

« Études multicentriques » (projets de recherche réalisés sur la base d'un protocole unique dans plusieurs centres de recherche en Suisse relevant de la compétence de plusieurs commissions d'éthique) :

Modèle conforme à la loi relative à la recherche sur l'être humain (LRH)

L'essentiel en bref

- La commission directrice et les commissions d'éthique compétentes doivent avoir leur siège en Suisse. Le site de recherche de l'investigateur coordinateur (OClin) ou de la direction du projet (ORH) relève du domaine de compétence de la commission directrice.
- Le requérant peut être soit l'investigateur coordinateur ou le directeur du projet, soit le promoteur ou son représentant en Suisse, soit l'organisme mandaté par ce dernier (ORC). Dans tous les cas, le requérant est l'interlocuteur des commissions d'éthique.
- L'envoi d'un projet de recherche se fait exclusivement par voie électronique via le portail BASEC (Business Administration System of Ethics Committees <https://submissions.swissethics.ch/en/>).
- Le titre du projet et le numéro d'identification BASEC doivent être mentionnés dans toute correspondance.
- L'ajout de centres de recherche après l'autorisation de la demande initiale sont traités par la commission directrice sous la forme de modifications essentielles (amendements).
- Les modèles actuels de swissethics doivent être utilisés (www.swissethics.ch).
- Avec chaque nouvelle soumission il faut compléter le formulaire de soumissions électronique de BASEC (Research project application form). La soumission de nouveaux documents pour une étude donnée se fait via le même formulaire que la soumission initiale.
- Le requérant doit s'assurer que le contenu des documents traduits dans d'autres langues est identique aux derniers documents examinés ou autorisés par la commission directrice.

1. Objectif

Les études multicentriques réalisées sur la base d'un protocole unique dans plusieurs centres de recherche en Suisse relevant de la compétence de plusieurs commissions d'éthique ne doivent pas être examinées dans leur intégralité par chaque commission d'éthique. Selon l'art. 47, al. 2 à 4, LRH, seule la commission directrice examine la demande dans son intégralité ; les autres commissions d'éthique concernées n'examinent que les exigences relatives aux qualifications professionnelles et à l'exploitation au niveau local.

Le présent modèle vise à décrire dans le détail les processus et les spécificités qui ne sont pas précisés dans les règlements. Il a valeur contraignante pour toutes les parties concernées.

2. Définitions

Remarque générale : dans ce qui suit, la notion d'« investigateur coordinateur » (figurant dans l'OClin) est aussi utilisée à la place de la notion de « direction du projet » (figurant dans l'ORH).

