

**Auswirkungen der schweizerischen Humanforschungsgesetzgebung auf die Kosten in Zusammenhang mit randomisierten klinischen Studien in der Schweiz**  
**Schlussbericht: Ziele I–IV**

Autoren: Belinda von Niederhäusern, PhD; Benjamin Speich, PhD; Nadine Schur, PhD; Dmitry Gryaznov, cPhD; Matthias Briel, Prof.; Matthias Schwenkglenks, Prof.

28.06.2018

Version 2.0

# 1. KURZFASSUNG

## Zentrale Ergebnisse

- Detaillierte Daten zu den Kosten von randomisierten kontrollierten Studien werden nicht routinemässig systematisch erfasst, zumindest nicht im akademischen Bereich.
- Es stellte sich trotz intensiver Bemühungen als unmöglich heraus, eine zufriedenstellende Menge an validen Informationen zu den Kosten für randomisierte kontrollierte Studien zusammenzutragen. Insbesondere Informationen zu industriefinanzierten Studien waren kaum zugänglich.
- Die Ergebnisse zeigten keine substantielle Veränderung bei den Kosten für die Vorbereitungsphase von randomisierten kontrollierten Studien zwischen 2012 (vor dem Inkrafttreten der schweizerischen Humanforschungsgesetzgebung) und 2016 (nach deren Inkrafttreten). Allerdings besteht die relevante Möglichkeit, dass das beobachtete Resultat, d. h. die fehlende Veränderung der Kosten aufgrund von Selektions-, Erinnerungs- und Zufallseffekten verzerrt ist.
- Die Bewilligungszeiten für randomisierte kontrollierte Studien können sich massgeblich auf die Kosten für die Vorbereitungsphase auswirken. Anhand der verfügbaren Daten konnten die kombinierten Bewilligungszeiten von Swissmedic und den Ethikkommissionen nicht beurteilt werden. Dies wäre jedoch besonders interessant gewesen, angesichts der Änderungen, die durch die Humanforschungsgesetzgebung in diesem Bereich eingeführt wurden (bis 2013 musste eine Studie nacheinander bei Swissmedic und der Ethikkommission eingereicht werden, seit 2014 kann dies gleichzeitig erfolgen).
- Einzel betrachtet schienen die medianen Bewilligungszeiten von Swissmedic und den Ethikkommissionen 2016 länger gewesen zu sein als 2012 (ein- und ausschliesslich der Reaktionszeiten des Sponsors im Fall von Swissmedic; für die Ethikkommissionen konnte nur Ersteres beurteilt werden). Die längeren Bewilligungszeiten von Swissmedic im Jahr 2016 könnten eine Folge davon gewesen sein, dass randomisierte kontrollierte Studien mit geringem Risiko mit der Einführung der Humanforschungsgesetzgebung von der Bewilligungspflicht durch Swissmedic ausgenommen wurden.

## Kontext

Im Januar 2014 hat sich der Rechtsrahmen für die klinische Forschung in der Schweiz durch das Inkrafttreten des neuen Bundesgesetzes über die Forschung am Menschen (Humanforschungsgesetz) und seiner Verordnungen – in diesem Bericht gemeinsam als schweizerische Humanforschungsgesetzgebung (HFGG) abgekürzt – wesentlich verändert [1, 2]. Die HFGG

regelt die Anforderungen an die Durchführung von klinischen Versuchen, die zugehörigen Bewilligungs- und Meldeverfahren, die Aufgaben und Zuständigkeiten der Ethikkommissionen für die Forschung (EK), des Schweizerischen Heilmittelinstituts (Swissmedic) und des Bundesamts für Gesundheit (BAG) sowie die Registrierung von klinischen Forschungsprojekten. Ziel der Einführung der HFGG war ein verbesserter Schutz der Forschungsteilnehmenden, die Erhöhung der Qualität und der Transparenz in der klinischen Forschung und die Schaffung von soliden Rahmenbedingungen mit dem nötigen Grad an Regulierung bei gleichzeitiger Vermeidung einer Überregulierung [3].

