, letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics): *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (serious adverse events, SAE) nach KlinV Kapitel 4 Übrige klinische Versuche*, Meldeformular, Version 1.0, https://swissethics.ch/assets/Meldungen/clino_serious_adverse_event_form-other-clinical-trials.pdf, letzter Abruf: Oktober 2024

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics) (2024): *Substantial amendment: YES or NO or "it depends"*, Version 1.8, https://swissethics.ch/assets/Meldungen/substantial_amendment_yes_no_e.pdf

Universitätsspital Zürich (USZ): *E-Learning Materiovigilance*, nur USZ-intern im USZ-LMS zugänglich, <https://lms.usz.ch/pages/course.jsf?courseId=126685&pollingMode=on#!/courseroom/course>, letzter Abruf: Januar 2024

Universitätsspital Zürich (USZ): *E-Learning Pharmacovigilance*, nur USZ-intern via USZ-LMS zugänglich <https://lms.usz.ch/pages/course.jsf?courseId=126382&pollingMode=on#!/courseroom/course>, letzter Abruf: Januar 2024

Universitätsspital Zürich (USZ): *Materiovigilance*, <https://intranet.sp.usz.ch/sites/PatientensicherheitArbeitsgebiet/SitePages/Materiovigilance.aspx>, letzter Abruf: Januar 2024

Universitätsspital Zürich (USZ): *Materiovigilance Brain Drop*, nur USZ-intern im USZ-LMS zugänglich <https://lms.usz.ch/pages/mediacontent.jsf?catalogId=114554&menuId=1108&mediaId=207779>, letzter Abruf: Januar 2024

Universitätsspital Zürich (USZ): *Pharmacovigilance*, <https://www.usz.ch/fachbereich/pharmakologie-toxikologie/angebot/pharmacovigilance/>, letzter Abruf: Januar 2024

THEMENBEREICH 7: Abschluss-Phase

Veröffentlichung

Lernziele

Kursteilnehmende ...

- kennen Möglichkeiten der Veröffentlichung von Ergebnissen aus Humanforschungsversuchen.
- wissen, für welche Humanforschungsversuche die Veröffentlichung der Ergebnisse gesetzlich verpflichtend ist.
- haben einen Überblick über Bedingungen der Veröffentlichung von Forschungsdaten im Interesse des Open research data / Open access-Prinzips.

Veröffentlichung von Ergebnissen aus Humanforschungsversuchen (Deklaration von Helsinki 35-36; (EU) 2014/536 Art. 37; (EU) 2017/745 Art. 77; (EU) 2017/746 Art. 73; KlinV-Mep Art. 42; KKS-Netzwerk)

Obwohl die Erstellung und Einreichung eines Studien-/ Schlussberichtes (siehe Kapitel «Meldungen & Berichterstattungen» und GCP-Aufbaukurs/ GCP-Modul 3) zumindest für klinische Versuche gesetzlich festgeschrieben und bei Arzneimitteln zudem essentieller Teil des Zulassungsdossiers (siehe Kapitel «Forschung & Entwicklung») ist, werden die Ergebnisse eines Grossteils an klinischen Studien, auch aus dem akademischen Bereich, **nie oder nicht zeitnah öffentlich gemacht**.

Dabei ist die Veröffentlichung von Ergebnissen aus Humanforschungsversuchen eines der elementaren **forschungsethischen und wissenschaftlichen Gebote der Deklaration von Helsinki** (siehe Kapitel «Entwicklung von Forschungsethik und GCP»). Einerseits, um der Informationspflicht/ dem Auskunftsrecht ggü. den Versuchsteilnehmenden (siehe Kapitel «Datenschutz & Datensicherheit») nachzukommen und Intransparenz ggü. der Gesellschaft, die öffentliche Forschung mitfinanziert, zu vermeiden. Andererseits, um einer Verzerrung der aktuellen Evidenzlage durch einen Publikationsbias (siehe Kapitel «Versuchsanordnung», «Registrierung») entgegenzuwirken.