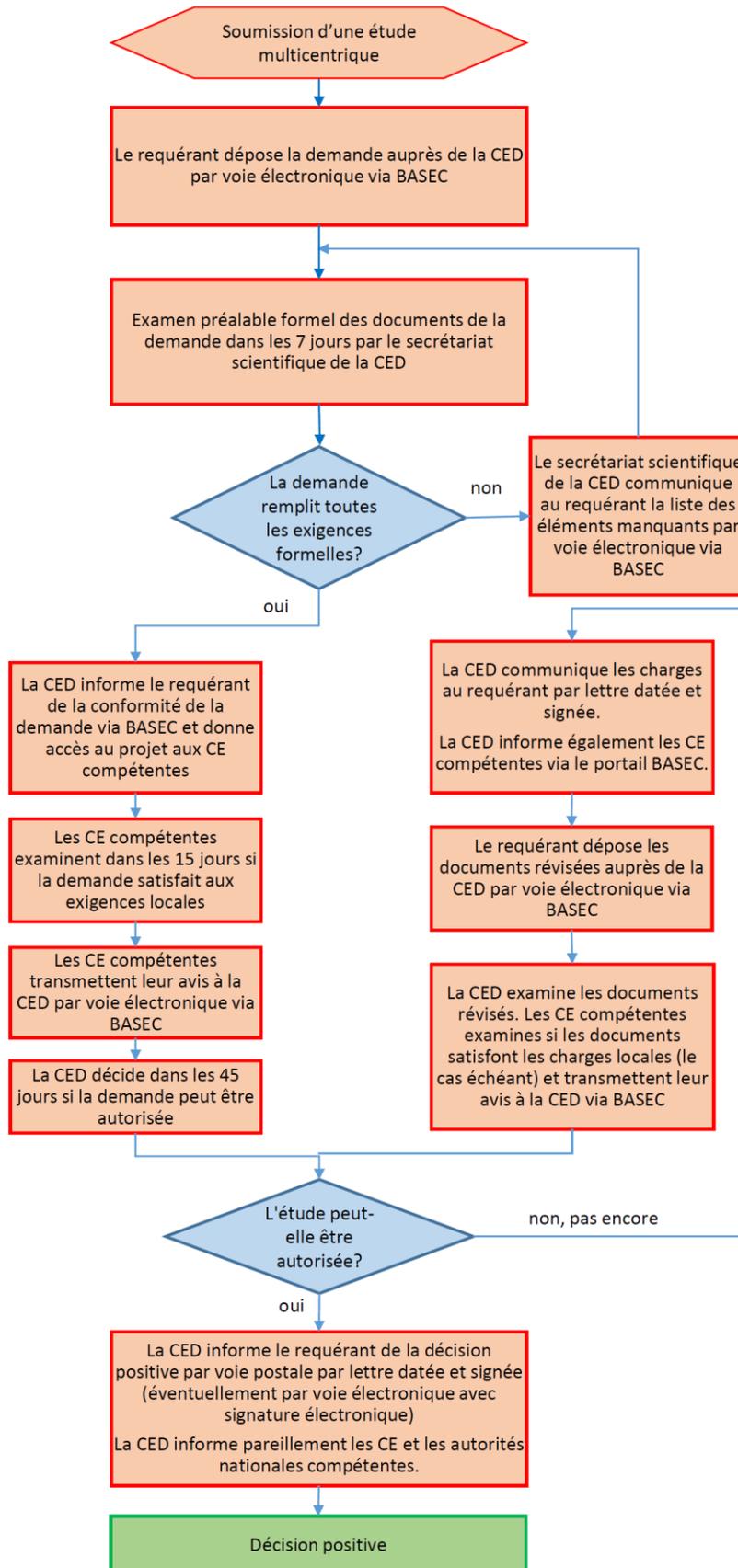
- 2.1 Etude multicentrique : projet de recherche réalisé sur la base d'un protocole unique dans plusieurs centres de recherche en Suisse relevant de la compétence de plusieurs commissions d'éthique.
Remarque : les projets de recherche multicentriques internationaux qui ne sont réalisés que dans un seul centre de recherche en Suisse sont traités comme des études monocentriques et ne sont donc PAS soumis au présent modèle.
- 2.2 Investigateur coordinateur : personne responsable en Suisse de la coordination des investigateurs compétents pour les différents sites de l'étude.
- 2.3 Promoteur : toute personne ou institution dont le siège ou une représentation se trouve en Suisse et qui assume la responsabilité de l'initiative d'un essai clinique en Suisse, notamment du lancement, de la gestion et du financement (pas uniquement une fonction de boîte aux lettres).
- 2.4 Requéran : il peut s'agir de l'investigateur coordinateur, du promoteur, de l'organisme mandaté par celui-ci (ORC) ou du représentant en Suisse du promoteur. L'identité du requérant doit être clairement communiquée aux commissions d'éthique dans le formulaire de soumissions électronique de BASEC. L'interlocuteur principal pour les commissions d'éthique est le requérant en Suisse.
- 2.5 La commission d'éthique directrice (CED) est la commission d'éthique compétente pour le lieu d'activité de l'investigateur coordinateur du projet en Suisse. Elle est responsable de l'autorisation du projet de recherche multicentrique en Suisse et de la transmission de ses décisions au requérant et aux commissions d'éthique concernées. Elle transmet également son autorisation à Swissmedic ou à l'OFSP s'il s'agit d'un projet de recherche qui doit être autorisé ou qui peut être inspecté par ces autorités.
- 2.6 Les commissions d'éthique compétentes sont toutes les autres commissions d'éthique concernées par un projet de recherche. Elles évaluent si les exigences relatives aux qualifications professionnelles et à l'exploitation sont remplies dans les centres de recherche qui relèvent de leur compétence. Elles transmettent à la commission directrice leur avis, accompagné de la liste des documents vérifiés. Elles sont aussi qualifiées de commissions d'éthique locales (CEL).
- 2.7 Les documents spécifiques locaux sont les documents qui doivent être adaptés au centre de recherche concerné. Il s'agit, par exemple, du formulaire d'information aux patients avec adresse de contact; du formulaire de consentement avec