Ein wichtiges Element war die Einführung eines Regulierungssystems, welches das jeweilige Risiko der einzelnen klinischen Forschungsprojekte angemessen berücksichtigte, um den administrativen Aufwand auf das notwendige Minimum zu reduzieren [2, 3]. So wurden drei Risikokategorien eingeführt, für die unterschiedliche administrative Pflichten bezüglich einzureichender Dokumentation, obligatorischer Versicherung und Meldung von unerwünschten Ereignissen gelten [2, 3]. Damit verbunden war auch die Einführung eines vereinfachten und beschleunigten und damit effizienteren Bewilligungsverfahrens. Multizentrische Studien müssen heute nur noch einer Leitkommission eingereicht werden [2, 3]. Die Einreichung bei Swissmedic und der zuständigen EK kann parallel erfolgen, da die Rollen der beiden Institutionen klar getrennt sind. Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit geringem Risiko bedürfen keiner Bewilligung durch Swissmedic mehr. Zuvor musste Swissmedic sämtliche RCT bewilligen, wobei diese Bewilligung nur erteilt werden konnte, wenn die zuständigen EK der Studie vorgängig zugestimmt hatten. Auch die Bewilligungsfristen erfuhren wichtige Änderungen. Vor der Einführung der HFGG hatten die EK ab Erhalt des Studienprotokolls 30 Tage Zeit für den Entscheid, ob die Studie bewilligt oder abgelehnt wird oder ob Anpassungen verlangt werden. Swissmedic hatte ebenfalls 30 Tage Zeit, um Anpassungen zu verlangen, und beide Behörden konnten die Frist neu laufen lassen, wenn Anpassungen verlangt wurden. Seit der Implementierung der neuen HFGG haben beide Institutionen – bei gleichzeitiger Einreichung parallel – in einer ersten Phase 7 Tage Zeit für die Prüfung der formalen Anforderungen und anschliessend weitere 30 Tage für den Entscheid, ob eine Studie bewilligt wird oder ob Verbesserungen nötig sind. Bei multizentrischen Studien, die gleichzeitig der Leitkommission und weiteren EK eingereicht werden, verlängert sich diese Frist von 30 auf 45 Tage (15 Tage für die übrigen Kommissionen zur Rückmeldung an die Leitkommission, anschliessend 30 Tage für die Leitkommission bis zu ihrem definitiven Entscheid) [4]. Das neue Gesetz betont auch die Wichtigkeit der Guten Klinischen Praxis sowie der wissenschaftlichen Integrität und Qualität [1, 2].

Die klinische Forschung und insbesondere RCT spielen eine zentrale Rolle bei der Feststellung der Wirksamkeit und der Sicherheit von medizinischen Interventionen. RCT haben das Potenzial, die Entscheidungsfindung in der klinischen Praxis und der Gesundheitspolitik mit

zuverlässiger Evidenz zu untermauern, sie sind aber auch komplex in der Umsetzung, erfordern eine intensive (sowohl wissenschaftliche als auch administrative) Qualitätssicherung und sind kostspielig [5-9].

Das oberste Ziel dieses vom BAG finanzierten Projekts war, einen allfälligen Einfluss der Inkraftsetzung der HFGG auf die Kosten und Aufwände in Zusammenhang mit RCT zu untersuchen. Dazu wurde ein empirischer und quantitativer Ansatz gewählt. Qualitative Methoden (z. B. Experteninterviews zu erwarteten Wirkungen und zugrundeliegenden Mechanismen mit qualitativen Methoden der Inhaltsanalyse) kamen nicht zum Zuge. Zur Annäherung an das Thema wurden vier spezifische Ziele definiert.

### **Ziele und Vorgehen**

1. Erstellung einer umfassenden, standardisierten Liste der direkten und indirekten Kostenkomponenten in Zusammenhang mit RCT
2. Bestimmung der Einheitskosten für die aufgelisteten Kostenkomponenten und Evaluation der durchschnittlichen Gesamtkosten von abgeschlossenen RCT in der Schweiz
3. Vergleich der Vorbereitungskosten für RCT in der Schweiz vor (2012) und nach (2016) der Einführung der HFGG
4. Analyse des Zusammenhangs zwischen der Einführung der HFGG und der Zeit von der Einreichung von RCT bis zu deren Bewilligung durch EK und Swissmedic

Ziel 1 drängte sich auf, weil kaum Informationen zu den Kostenkomponenten von RCT verfügbar waren. Um das Thema eines möglichen Einflusses der HFGG auf die RCT-Kosten und -Aufwände anzugehen, war ein strukturierter Rahmen notwendig. (Der Begriff der direkten Kostenkomponenten in Zusammenhang mit RCT bezieht sich auf jene Kosten, die zur Durchführung der im RCT-Protokoll aufgeführten Arbeiten nötig sind. Die direkten Kosten können (müssen aber nicht) durch die Anzahl Zentren oder Teilnehmende direkt beeinflusst sein [10, 11]. Der Begriff der indirekten Kosten bezieht sich auf die Kosten für die verwendeten Infrastrukturen [11, 12].)

Unter Ziel 2 ging es darum, ein Verständnis der typischen Einheitskosten, die für die in Ziel 1 definierten Kostenkomponenten erwartbar sind, zu entwickeln. Um Bezugspunkte für Ziel 3 zu erzeugen, sollten die Kosten für die RCT-Vorbereitungsphase vor der Inkraftsetzung der HFGG und der jeweilige Anteil der Vorbereitungsphase an den RCT-Gesamtkosten erhoben werden. Schliesslich interessierten angesichts des klaren Mangels an entsprechendem Wissen sowohl auf nationaler als internationaler Ebene quasi als Nebenprodukt auch die Gesamtkosten abgeschlossener RCT in der Schweiz. Hingegen war es nicht unsere Absicht, die Gesamtkosten von nach der Inkraftsetzung der HFGG begonnenen RCT zu erheben, da die meisten dieser Studien zum Zeitpunkt unserer Evaluation noch nicht abgeschlossen sein würden.

Somit hatte dieser Zwischenschritt nicht das Ziel, die Situation vor und nach der Einführung der HFGG direkt zu vergleichen.