Auf dieser Grundlage wird von Seiten der «All Trials Initiative» (<https://www.alltrials.net/>), der u.a. auch das British Medical Journal (BMJ), das Zentrum für Evidenz-basierten Medizin (<https://www.cebm.net/>) und die Cochrane Collaboration (<https://www.cochrane.org/>) angehören, sowie der World Health Organisation (WHO), seit mehreren Jahren eine Debatte geführt, die auf die Einführung eines regulatorischen Obligatoriums zur Veröffentlichung von Forschungsergebnissen aus allen Arten von Humanforschungsversuchen abzielt.

Es gibt bereits vielfältige Möglichkeiten der Veröffentlichung von Forschungsergebnissen:

- Präsentation auf **Fachkongressen**
 - für akademische Newcomer innerhalb einer Wissenschafts-Community besonders relevant
 - Präsentation von Forschungsergebnissen im Rahmen eines Vortrags/ talks
 - meist auch «Call for Papers / Posters» (auch für Projekte, die noch in Arbeit/ nicht finalisiert sind) → Veröffentlichung der Sammlung der «Conference Papers / Posters»
- Publikation in anerkannten **wissenschaftlichen Fachzeitschriften/ peer-reviewed journals**
 - eingereichte Manuskripte durchlaufen dabei strengen wissenschaftlichen Begutachtungsprozess durch unabhängige Experten/ peers
 - oftmals übergeordnetes Ziel von Humanforschungsversuchen, v.a. bei akademischen Studien → gilt als Nachweis erfolgreicher wissenschaftlicher Forschungstätigkeit (publish or perish-Prinzip)
 - multiple Autorenschaft vor Start eines Versuchs mittels Verträgen regeln
 - basierend z.T. auf «Geheimhaltungsvertrag/ non disclosure agreements»
 - Mehrheit der Wissenschaftsverlage prüft bei Manuskripten von Versuchen mit/ am Menschen i.d.R. auch die vorgängige Bewilligung durch eine unabhängige Ethikkommission oder eine Nicht-Zuständigkeitserklärung (siehe Kapitel «Verantwortlichkeiten Ethikkommission & Behörden»)
 - Grossteil an Wissenschaftsverlagen prüfen die vorgängige Registrierung eines klinischen Versuchs in einem öffentlichen Register

- Eingabe in [öffentlich zugänglichen Studienregistern](#) ohne Peer-Review-Prozess
 - kann unabhängig von einer Publikation in einer Fachzeitschrift stattfinden
 - Registrierung klinischer Versuche in der Schweiz ist sowieso gesetzlich verpflichtend (siehe Kapitel «Registrierung»)
 - in der Europäischen Union (EU) ist gemäss der europäischen Verordnung/ regulation «(EU) 2014/536 - Clinical Trials Regulation (CTR)» die Registrierung und Einspeisung von Ergebnissen aus Arzneimittelstudien im «Clinical Trials Information System (CTIS)» (siehe Kapitel «Bewilligungsverfahren») verpflichtend
 - in der EU ist gemäss der europäischen Verordnungen/ regulations «(EU) 2017/745 - Medical Device Regulation (MDR)» sowie «(EU) 2017/746 - In-vitro Diagnostics Regulation (IVDR)» die Registrierung und Übermittlung von Ergebnissen aus Medizinprodukteprüfungen und IvD-Leistungstudien im Register des Modulbereiches «Clinical Trials» der «European Database on Medical Devices (EUDAMED)» (siehe Kapitel «Bewilligungsverfahren») verpflichtend
 - in der Schweiz ist gemäss der europäischen Verordnungen/ regulations «(EU) 2017/745 - Medical Device Regulation (MDR)» und «(EU) 2017/746 - In-vitro Diagnostics Regulation (IVDR)» sowie der nationalen Verordnung «KlinV-Mep» nicht nur die Registrierung aller klinischer Versuche in einem WHO-anerkannten Primärregister verpflichtend, sondern auch die Veröffentlichung von Ergebnissen aus klinischen Versuchen mit Medizinprodukten oder IvD in einem solchen Register (siehe Kapitel «Registrierung»)