adresse de contact, des contrats, du curriculum vitae de l'investigateur concerné incluant l'attestation de BPC (bonnes pratiques cliniques) ou sa qualification professionnelle, de la liste des collaborateurs (facultatif), des annonces de recrutement locales, éventuellement des contrats d'assurance, etc., ou des documents exigés sur un site spécifique de recherche.

Le formulaire de soumissions électronique BASEC et le synopsis ne font pas partie des documents spécifiques locaux; cela signifie que le formulaire de base et le synopsis pour la commission directrice valent pour l'ensemble des commissions d'éthique concernées.

- 2.8 L'affirmation selon laquelle le dossier est « conforme aux exigences formelles » veut dire que la demande peut être inscrite à l'ordre du jour de la commission directrice.
- 2.9 Les délais indiqués sont exprimés en jours civils (et non en jours ouvrables).

Procédure régissant l'autorisation des études multicentriques



3. Conditions

- 3.1 Le modèle multicentrique a valeur contraignante et s'applique à l'ensemble du territoire suisse.
Il entre en ligne de compte lorsque l'étude est qualifiée d'étude multicentrique dans le formulaire de soumissions électronique de BASEC et lorsqu'au moins une commission d'éthique concernée est mentionnée en plus de la commission directrice.
- 3.2 Les parties concernées doivent connaître leurs attributions et se conformer aux lois et aux réglementations en vigueur (CIH BPC, ISO-EN 14155, loi relative à la recherche sur l'être humain [LRH]).
- 3.3 Les modèles publiés par swissethics doivent être utilisés (pas de spécificités locales).
- 3.4 Ordre de correspondance:
Le requérant est responsable du dépôt du dossier de demande via le formulaire de soumissions électronique de BASEC.

La commission directrice communique sa décision au requérant et aux autorités nationales compétentes (Swissmedic pour les essais cliniques de catégorie A, B ou C; l'OFSP pour les essais cliniques *ou* les projets de recherche de catégorie B comportant des examens avec des sources radioactives scellées ou non scellées).

Les commissions d'éthique compétentes transmettent leurs avis **exclusivement** à la commission directrice via le portail BASEC.

- 3.5 Mode de correspondance :
Requérant : le site www.swissethics.ch et le portail BASEC (<https://submissions.swissethics.ch/en/>) doivent être consultés avant tout dépôt d'une demande.

Commission d'éthique compétente : la correspondance entre les commissions d'éthique compétentes et la commission directrice s'effectue exclusivement via le portail BASEC.

Commission directrice : elle communique toutes ses décisions au requérant par voie électronique via le portail BASEC. Le requérant reçoit en plus la décision finale (avec ou sans conditions) par voie postale par lettre signée, à moins que la décision ne soit signée à l'aide d'une signature électronique légalement valide, auquel cas aucun courrier n'est envoyé par poste. La commission directrice communique avec les commissions d'éthique concernées uniquement via le portail BASEC. L'information à Swissmedic ou à l'OFSP est faite sous forme numérique ou au format papier.