Für den eigentlichen Vorher-Nachher-Vergleich in Ziel 3 wurden die Kosten der RCT-Vorbereitungsphase fokussiert (welche alle Aufwände bis zur Registrierung der ersten Patientin oder des ersten Patienten umfasst). Dabei war unsere Erwartung, dass der unmittelbarste Einfluss der HFGG auf die RCT-Kosten, wenn überhaupt, in dieser Phase auftreten würde, dies aufgrund der neuen Regeln betreffend administrative und ethische Bewilligung, die erfüllt sein müssen, bevor mit einer RCT begonnen werden kann. Die Kosten für die Durchführungsphase und die Nachbereitungsphase könnten ebenfalls durch die HFGG beeinflusst sein, jedoch eher indirekt, wobei zusätzliche Einflussfaktoren die Interpretation der Daten erschweren könnten. Um Synergien mit einem parallel laufenden, ebenfalls vom BAG finanzierten Projekt namens *Adherence to SPIrit REcommendations* (ASPIRE) zu nutzen, wurden RCT, die 2012 (zwei Jahre vor der Inkraftsetzung der HFGG) und 2016 (zwei Jahre nach der Inkraftsetzung der HFGG) bewilligt wurden, betrachtet. ASPIRE evaluierte die Berichtsqualität von RCT-Protokollen, die von einer schweizerischen EK in diesen Jahren bewilligt wurden, gemäss der SPIRIT-Richtlinie [13, 14]. Es wurde angenommen, dass zwei Jahre vor und nach der HFGG ein ausreichend langer Zeitraum sei, um erste Auswirkungen der neuen Gesetzgebung beobachten zu können.

Die Bewilligungszeiten für randomisierte Studien können relevante Auswirkungen auf den Arbeitszeitbedarf und die Kosten für die Vorbereitungsphase von RCT haben. Im Rahmen von Ziel 4 sollten deshalb die Bewilligungszeiten vor und nach dem Inkrafttreten der neuen Gesetzgebung, welche diese verkürzen sollte, verglichen werden. Um den Vergleich mit den Auswirkungen auf die Kosten der Vorbereitungsphase und den zeitlichen Arbeitsaufwand von RCT zu erleichtern, wurden die RCT berücksichtigt, deren Bewilligungsprozess 2012 und 2016 begann.

### **Überblick über die zentralen Erkenntnisse und damit zusammenhängende Fragen**

Ziel 1 konnte wie geplant erreicht werden und lieferte ein Instrument zur Dokumentation und potenziell auch zur Planung von RCT-Kosten. Ziele 2 und 3 konnten nicht wie geplant erreicht werden. Grund dafür waren massive Schwierigkeiten, ausreichend Datenmaterial zu RCT-Kosten zusammenzutragen. Die Hauptgründe dafür waren ausbleibende Antworten von klinischen Prüfpersonen und oder deren Weigerung, Informationen zu liefern, weil ihnen der Aufwand für die Schätzung der Arbeitszeiten zu hoch war. Letzteres könnte ein Hinweis auf das Fehlen einer effizienten Dokumentation sein. Im Falle von RCT, die vor der Inkraftsetzung der neuen HFGG bewilligt wurden, konnten zum Teil die verantwortlichen Personen nicht mehr ausfindig gemacht werden (z. B. aufgrund von Stellenwechseln ohne neue Kontaktangaben),