Veröffentlichung von Forschungsergebnissen gemäss dem Open Science-Prinzip (SNF; SAMW; UZH; Wilkinson et al., 2016)

Weltweit, so auch in der Schweiz, hat die sogenannte Open Science-Bewegung, die auf eine «offene Wissenschaft» abzielt, an Dynamik gewonnen. Sie verfolgt dabei verschiedene Ziele, wie:

- [Transparenz](#) von Forschungsaktivitäten für Wissenschaft und Öffentlichkeit (Förderung kollektiven Wissens, Partizipation und Demokratisierung von Wissenschaft)
- globale [Anwendung der «Guten Praxis wissenschaftlichen Arbeitens»](#) (Qualitätssicherung von Forschung, wissenschaftliche Integrität/ Forschungsintegrität, offene Wissenschaftskultur)
- Förderung der [Zusammenarbeit](#) (Austausch zwischen Forschenden über Disziplinen/ Fachbereiche, Rechtssysteme und Landesgrenzen hinweg)
- Anregung von [Kreativität und Innovation](#)

Diese Bewegung fordert dabei nicht nur einen allgemein geltenden barriere- und kostenfreien Zugang zu textbasierten wissenschaftlichen Veröffentlichungen ([Open Access-Publikationen](#)), was viele Verlage wissenschaftlicher Fachzeitschriften mittlerweile bereits anbieten, sondern als weitere Dimension der Open Science-Strategie auch die Verfügbarmachung/ den offenen und langfristigen Zugang zu den entsprechenden Forschungsdaten ([Open Research Data \(ORD\)](#)). Hiervon verspricht man sich v.a.:

- bessere Nachvollziehbarkeit wissenschaftlicher Ergebnisse (direkte Zitierbarkeit und Verweismöglichkeit in Publikationen)
- Reproduzierbarkeit / Replikationsmöglichkeit von Forschungsprojekten und ggf. Re-Analyse von Forschungsdaten
- Weiterverwendung/ Nachnutzung/ Sekundärnutzung bestehender Daten in neuen Forschungsprojekten (Anschlussmöglichkeiten und Vermeidung von Doppelerhebungen)
- Beförderung der Zusammenführung von Daten aus verschiedenen Quellsystemen

In diesem Sinne haben [manche wissenschaftliche Verlage](#) als auch verschiedene [Förderinstitutionen](#), v.a. jene, die Forschungsaktivitäten mit öffentlichen Mitteln unterstützen (z.B. Schweizer Nationalfonds (SNF), Europäische Union mit Horizon-Programm, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)), in ihren Publikations- / Förderregularien die [Offenlegung von Roh- und Metadaten](#) in nicht-kommerziellen Langzeitspeicher-Plattformen (z.B. Dryad, EUDAT, Harvard Dataverse, zenodo, Repositorien an Universitäten) oder geeigneten disziplin-/ fachspezifischen Repositorien (z.B. FORS) als [obligatorisch](#) verankert.

Eine solche nachhaltige Nutzungsmöglichkeit setzt jedoch bestimmte einheitliche Anforderungen bzgl. der Daten als auch der Plattformen/ Repositorien voraus. Diese Anforderungen werden unter dem [international anerkannten Akronym «FAIR»](#) zusammengefasst, welcher steht für:

FAIR

- F** = [findable](#) = auffindbar (via persistentem Digital Object Identifier (DOIs) → verknüpft mit Term strukturierter Metadaten (z.B. Titel, Autor, etc.) → zur Identifizierung im Internet via Suchmaschinen)
- A** = [accessible](#) = zugänglich (klare Regeln, ggf. Authentifizierung und Autorisierung)
- I** = [interoperable](#) = interoperabel (Verknüpfungs-/ Integrationsmöglichkeit mit anderen Daten (spezifische Formate, standardisiertes Coding, einheitliche Terminologie)
- R** = [re-usable](#) = wiederverwendbar (Nutzung in unterschiedlichen Kontexten, Verwendung geeigneter Datennutzungslizenzen, z.B. Creative Common Zero (CC0))

Die FAIR-Prinzipien sollen sicherstellen, dass Forschungsdaten via digitaler Suche gut auffindbar in öffentlich zugänglichen Infrastrukturen/ Langzeit-Repositorien mit reguliertem Zugriff gespeichert werden und im Hinblick auf Interoperabilität und Wiederverwendbarkeit eine einheitliche Semantik aufweisen. Das kann bedeuten, dass sie in geeigneten Formaten vorliegen bzw. in diese konvertiert werden und zur Unterstützung strukturierte Metadaten (beschreiben Kontext der Forschungsdaten sowie Werkzeuge, mit denen sie erzeugt / gespeichert / bearbeitet / analysiert wurden) in standardisierter Terminologie beinhalten müssen, bevor sie in der entsprechenden Speicher-Plattform abgelegt werden. Die Möglichkeiten / konkreten Bedingungen dazu sollten in Zusammenarbeit mit dem Klinischen Datenmanagement/ Clinical Data Management (siehe Kapitel «Datenmanagement») erarbeitet werden.

Kosten, die sich dabei durch die spezifische Aufbereitung der Forschungsdaten (z.B. personelle Ressourcen) oder auch die Lagerung in den Langzeit-Repositorien (z.B. Nutzungsgebühren, Kosten für Lizenzen) ergeben, werden immer im Rahmen des Fundings durch Förderinstitutionen übernommen.

Natürlich muss im Vorfeld jeweils geprüft werden, ob einer solchen Verfügbarmachung/ Veröffentlichung von Forschungsdaten bestimmte Rechte Dritter (z.B. Urheberrecht, Datenschutz, Verwertungsrechte eines Verlages) entgegenstehen.

Dabei versteht sich auch von selbst, dass im Hinblick auf den sensiblen Charakter der Daten aus Humanforschungsversuchen (siehe Kapitel «Datenschutz & Datensicherheit») zum Schutz der Persönlichkeitsrechte von Versuchsteilnehmenden [nur anonymisierte oder verschlüsselte Forschungsdaten](#) bestimmter Verarbeitungsstufen, die also eine Bestimmung/ Identifizierung von Versuchsteilnehmenden/ Daten-Subjekten verhindern, in derlei Plattformen/ Repositorien veröffentlicht werden können; gemäss dem Prinzip: «As open as possible, as closed as necessary».

Referenzen

Europäisches Parlament und Rat (2014): *Europäische Verordnung über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln - Clinical Trials Regulation (EU) 2014/536/ EU-CTR*, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=EN>

Europäisches Parlament und Rat (2017): *Europäische Verordnung für Medizinprodukte (EU) 2017/745/ EU-MDR*, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/de/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>

Europäisches Parlament und Rat (2017): *Europäische Verordnung für In-vitro-Diagnostika (EU) 2017/746/ EU-IVDR*, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0746>

Netzwerk der Koordinierungszentren für Klinische Studien - KKS-Netzwerk e.V. (2020): *KKSN-Faktenblatt: Veröffentlichung von Ergebnissen klinischer Studien*, <https://www.kks->

netzwerk.de/fileadmin/resource/content/pdf/Informationsmaterialien/200213_Veroeffentlichung_von_Studien_ergebnissen_-_Faktenblatt_f_v1_.pdf

Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) (2014): «Open Access»: Für einen freien Zugang zu Forschungsergebnissen,

file:///C:/Users/filcl/Downloads/positionspapier_samw_open_access.pdf

Schweizerischer Bundesrat (2020, Stand: 01.11.2024): Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep), <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/553/de>

Schweizerischer Nationalfonds (SNF): Open Research Data (ORD): Welche Datenarchive sind geeignet,

<https://www.snf.ch/de/7GhWDP8omTMLZ00O/news/news-210122-open-research-data-welche-datenarchive-sind-geeignet>, letzter Abruf: Januar 2024

swissuniversities (2024): Swiss National Open Access Strategy (Revised in 2024),

https://www.swissuniversities.ch/fileadmin/swissuniversities/Dokumente/Hochschulpolitik/Open_Access/Swiss-National-Open-Access-Strategy-2024-en.pdf

Universität Zürich (UZH) – Bibliothek der Universität Zürich: Daten ablegen und teilen,

<https://www.ub.uzh.ch/de/wissenschaftlich-arbeiten/mit-daten-arbeiten/daten-ablegen-und-teilen.html>, letzter Abruf: Januar 2024

Weltärztebund/ World Medical Association (WMA) (1964, Status: 10.2024): WMA Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen, <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>

Wilkinson, D.M.; Dumontier, M.; Aalbersberg, I.J.; Appleton, G.; Axton, M.; Baak, A.; Blomberg, N.; Boiten, J.-W.; da Silva Santos, L.B.; Bourne, P.E.; Bouwman, J.; Brookes, A.J.; Clark, T.; Crosas, M.; Dillo, I.; Dumon, O.; Edmunds, S.; Evelo, C.T.; Finkers, R.; Gonzalez-Beltran, A.; Gray, A.J.G.; Groth, P.; Goble, C.; Grethe, J.S. (2016): *The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship*, scientific data, <https://www.nature.com/articles/sdata201618>

Archivierung

Lernziele

Kursteilnehmende ...

- kennen die Anforderungen an die Lagerung/ Aufbewahrung respektive Archivierung von Forschungsdaten.
- wissen welche Akteure der Humanforschung was genau wie lange aufbewahren müssen (Fristen).

Archivierung in der Humanforschung (ICH-E6(R2) 5.2.1; HFG Art. 43; KlinV Art. 45, 57, 62; KlinV-Mep Art. 40, Gabler Wirtschaftslexikon; CTC)

- entspricht der **kontrollierten, systematischen** Langzeitaufbewahrung von Dokumenten und / oder Daten in elektronischer oder Papier-Form
- korreliert bei Humanforschungsversuchen mit der Langzeitarchivierung der «Studiendokumentation» nach Abschluss / Abbruch eines Versuchs inkl. der fristgerechten und gesetzeskonformen Vernichtung
- Aufbewahrung von Studiendokumenten und Forschungsdaten ist **Sponsor-Verantwortlichkeit**
 - kann komplett an einen Sub-Contracter (z.B. kommerzielles Archiv, wie Iron Mountain) übertragen werden → Achtung: vertragliche Regelung → Verantwortung bleibt beim Sponsor
 - Sponsor archiviert i.d.R. das Trial Master File (TMF) inkl. Studiendaten
 - Hauptprüfperson/ Principal Investigator (PI) archiviert gemäss Vereinbarung mit dem Sponsor i.d.R. das Investigator Site File (ISF) inkl. patientenidentifizierende Dokumente, Quelldaten, etc. am Prüfzentrum/ study site

Anforderungen für die Aufbewahrung (EudraLex Band 10 Kap. 5; ICH-E6(R2) 5.5, 6.13, 8.1, 8.3.21, 8.4.3; ISO 14155(2020) 7.5.2, 7.8, 8.3, 8.6, A8, J3; ISO 20916(2019) 5.5.3.12, 8.1, 8.3; HFG Art. 43; KlinV Art. 18; KlinV-Mep Art. 3; HFV Art. 5; MHRA, 2018)

Die Anforderungen an die Aufbewahrung / Archivierung von Studiendokumenten, wie die Ordner / Inhalte von Trial Master File (TMF) und Investigator Site File (ISF) (siehe Kapitel «Studiendokumentation»), ergeben sich aus der Zusammenschau von Bedingungen in **europäischen Richtlinien** (Eudralex), **GCP-Richtlinien** (ICH-E6(R2), ISO 14155:2020 und ISO 20916:2019) sowie **nationalen gesetzlichen Auflagen** (Humanforschungsgesetz (HFG) und Verordnungen).