4 Procédure

- 4.1 Le requérant dépose la demande par voie électronique via le portail BASEC. Les documents spécifiques aux sites locaux pour les commissions d'éthique compétentes sont à déposer en même temps que ceux destinés à la commission directrice (ou plus tard comme amendement une fois reçu la décision de la commission directrice rendue).
Le requérant peut déposer parallèlement les documents auprès de Swissmedic ou de l'OFSP pour les projets de recherche qui nécessitent une soumission auprès de ces autorités.
- 4.2 La commission directrice examine les documents dans les sept jours et indique au requérant les éléments du dossier qui ne sont pas conformes aux exigences formelles. Le requérant envoie à la commission directrice les documents exigés par voie électronique via BASEC, de façon à ce que le dossier soit conforme aux exigences formelles (remarque: le contrat entre le promoteur/ORC et l'investigateur peut être soumis en 'draft', c.à.d. qu'il n'est pas nécessaire que le contrat signé par toutes les parties soit fourni pour que la commission traite la soumission).
- 4.3 La commission directrice donne accès aux commissions d'éthique compétentes au dossier de soumission du projet de recherche dans le portail BASEC.
- 4.4 Les commissions d'éthique concernées examinent dans les quinze jours si les exigences relatives aux qualifications professionnelles et à l'exploitation au niveau local sont remplies et transmettent leur avis à la commission directrice.
- 4.5 La commission directrice rend une décision dans les 45 jours à compter de la réception du dossier conforme aux exigences formelles, en respectant la procédure prévue aux art. 5 à 7 Org LRH ; elle communique cette décision au requérant et aux autres commissions d'éthique compétentes.
Dans le cas où une autorisation est délivrée et où Swissmedic / l'OFSP sont également concernés par le projet de recherche, l'autorisation doit être communiquée à ces autorités.
- 4.6 Si la décision est assortie de conditions, le requérant transmet les nouveaux documents, ou les documents révisés, à la commission directrice pour nouvel examen et, le cas échéant, aux commissions d'éthique compétente par voie électronique via le portail BASEC pour une nouvelle évaluation.
- 4.7 La commission directrice et (le cas échéant) les commissions d'éthique compétentes évaluent les nouveaux documents ou les documents révisés. Les commissions d'éthique concernées transmettent leur avis le plus rapidement possible à la commission directrice. Cette dernière examine également le plus rapidement possible les documents révisés. Elle envoie l'autorisation de la demande avec la liste des centres de recherche autorisés à la fois au requérant et aux autres parties concernées (y compris à Swissmedic ou à l'OFSP si ces autorités sont compétentes).
Si une commission d'éthique concernée ne peut procéder à l'évaluation dans le

délai imparti*, la commission délivre l'autorisation à l'exclusion du centre de recherche en question.

* Le délai maximal pour la décision est de deux mois, à l'exclusion du temps accordé pour les demandes d'informations complémentaires (système « clock-stop »).

5 Situations particulières

5.1 Les centres de recherche participants ne sont pas encore définitivement connus

Si les centres de recherche participants ne sont pas encore définitivement connus, l'étude est dans un premier temps qualifiée d'étude monocentrique dans le formulaire de soumissions électronique de BASEC. Le nom des autres centres de recherche doit être communiqué par la suite auprès de la commission directrice sous la forme d'une ou de plusieurs modifications essentielles (art. 29 OClin ; art. 18 ORH).

5.2 Une commission d'éthique concernée est en désaccord avec la décision de la commission directrice

Suivant l'art. 47, al. 3, LRH, les commissions locales d'éthique ne contrôlent que le respect des exigences relatives aux qualifications professionnelles et à l'exploitation des centres de recherche relevant de leur domaine de compétence. La commission directrice est liée par leur avis.

La commission locale d'éthique peut aussi se prononcer sur d'autres aspects de la demande et transmettre son avis à la commission directrice. Cette dernière n'est toutefois pas tenue de prendre en compte cet avis dans sa décision. C'est également à la commission directrice qu'il revient de décider quelles lacunes doivent être traitées comme des conditions, comme des charges ou comme des remarques.

5.3 Différentes régions linguistiques sont concernées

Lorsque les essais sont menés dans différentes régions linguistiques, une attention particulière doit être accordée à la traduction. Il revient aux commissions d'éthique concernées d'évaluer la lisibilité des documents dans la langue locale, mais pas le contenu de ces documents.

Si une commission locale d'éthique formule des critiques quant à la qualité de la traduction, la commission directrice en tient compte dans sa décision. Une version révisée des documents est alors soumise à la commission locale concernée pour une nouvelle évaluation. Si la commission estime que cette nouvelle version n'est toujours pas acceptable, le centre de recherche correspondant est exclu de la décision d'autorisation jusqu'à ce que les documents remplissent les conditions requises.