und auch mangelndes Erinnern spielte eine grosse Rolle. Hinzu kommen rechtliche und Datenschutzaspekte, die bei industriefinanzierten RCT vorgebracht wurden. Ziel 4 wurde durch die Tatsache, dass die von Swissmedic erhaltenen Informationen nicht zwischen RCT und anderen klinischen Versuchen unterschieden, teilweise beeinträchtigt. Wichtiger aber noch war, dass die Daten von Swissmedic keinen Identifizierungscode umfassten, was einen Abgleich der Daten zu den Bewilligungszeiten von Swissmedic und EK auf Ebene RCT erlaubt hätte. Folglich war es nicht möglich, die kombinierten Bewilligungszeiten von Swissmedic und EK zu beurteilen. Dies wäre jedoch angesichts der diesbezüglichen Änderungen, die durch die HFGG eingeführt wurden, besonders interessant gewesen (bis 2013 musste die Studie nacheinander bei Swissmedic und der EK eingereicht werden, seit 2014 kann dies gleichzeitig erfolgen). Aufgrund der beschriebenen Einschränkungen sind unsere numerischen Erkenntnisse zu den Zielen 3 und 4 nur von begrenztem Wert. Im Rahmen von Ziel 3 waren für 18 im Jahr 2012 bewilligte RCT und 35 im Jahr 2016 bewilligte RCT vollständige Daten vorhanden. Die Ergebnisse zeigten keine substantielle Veränderung der Kosten für die RCT-Vorbereitungsphase zwischen 2012 und 2016. Kostenvergleiche auf Einheitskostenebene zeigten, dass Selektionseffekte trotz der kleinen Anzahl RCT mit verfügbaren Daten eine relativ geringe Rolle gespielt haben dürften. Dies kann ein Hinweis sein, dass es keine eindeutigen starken Auswirkungen der HFGG auf die RCT-Vorbereitungskosten gab. Allerdings bleibt die Möglichkeit, dass die beobachtete (fehlende) Kostenveränderung durch Selektions-, Erinnerungs- und Zufallseffekte verzerrt ist, sehr relevant. Für Ziel 4 betrachteten wir die Bewilligungszeiten von Swissmedic und EK für 2012 (Swissmedic, n = 213 und EK, n = 183) sowie 2016 (Swissmedic, n = 179 und EK, n = 217). Bei den Bewilligungszeiten der EK war nur für monozentrische Studien ein valider Vergleich möglich (2012, n = 40; 2016, n = 68), weil zwischen 2012 und 2016 der Ansatz mit den Leitkommissionen entwickelt wurde. Bei Swissmedic waren mediane Bewilligungszeiten nur für «alle klinischen Versuche» möglich (einschliesslich z. B. nicht-randomisierte oder einarmige Studien). Gemäss Swissmedic war die grosse Mehrheit dieser Studien tatsächlich RCT, allerdings konnten diese anhand der erhaltenen Daten nicht formal abgegrenzt werden. Einzeln betrachtet schienen die Bewilligungszeiten von Swissmedic und den EK 2016 länger zu sein als 2012 (ein- und ausschliesslich der Reaktionszeiten des Sponsors im Fall von Swissmedic; für die Ethikkommissionen konnte nur Ersteres betrachtet werden). Die tiefere Anzahl Gesuche zuhanden von Swissmedic und die längeren Bewilligungszeiten von Swissmedic im Jahr 2016 könnten eine Folge davon sein, dass RCT mit geringem Risiko von der Bewilligungspflicht durch das Swissmedic ausgenommen wurden. Kombinierte Bewilligungszeiten von Swissmedic und EK konnten aufgrund obgenannter Gründe nicht betrachtet werden. So könnten die kombinierten Bewilligungszeiten 2016 möglicherweise kürzer gewesen sein als 2012, dank der Möglichkeit des gleichzeitigen Einreichens unter der neuen HFGG.

Weitere Informationen zu den Methoden und Ergebnissen der einzelnen Ziele folgen in den nächsten Abschnitten.

## **Ziel 1**

Mithilfe einer systematischen Literaturreview, einer Internetrecherche und von Materialien von Expertinnen und Experten für klinische Versuche wurde eine umfassende Liste von Kostenkomponenten erstellt. Einzelne Komponenten von RCT-Kosten konnten vor allem aus den Budgetvorlagen der Expertinnen und Experten, acht Artikeln aus der Literaturreview und neun Websites aus der Internetrecherche extrahiert werden. Die daraus entstandene erste Version der Komponentenliste wurde von neun Expertinnen und Experten für klinische Versuche aus Pharmaindustrie und Wissenschaft angepasst und ergänzt. In einem nächsten Schritt wurden Pilottests im Rahmen einer Fallstudie durchgeführt, bei welcher der Ressourceneinsatz und die Kosten zweier von Forscherkollegen durchgeführten RCT erfasst wurden [15]. Während der Durchführung von halbstrukturierten Interviews stellten wir fest, dass die Komponentenliste zwar umfassend, aber hochspezifisch und in der Handhabung schwierig war. Daraufhin wurde die Liste zu einem benutzerfreundlichen Tool weiterentwickelt, mit dem rückwirkend Daten zu Ressourcen und Kosten für RCT gesammelt und Prüferinnen und Prüfer bei der Planung und Überwachung von RCT-Kosten unterstützt werden können. Die definitive Version wurde in die folgenden drei Phasen von RCT unterteilt: (i) die Vorbereitungsphase (vom Beginn der Planung bis zur Registrierung der ersten Patientin oder des ersten Patienten); (ii) die Durchführungsphase (von der Registrierung der ersten Patientin bis zur letzten Nachkontrolle beim letzten Patienten); und (iii) die Nachbereitungsphase (von nach der letzten Nachkontrolle des letzten Patienten bis zur Veröffentlichung der zentralen Studienergebnisse).

## **Ziel 2**

Um die typischen Einheitskosten für die in Ziel 1 definierten Kostenkomponenten zu bestimmen und den Umfang der Kosten in Zusammenhang mit der Vorbereitungs-, Durchführungs- bzw. der Nachbereitungsphase zu verstehen, kontaktierten wir Expertinnen und Experten aus Wissenschaft, Industrie, klinischen Forschungsabteilungen, Auftragsforschungsinstituten und klinischen Forschungsinstituten, die mit den Kostenaspekten von in der Schweiz durchgeführten RCT zu tun haben. Weiter fragten wir die Studienleiterinnen und Studienleiter von 2012 durch eine schweizerische EK bewilligten RCT, die uns bereits die Kosten der Vorbereitungsphase für das Ziel 3 lieferten, ob sie uns die vollständigen Kostendaten für ihre RCT liefern würden. Die Verwendung der von uns gelieferten Kostenkomponentenliste wurde angeregt, aber nicht verlangt. Darüber hinaus führten wir eine systematische Review durch, um einen Überblick über die verfügbaren publizierten Ergebnisse zum Ressourceneinsatz und zu den Kosten von RCT auf internationaler Ebene zu erhalten.