Ungeachtet des Formats der Studienordner oder Forschungsdaten (Papier-basiert oder elektronisch) gilt (siehe auch Kapitel «Datenschutz & Datensicherheit», «Datenmanagement», «Studiendokumentation»):

- **sachgerechte Aufbewahrung** (technischen Ausstattung und Ressourcen)
 - langfristige Speicherung, Erhaltung und Nutzbarkeit elektronischer Daten / Dokumente (ggf. Scans / zertifizierte Kopien von Originaldokumenten) ist grosse Herausforderung → rascher Wandel der Technik
 - Inspektionen können noch bis 10 Jahre nach Abschluss / Abbruch eines Humanforschungsversuchs durchgeführt werden
- **Zugangskontrolle**
 - Zugangsbeschränkung auf die Personen, die die Daten zur Erfüllung ihrer Aufgaben benötigen
 - Sponsor ernennt Verantwortliche/n für die Archivierung → diese/r erhält Zugang zum Archiv, definiert Zugriffsregelungen und verwaltet den Zugriff (regelt auch regelkonforme Vernichtung der Studiendokumentation nach Ablauf der Archivierungsfrist)
 - darüber Schutz vor unbefugter oder versehentlicher Offenlegung, Veränderung, Löschen und Kopieren → z.B. elektronische Dokumente auf «read only»-Datenträger transferieren
- **ALCOA-Prinzipien** müssen erhalten bleiben:
 - Vollständigkeit und Haltbarkeit durch adäquaten Schutz vor physischer Zerstörung (Kontrollmöglichkeit der Umgebungsbedingungen)

- Verfügbarkeit, Lesbarkeit, Nachvollziehbarkeit der Rohdaten durch Verknüpfung mit Metadaten (Dynamik der Systemnutzung inkl. Historie von Datengenerierung bis Speicherung muss nachvollziehbar bleiben)
- Lesbarkeit und Korrektheit über gesamten Zeitraum der regulatorisch geforderten Archivierungsperiode (ggf. gewährleistet durch zwischenzeitliche Hardware-/ Software-Nachrüstung, Überführung in anderes Format oder Migration auf/ in komplett neues Datenträgermedium/ System)
- Verfügbarkeit bei erbetener Bereitstellung durch kompetente Behörden, z.B. bei Inspektionen (Archiv-Index/ -Log, um Einlagerung, Entnahme, Wiedereinlagerung nachverfolgen zu können)

Aufbewahrungsfristen (EU 2014/636 Art. 58; ICH-E6(R2) 4.9.5, 5.5.11; HFG Art. 43; HMG Art. 40; Transplantationsgesetz Art. 34-35; KlinV Art. 45, 57, 62; KlinV-Mep Art. 40; OV-HFG Art. 8)

Bzgl. der Aufbewahrungs-/ Archivierungsfristen sind [in Abhängigkeit vom geltenden Regelwerk](#) (z.B. GCP-Richtlinien versus europäische Verordnung versus nationale Gesetze) z.T. sehr unterschiedliche Zeiträume kommuniziert. Wenn nationale Gesetze oder auch spezifische Vereinbarungen des Sponsors längere Aufbewahrungsfristen vorsehen, dann gelten immer die jeweils strengeren Auflagen.