5.4 Demandes qui ont été autorisées avant 2014 par une ou plusieurs commissions d'éthique conformément à la procédure prévue par swissethics et qui sont aujourd'hui modifiées ou étendues à de nouveaux sites

Nouveaux centres au dehors de la compétence des commissions d'éthique concernées :

La marche à suivre correspond à la procédure actuelle via BASEC. Si la commission directrice n'existe plus, c'est-à-dire si une coopération entre commissions d'éthique s'est formée, c'est cette coopération qui fera office de commission directrice.

Nouveaux centres sous la compétence des commissions d'éthique concernées :

La marche à suivre correspond à la procédure actuelle via BASEC.

5.5 Etudes multicentriques qui, avant 2014, avaient fait l'objet de demandes indépendantes auprès de plusieurs commissions d'éthique sans suivre la procédure prévue par swissethics et qui sont aujourd'hui modifiées ou étendues à de nouveaux sites

Les demandes qui, avant 2014, avaient été déposées de façon indépendante auprès de différentes commissions d'éthique et n'avaient pas été traitées conformément à la procédure prévue par swissethics continueront d'être traitées comme des demandes indépendantes, car les documents pertinents peuvent différer sur le plan tant matériel que formel.

Si une commission d'éthique avait autorisé une étude multicentrique dans le cadre d'une procédure simplifiée ou présidentielle en se ralliant à la décision de la première commission d'éthique à s'être prononcée sur la demande, elle peut continuer de recourir à cette procédure pour le traitement des documents présentés ultérieurement (modifications) conformément à la nouvelle procédure. La condition est que la commission d'éthique concernée ait autorisé les mêmes documents et que la première commission d'éthique à s'être prononcée sur la demande soit informée de son nouveau statut de commission directrice et qu'elle l'ait accepté. La décision incombe à la « commission directrice ».

N.B.: dans toute correspondance, la première commission d'éthique à s'être prononcée sur la demande doit être informée et doit informer elle-même de l'identité de la commission d'éthique pour laquelle elle fait office de commission directrice.

5.6 Demandes qui reposent sur une division du travail entre différents centres de recherche

Les demandes qui reposent sur un protocole unique mais qui font appel à une répartition des tâches entre différents centres de recherche sont traitées conformément à la procédure actuelle. Supposons, par exemple, qu'une biobanque soit mise en place par un centre de recherche qui n'appartient pas au site de l'investigateur coordinateur. Dans ce cas, la commission d'éthique concernée contrôle le respect par la biobanque des exigences relatives aux qualifications professionnelles et à l'exploitation, tandis que la commission directrice évalue la demande dans son ensemble.

5.7 Etude lancée par un centre de recherche et réalisée sur l'ensemble du territoire suisse (enquête par Internet, envoi de questionnaires, entretiens téléphoniques, etc.)

Ces projets ne sont pas traités comme des études multicentriques. La demande doit être déposée auprès de la commission d'éthique compétente pour le centre de recherche qui planifie et coordonne l'étude et qui procède à l'analyse des données.

5.8 Etude lancée par un centre de recherche et réalisée sur l'ensemble du territoire suisse, mais qui suppose des activités de recherche sur différents sites (enquête auprès de médecins de familles ou d'hôpitaux régionaux, prélèvement / envoi d'échantillons de sang, d'urine ou de salive par le patient ou par un collaborateur du centre de recherche, etc.)

Ces projets sont traités soit comme des demandes monocentriques, soit comme des demandes multicentriques au sens de la LRH en fonction du degré de participation des centres de recherche locaux et des risques susceptibles de se produire dans les sites de recherche. Un examen préalable par la « commission directrice » est recommandé. Dans le cas d'une procédure d'autorisation monocentrique, il est recommandé au requérant d'informer les commissions d'éthique concernées de l'existence de l'étude et de leur faire parvenir de la documentation supplémentaire si elles en font la demande. En cas de désaccord avec la façon de procéder, une commission d'éthique peut prendre contact avec la « commission directrice ». Cette dernière envoie, pour information, la lettre d'autorisation à toutes les commissions d'éthique dont le domaine de compétence est concerné par le projet de recherche.