Insgesamt blieben die Daten zu RCT-Kosten, zu denen wir Zugang fanden, aus den oben bereits genannten Gründen spärlich, namentlich:

- verantwortliche Personen nicht kontaktierbar (veraltete Kontaktangaben),
- keine Antwort,
- Aufwand für die Lieferung von Informationen als hoch angesehen (d. h. die angefragten Personen rechneten mit einem zu hohen Aufwand),
- mangelnde Erinnerung,
- rechtliche und Datenschutzaspekte bei industriefinanzierten RCT.

Wir konnten Daten zu Ressourceneinsatz und Kosten für 20 von Forschenden initiierten RCT zusammentragen (in 10 Fällen mit detaillierten Kostendaten), erhielten aber keine detaillierten Kostendaten zu industriefinanzierten RCT. Aufgrund der geringen Strichprobengrösse auch bei den von Forschenden initiierten RCT erachten wir das Risiko von Selektionsverzerrungen als hoch. Eindeutige Schlussfolgerungen können aus diesen Resultaten nicht gezogen werden. Die parallel durchgeführte systematische Review zeigte, dass publizierte Ergebnisse zu RCT-Kosten trotz der weitverbreiteten Meinung, dass RCT teuer seien und deren Kosten stetig steigen würden [6, 8, 9, 16], auf internationaler Ebene rar sind und der Nutzen der verfügbaren Daten äusserst beschränkt [17]. Die zur Datensammlung und für die daraus folgenden Schätzungen verwendeten Methoden blieben unklar. Darüber hinaus lieferte keine der veröffentlichten Studien einen detaillierten Überblick über alle Kostenaspekte von RCT [17].

Angesichts der weltweit mangelnden Evidenz nahmen wir eine detaillierte retrospektive Beurteilung unserer Daten vor – trotz der oben beschriebenen Einschränkungen. Diese beschreibt als erste den Ressourceneinsatz und die Kosten von RCT, die von Forschenden initiiert und vollständig in der Schweiz durchgeführt oder zumindest in der Schweiz initiiert wurden. In allen zehn RCT mit detaillierten Angaben zu den Vollkosten verursachte die Durchführungsphase den grössten Teil der Kosten (Median: 54% der Gesamtkosten; Differenz zwischen 25. und 75. Perzentil [IQR]: 40,4%–72,0%), gefolgt von der Vorbereitungsphase (Median: 26,1%; IQR: 18,9%–41,4%) und der Nachbereitungsphase (Median: 16,3%; IQR: 5,3%–24,1%). Die Gesamtkosten variierten stark: zwischen CHF 0,1 und 5,0 Millionen pro RCT (siehe Tabelle 2 und detaillierte Kostenaufstellungen im Anhang, Tabellen S1 und S2). Auch bei den Kosten pro Patient/in konnten grosse Unterschiede festgestellt werden: von CHF 148 bis CHF 20'301. Zum Vergleich: Die Literaturreview brachte Angaben zu RCT-Kosten zwischen USD 0,2 und 611,5 Millionen pro RCT und zwischen USD 43 und 103'254 pro Patient/in hervor [17].

### **Ziel 3**

Ziel war ein Vergleich der Kosten und Arbeitszeitaufwände für die RCT-Vorbereitungsphase zwischen 2012 (vor der HFGG) und 2016 (nach der HFGG) von durch schweizerische EK



bewilligten RCT. Die Kontaktangaben der Studienleiterinnen und Studienleiter von allen 2012 und 2016 bewilligten RCT wurden über das ASPIRE-Projekt ausfindig gemacht. Sämtliche Personen wurden kontaktiert und via Brief über das Ziel der Datensammlung informiert. Ein paar Tage nach dem Brief verschickten wir ein E-Mail, in dem das Ziel noch einmal erklärt wurde. Zusammen mit diesem Mail erhielten die Prüfpersonen eine Kurzversion unserer Kostenkomponentenliste, die wir im Rahmen von Ziel 1 entwickelt hatten. Diese umfasste einige allgemeine Informationen und die Kostenkomponenten für die Vorbereitungsphase. Allen Studienleiterinnen und Studienleitern boten wir an, sie falls gewünscht telefonisch oder persönlich zu unterstützen. Für die 2012 bewilligten RCT wurden im März und im Mai die Briefe und ersten E-Mails verschickt, für die 2016 bewilligten RCT im September 2017. Falls keine Antwort einging, schickten wir zweimal eine Erinnerung, jeweils rund drei Wochen nach dem vorangehenden Versuch. Die Studienleitenden wurden gebeten, die Arbeitszeitaufwände pro Komponente aller beteiligten Forschenden während der Vorbereitungsphase ihrer RCT rückwirkend zu schätzen. Zusätzlich baten wir um Informationen zu Lohnniveaus und Fixkosten. Da zwischen den 2012 bewilligten RCT und unserer Umfrage fünf Jahre vergangen waren, rechneten wir damit, dass Erinnerungsschwierigkeiten eher hier auftreten würden als für die 2016 bewilligten RCT.