Gemäss [ICH-E6\(R2\)](#) sind alle essentiellen Dokumente (siehe Kapitel «Studiendokumentation») einer klinischen Studie ungeachtet ihres Formats aufzubewahren:

- vom [Sponsor](#) (TMF) für mindestens **2 Jahre** ab Marktzugang des Produktes oder ab formalem Ende / Abbruch der klinischen Entwicklung
- von der [Hauptprüfperson/ dem PI](#) (ISF) für mindestens **3 Jahre** nach Abschluss einer klinischen Studie
- seitens der Ethikkommission für mindestens **3 Jahre** nach Abschluss einer klinischen Studie

In der Schweiz sieht das [HFG](#) (und weitere Gesetze) längere Fristen und umfassendere Bedingungen vor:

- vom [Sponsor](#) sämtliche Daten, die einen klinischen Versuch betreffen
 - bis zum Verfallsdatum der letzten ausgelieferten Charge eines geprüften Arzneimittels, aber für mindestens **20 Jahre** nach Abschluss/ Abbruch des Versuchs (inkl. Versuche der Transplantation von Organen / Geweben / Zellen und Übrige klinische Versuche)
 - mit Transplantatprodukten oder Blut / Blutprodukten mindestens **30 Jahre** nach Abschluss / Abbruch des Versuchs
 - bis zum Verfallsdatum des zuletzt hergestellten In-vitro-Diagnostikums / der letzten im Versuch genutzten Medizinprodukt-Serie, aber für mindestens **10 Jahre** nach Abschluss/ Abbruch der Prüfung / Studie
 - mit implantierbaren Medizinprodukten mindestens **15 Jahre** nach Abschluss / Abbruch der Prüfung
- von der [Hauptprüfperson/ dem PI](#) alle Originaldaten sowie alle Unterlagen für die Identifizierung und Nachbetreuung der Versuchsteilnehmenden
 - für mindestens **20 Jahre** nach Abschluss / Abbruch eines klinischen Versuchs mit Arzneimitteln (inkl. Versuche der Transplantation mit Organen / Geweben / Zellen und Übrige klinische Versuche)
 - mit Transplantatprodukten oder Blut / Blutprodukten mindestens **30 Jahre** nach Abschluss / Abbruch des Versuchs
 - für mindestens 10 Jahre nach Abschluss / Abbruch klinischer Prüfungen mit Medizinprodukten oder Studien mit IvD
 - mit implantierbaren Medizinprodukten mindestens **15 Jahre** nach Abschluss / Abbruch der Prüfung / Studie
- seitens der [Ethikkommission](#) alle eingereichten Gesuchunterlagen, Sitzungsprotokolle und Korrespondenzen die Gesuche betreffend für mindestens **10 Jahre** nach Abschluss / Abbruch eines Versuchs

Exkurs: Aufbewahrung von Unterlagen aus multizentrische Arzneimittelstudien mit Prüfzentren/ study sites in der Europäischen Union / Europäischen Wirtschaftsraum ((EU) 2014/536)

Für Schweizer Sponsoren multizentrischer Arzneimittelversuche, die auch Prüfzentren/ sites in der Europäischen Union (EU) / im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) einschliessen sind die Auflagen nochmals strenger. Gemäss der europäischen (EU) 2014/536 / Clinical Trial Regulation (EU-CTR) sind alle essentiellen Dokumente aufzubewahren:

- vom **Sponsor** (TMF) für mindestens **25 Jahre** nach Abschluss einer Arzneimittelstudie
- von der **Hauptprüfperson/ dem PI** (ISF) mindestens **25 Jahre** nach Abschluss einer klinischen Studie (alle Dokumente, die die Studienteilnehmenden betreffen jeweils gemäss dem geltenden nationalen Recht (in Deutschland z.B. 10 Jahre))

Aufbewahrungspflicht bei nicht-klinischen Versuchen (HFG Art. 19, 43; HFV Art. 5, 23a; swissethics)

Die Aufbewahrungsdauer von Dokumenten und Daten aus nicht-klinischen Versuchen nach Humanforschungsverordnung (HFV) Kapitel 2 (HFV2) beläuft sich auf 10 Jahre nach Abschluss oder Abbruch des Projekts.