6. Traitement des études multicentriques **APRES leur autorisation**

6.1 Règle générale

De manière générale, les règles qui s'appliquent sont les mêmes que pour la demande initiale. C'est la commission directrice qui assume la responsabilité de toutes les questions relatives à l'étude et qui prend les décisions. Les commissions d'éthique concernées n'évaluent les événements et le contenu des documents que s'ils ont une dimension spécifiquement locale.

6.2 Modifications (y compris les nouveaux centres de recherche)

La procédure décrite ci-dessus s'applique lorsque des centres de recherche ou des modifications affectant les dimensions spécifiquement locales sont ajoutés à une étude après l'autorisation de la demande. Les particularités suivantes revêtent alors une importance particulière.

Nouveaux centres de recherche :

L'ajout de nouveaux centres de recherche est traité comme une modification essentielle dans le cadre d'une procédure présidentielle. Le requérant informe la commission directrice par le portail BASEC de l'ajout des nouveaux sites et soumet les documents spécifiques locaux pour les commissions d'éthique concernées. Les commissions d'éthique concernées transmettent leur avis à la commission directrice dans les quinze jours. La commission directrice communique la décision au requérant dans les 30 jours.

Modifications essentielles (amendements):

Dossiers qui ont été soumis via le portail BASEC : La procédure est analogue à une nouvelle demande.

Dossiers qui ont été soumis avant l'introduction du portail BASEC : La demande est faite via le portail BASEC avec un formulaire de soumission simplifié (supposant que les modifications n'affectent pas les conditions spécifiquement locales).

En l'absence de conditions locales à examiner, la commission directrice rend sa décision dans les 30 jours. Elle informe la commission d'éthique compétente en soulignant que la modification n'affecte pas les conditions spécifiquement locales.

S'agissant des modifications, il faut tenir compte du fait que la définition des modifications essentielles n'est pas la même pour les commissions d'éthique (art. 29 Oclin ; art. 18 ORH) et pour les autorités nationales que sont Swissmedic et l'OFSP (art. 34 Oclin), puisque ces instances ne sont pas compétentes pour les mêmes aspects.

Les modifications non essentielles, telles que p.ex. l'Annual Safety Report pour les études cliniques, doivent être communiquées une fois par année à la commission directrice pour information via le portail BASEC.

6.3 Procédure de rapport sur la sécurité

La procédure d'annonce aux commissions d'éthique est décrite sur www.swissethics.ch.

Les éléments suivants s'appliquent aux études multicentriques (art. 40 à 43 et 63 Oclin ; art. 21 ORH).

L'investigateur local annonce au promoteur, dans le délai imparti, tout événement indésirable grave survenu sur le lieu de réalisation relevant de sa compétence. Si cet événement est soumis à déclaration obligatoire, c'est au requérant qu'il incombe d'informer la commission directrice et les commissions d'éthique compétentes via le portail BASEC. Une lettre d'accompagnement n'est pas requise.

Suivant l'art. 21 ORH, un projet de recherche doit être interrompu sur l'ensemble du territoire suisse lorsqu'un événement indésirable grave survient dans le cadre d'un essai non clinique. Sur la base de cet événement, la commission d'éthique concernée examine si les exigences relatives aux qualifications professionnelles et à l'exploitation sont toujours respectées et si des mesures sont nécessaires à ce sujet. Elle le notifie à la commission directrice. La commission directrice décide dans les 30 jours si l'étude peut se poursuivre ou si des mesures s'avèrent nécessaires, dans l'intérêt de tous les centres de recherche ou pour le seul centre local concerné. S'il s'agit d'un problème

spécifiquement local, l'étude peut reprendre dans les autres centres de recherche (décision partielle).

Le rapport annuel de sécurité (Annual Safety Reports) et la brochure de l'investigateur (Investigator's Brochure) sont seulement requis pour les essais cliniques. Le requérant de l'essai clinique doit téléverser les rapports via le portail BASEC. Les 'rapports intermédiaires' ne sont plus requis par les commissions d'éthique.

6.4 Fin, arrêt ou interruption de l'essai

La procédure est décrite sur www.swissethics.ch (voir aussi art. 38, OClin ; art. 22, 36, 40 et 43 ORH).

Le requérant informe la commission directrice de la fin, de l'arrêt ou de l'interruption de l'essai, également via le portail BASEC.