Aus sehr ähnlichen Gründen wie unter Ziel 2 aufgezählt hatten wir Schwierigkeiten, genügend Daten zusammenzubringen. Für 18 der 2012 von einer schweizerischen EK bewilligten und 35 der 2016 bewilligten RCT erhielten wir vollständige Angaben zu den Arbeitszeiten und Kosten in der Vorbereitungsphase der Studien.

In dieser Stichprobe betrug der Median der Arbeitszeit während der RCT-Vorbereitungsphase 113 Tage (IQR: 51–190 Tage) im Jahr 2012 und 133 Tage (IQR: 79–240 Tage) im 2016. Der Median der geschätzten Kosten für die Planung und Vorbereitung von RCT war sehr ähnlich: CHF 71'100 (IQR: CHF 58'400–86'100) im Jahr 2012 und CHF 71'300 (IQR: CHF 41'800–166'500) im 2016. Während die Ergebnisse zu den Arbeitszeiten auf einen Anstieg des erforderlichen Aufwands hinzuweisen schienen, zeigten die Ergebnisse bei den Kosten keine substantielle Veränderung zwischen 2012 und 2016 für die Vorbereitungsphase von RCT. Im Einklang mit dieser Erkenntnis waren auch die Abstände bei den Kosten für 2012 und 2016 ähnlich, ebenso auf Stufe der einzelnen Komponenten (Tabelle 9 und Tabelle 10). Deshalb dürften Selektionseffekte trotz der tiefen Anzahl RCT, für die wir Daten hatten, relativ bescheiden gewesen sein. Dennoch bleibt die Möglichkeit einer Verzerrung der beobachteten (mangelnden) Kostenveränderung durch Selektionseffekte und Erinnerungsprobleme sehr relevant, und Zufallseffekte könnten die Ergebnisse substantiell beeinflusst haben. Die RCT waren nicht in allen Aspekten gleich (Tabelle 4). 83 % der RCT von 2016 mit vollständigen Daten zur

Vorbereitungsphase waren als Risikokategorie A (tiefes Risiko) eingestuft, für die RCT von 2012 lagen diesbezüglich keine Informationen vor.

#### **Ziel 4**

Wir sammelten und betrachteten die Bewilligungszeiten von Swissmedic und EK für 2012 und 2016. Für die 2012 bewilligten RCT wurden die Bewilligungszeiten der EK direkt aus den EK-Unterlagen zu jeder RCT extrahiert. Unter der neuen HFGG lieferte das neu eingeführte Business Administration System for Ethics Committees (BASEC) direkt die entsprechenden Daten für 2016. Für multizentrische RCT war geplant, die Bewilligungszeiten aller schweizerischen EK zusammen mit einer Kennzeichnung der Leitkommission und der übrigen EK zu sammeln. Allerdings konnten wir für 2012 nicht zwischen Leit- und Nicht-Leitkommissionen unterscheiden, während wir für 2016 die Bewilligungszeiten von allen Leitkommissionen erhielten. Wir fragten auch Swissmedic für die Bewilligungszeiten für alle 2012 und 2016 eingereichten RCT an. Swissmedic liess uns Listen von 2012 und 2016 zur Bewilligung eingereichten klinischen Versuchen zukommen. Die Listen enthielten die Daten des Dossiereingangs, der Empfangsbestätigung und des Swissmedic-Entscheids. Zunächst berechneten wir die Zeiten von der Einreichung bis zur Bewilligung, welche die Antwortzeit der jeweiligen Behörde sowie auch jegliche vom Sponsor zur Beantwortung der Fragen und zusätzlichen Forderungen der Behörde benötigte Zeit umfassten. Die Reaktionszeiten der Sponsoren waren in den Daten von Swissmedic und den Daten von EK für 2016 aus BASEC ersichtlich, nicht aber in den Daten der EK für 2012. Folglich konnten die Bewilligungszeiten abzüglich der Reaktionszeiten der Sponsoren für Swissmedic, nicht aber für die EK berechnet werden.

Über alle RCT, die einbezogen werden konnten, hinweg betrug die Bewilligungszeit der EK im Median 72 Tage (n = 183) im Jahr 2012 und 109 Tage (n = 217) im 2016. Allerdings sind diese Resultate aufgrund unterschiedlicher Handhabung des Leitkommissionverfahrens 2012 und 2016 sowie der fehlenden entsprechenden detaillierten Information für 2012 nicht direkt vergleichbar. Für die monozentrischen RCT war ein valider Vergleich möglich. Hier waren die beobachteten Bewilligungszeiten 2012 ebenfalls kürzer (Median: 82 Tage; IQR: 49–107 Tage; n = 38) als 2016 (Median: 92 Tage; IQR: 65–131 Tage; n = 63), obwohl der Unterschied weniger deutlich war als für alle einbezieharen Studien. Bei allen betrachteten Untergruppen von Versuchen wies die Differenz in die gleiche Richtung (d. h. längere Bewilligungszeiten im Jahr 2016) und war auch in den Zeiten bis zur ersten Reaktion der EK sichtbar (siehe Tabellen 12–14). Wie oben erwähnt umfassen diese beobachteten Bewilligungszeiten auch sämtliche Zeit, welche die Sponsoren für die Beantwortung von Fragen und Forderungen benötigten.