Bzgl. nicht-klinischer Versuche nach HFV Kapitel 3 (HFV3) existieren im Gesetz keine vorgeschriebenen Mindestaufbewahrungsdauern. Es gibt jedoch einen **Leitfaden der swissethics**, welcher entsprechend Aufbewahrungsfristen empfiehlt:

- so lange wie in wissenschaftlicher Hinsicht notwendig (entsprechend der Mindestanforderung der Forschungsinstitutionen oder der Fachzeitschriften, in denen publiziert wird, maximal jedoch 10 Jahre)
 - bei Projekten nach HFV Kapitel 3 (HFV3) ohne Einwilligung der Projektteilnehmenden/ Daten-Subjekte (siehe Kapitel «Aufklärung & Einwilligung») sind **Angaben zur angedachten Aufbewahrungsdauer im Forschungsgesuch zwingend zu machen**

Referenzen

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2000, Stand: 01.01.2025): *Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte - Heilmittelgesetz (HMG)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2001/422/de>

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2004, Stand: 01.02.2021): *Bundesgesetz über die Transplantation von Organen, Geweben und Zellen - Transplantationsgesetz*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2007/279/de>

Bundesversammlung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (2011, Stand: 01.09.2023): *Bundesgesetz über die Forschung am Menschen - Humanforschungsgesetz (HFG)*,
<https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/617/de>

Clinical Trials Center (CTC) Zürich (2023): *Archivierung von Studienunterlagen*, Weisung,
<https://dmsusz.sp.usz.ch/Documents/DMSUSZ-1824642429-833.pdf>

Europäische Kommission: EudraLex Band 10 (Clinical trials guidelines), *Kapitel V (Additional documents: Guideline on the content, management and archiving of the clinical trial master file)*,
https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-10_en, letzter Abruf: Januar 2024

Europäisches Parlament und Rat (2014): *Europäische Verordnung über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln - Clinical Trials Regulation (EU) 2014/536/ EU-CTR*, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=EN>

Gabler Wirtschaftslexikon: *Archivierung*, <https://wirtschaftslexikon.gabler.de/definition/archivierung-28875>, letzter Abruf: Januar 2024

International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2016): *Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2)*, https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 212 (2019): *ISO 20916:2019 - In vitro diagnostic medical devices - Clinical performance studies using specimens from human subjects - Good study practice*, <https://www.iso.org/standard/69455.html>

International Organization of Standardization Technical Committee (ISO/TC) 194 (2020): *ISO 14155:2020 - Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good clinical practice*, <https://www.iso.org/standard/71690.html>

Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) (2018): *GxP data integrity guidance and definitions*, UK, https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/687246/MHRA_GxP_data_integrity_guide_March_edited_Final.pdf

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über die Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche - Humanforschungsverordnung (HFV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/642/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Ausnahme klinischer Versuche mit Medizinprodukten - Verordnung über klinische Versuche (KlinV)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/643/de>

Schweizerischer Bundesrat (2013, Stand: 01.11.2024): *Organisationsverordnung zum Humanforschungsgesetz (OV-HFG)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2013/644/de>

Schweizerischer Bundesrat (2020, Stand: 01.11.2024): *Verordnung über klinische Versuche mit Medizinprodukten (KlinV-Mep)*, <https://www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2020/553/de>

Schweizerische Vereinigung der Forschungsethikkommissionen (swissethics) (2017): *Aufbewahrungsdauer von Daten und Proben bei Weiterverwendungsprojekten ohne Information und Einwilligung*, https://swissethics.ch/assets/pos_papiere_leitfaden/merkblatt_datenaufbewahrungsdauer_art34_final_d.pdf