Der Median der Bewilligungszeiten von Swissmedic für «alle klinischen Versuche» (von denen laut Swissmedic die grosse Mehrheit RCT waren; es können darin aber auch z. B. nicht-randomisierte oder einarmige Studien enthalten sein) betrug 27 Tage (IQR: 19,0–50,5 Tage; n = 213) im 2012 und 49 Tage (IQR: 36,0–67,0 Tage; n = 179) im 2016. Nach Abzug der Zeiten, welche die Sponsoren für verlangte Verbesserungen benötigten, von den Bewilligungszeiten von Swissmedic betrug die Dauer im Median 25,0 Tage (IQR: 33,0–38,0 Tage) im 2012 und 36,0 Tage (IQR: 33,0–38,0 Tage) im 2016. Hierbei ist zu bedenken, dass RCT, welche in die tiefste Risikokategorie A fallen, mit der neuen HFGG nicht mehr der Bewilligung durch Swissmedic unterliegen. Für das Jahr 2012, also vor dem Inkrafttreten der HFGG, gab es keine solche Risikokategorisierung. Folglich kann nicht angenommen werden, dass die Bewilligungszeiten von Swissmedic für die Jahre 2012 und 2016 die gleiche «Population» von RCT betreffen, was die Vergleichbarkeit einschränkt. Die tiefere Anzahl Gesuche zuhanden von Swissmedic und die längeren Bewilligungszeiten von Swissmedic im Jahr 2016 sind möglicherweise eine Folge davon, dass RCT mit geringem Risiko von der Bewilligungspflicht durch Swissmedic ausgenommen wurden. Die übrigen RCT mit höheren Risiken erfordern möglicherweise im Durchschnitt mehr Zeit als früher. Im Allgemeinen können die Veränderungen bei den Bewilligungszeiten auch auf generelle Unterschiede bei den bewilligten Studien zurückzuführen sein (z. B. war der Anteil industriefinanzierter RCT 2016 höher als 2012; Tabelle 12).

Kombinierte Bewilligungszeiten von Swissmedic und EK konnten nicht beurteilt werden, da die Informationen von Swissmedic es nicht erlaubten, zwischen RCT und anderen klinischen Versuchen zu unterscheiden und so die Bewilligungszeiten von Swissmedic und jene von EK für RCT zu vergleichen. So kann nicht gesagt werden, ob die kombinierten Bewilligungszeiten 2016 aufgrund der Möglichkeit des gleichzeitigen Einreichens unter der neuen HFGG allenfalls kürzer waren als 2012. Die Anzahl Bewilligungen von Swissmedic war 2016 tiefer, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass klinische Versuche mit tiefem Risiko wie erwähnt nicht länger eine Bewilligung durch Swissmedic erfordern. Die Anzahl der von schweizerischen EK bewilligten RCT war 2016 geringfügig höher (345 RCT) als 2012 (324 RCT). An der Bewilligung von 149 multizentrischen Versuchen in 2016 waren durchschnittlich 2,4 EK beteiligt.

### **Schwierigkeiten bei der Sammlung von Kosteninformationen zu RCT**

Einige weitere Einzelheiten zu den Schwierigkeiten bei der Sammlung von Kosteninformationen zu RCT könnten für künftige Forschungs- und Evaluationsprojekte von Interesse sein.

- Keines der angeschriebenen Unternehmen lieferte vollständige Kostendaten für Ziel 2. So verweigerte zum Beispiel, nach mehrmaligem Nachfragen bei den jeweiligen Rechtsabteilungen, ein Unternehmen aus Vertraulichkeitsgründen den Zugang zu seinen Kostenda-

ten, während ein anderes beschränkte Ressourcen und die Komplexität der internen Kostenstrukturen als Gründe anführte. Interpharma erklärte, dass die Buchhaltungsstrukturen in grossen Pharmaunternehmen die Erfassung der Einheitskosten pro Studie zum Teil verunmöglichen. Die Daten, die wir im Kontext von Ziel 3 von den Angefragten aus der Industrie erhielten, waren ebenfalls häufig unvollständig. Begründet wurde dies damit, dass nicht alle Ressourcen rückwirkend geschätzt werden konnten.

- Bei den von Forschenden initiierten RCT wurde deutlich, dass akademische Prüferinnen und Prüfer die Kosten von RCT nicht routinemässig erfassen. Ferner verzichteten viele aufgrund des befürchteten Zeitaufwands darauf, Daten beizusteuern. Da klinische Forschungsabteilungen im akademischen Umfeld nicht in die Kostenrechnung ganzer RCT einbezogen sind, sondern vielmehr mit ihren Leistungen einzelne Aspekte abdecken, konnte von ihnen keine Auskunft über die tatsächlichen Kosten der ganzen RCT eingeholt werden. Ein weiterer Grund waren veraltete Kontaktangaben (insbesondere für 2012 bewilligte RCT). E-Mails und Briefe konnten in einigen Fällen nicht zugestellt werden, oder es wurde zurückgemeldet, dass die hauptverantwortliche Person die Institution verlassen hatte, pensioniert worden war oder verstorben ist. In manchen Fällen erhielten wir die Auskunft, dass nie mit der Studie begonnen wurde oder dass die Vorbereitungsphase immer noch laufe.
- Ausserdem waren die Formate, in denen wir die Kostendaten erhielten, sehr heterogen – trotz unserer an die Prüfpersonen und Institutionen mitgelieferten Kostenkomponentenliste.

### **Abschliessende Bemerkungen**

Die Frage nach den Auswirkungen der neuen HFGG auf die RCT-Kosten wurde in vier Schritten angegangen. Im ersten, vorbereitenden Schritt erstellten wir eine Liste der Standardkostenkomponenten für RCT, die als Tool zur Beurteilung und Erfassung von Daten zum Ressourceneinsatz und zu den Kosten für RCT verwendet werden kann.

Im zweiten und dritten Schritt wurden Daten zu RCT-Kosten zusammengetragen. Es stellte sich trotz intensiver Bemühungen als unmöglich heraus, eine zufriedenstellende Menge an validen Informationen zu Kosten für RCT zu erhalten. Es hat sich klar gezeigt, dass Daten zu den Kosten von RCT nicht routinemässig erfasst werden. Aus diesem Grund mussten Arbeitsaufwände rückwirkend geschätzt werden, was zeitaufwändig und höchstwahrscheinlich sehr unpräzise ist. Dies sowie Zugangsprobleme, Erinnerungsschwierigkeiten und Vertraulichkeitsfragen waren weitere Ursachen der insgesamt tiefen Beteiligung von Studienleiterinnen und Studienleitern. So erhielten wir schliesslich nur eine relativ kleine Stichprobe von vollständigen Datensets betreffend RCT-Kosten, die alle von nicht-industriefinanzierten RCT stammten.

Hinzu kam, dass die Stichprobe der für Ziel 3 gesammelten Datensets zu den Vorbereitungskosten von RCT viel kleiner war als angenommen und diese hauptsächlich von nicht-industriefinanzierten RCT stammten. Eine systematische Review zeigte, dass auch auf internationaler Ebene empirische und öffentlich verfügbare Daten zu Ressourceneinsatz und Kosten von RCT äusserst rar sind.

Die Daten zeigten keine substantielle Veränderung der Vorbereitungskosten für RCT zwischen 2012 und 2016. Allerdings sollten die Daten aufgrund der kleinen Stichprobengrösse und den damit verbundenen Risiken von Verzerrungen und Zufallseffekten vorsichtig interpretiert werden. Mit dem gewählten empirischen Ansatz und angesichts des Datenmangels gab es keine Möglichkeit, eine valide Unterteilung der Vorbereitungskosten in weitere Elemente vorzunehmen, auf die HFGG im Vergleich einen stärkeren oder einem schwächeren (oder keinen) Einfluss gehabt haben könnte. Ein Einfluss der HFGG auf die Kosten der anderen Versuchsphasen konnte ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

Die verfügbaren Daten bezüglich Bewilligungszeiten von Swissmedic und EK waren stark eingeschränkt. Die fehlende Risikokategorisierung für klinische Versuche, die 2012 zur Bewilligung eingereicht wurden, beeinträchtigte die Vergleichbarkeit der Bewilligungszeiten von Swissmedic zwischen 2012 und 2016. Zusätzlich verwendeten die EK und Swissmedic keinen gemeinsam Studienidentifikator. Deshalb konnte die Entwicklung der kombinierten Bewilligungszeiten von Swissmedic und EK nicht konsequent beurteilt werden. Dieses Problem könnte künftig vermieden werden, wenn Swissmedic z. B. auch die Studienidentifikationsnummer, die im BASEC zugewiesen wird, verwenden würde. Die Bewilligungszeiten von EK und Swissmedic schienen 2016 länger gewesen zu sein als 2012. Jedoch konnte aufgrund der beschriebenen Einschränkungen die Situation bei Swissmedic nicht zweifelsfrei beurteilt werden. Die kombinierten Bewilligungszeiten, die aus den Daten jedoch nicht herauslesbar waren, könnten trotzdem kürzer gewesen sein, da unter der neuen HFGG eine parallele Einreichung möglich ist.

Die Diskrepanz zwischen den Berichten über hohe RCT-Kosten, die oft in der Diskussion über die Gesundheitskosten und die Kostengestaltung herangezogen werden, und dem Mangel an transparenter und valider Evidenz zum Thema ist bemerkenswert. Im akademischen Bereich sind dringend Tools für die Kostenplanung und das Kostenmanagement nötig, und wir sind der Ansicht, dass die klinische Forschung ohne eine effiziente Kostenplanung und Kostenüberwachung riskiert, nicht tragbar [16] und fehleranfällig [18] zu bleiben. Akteure, die auf Planung und Design von akademischen RCT Einfluss nehmen können, wie beispielsweise nationale Geldgeber, sollten eine stärkere Gewichtung einer sorgfältig geplanten vorgängigen Machbarkeitsbeurteilung und gut durchdachter Budgets in Betracht ziehen. Weitere Tools zur

prospektiven Überwachung von RCT-Kosten sind nötig, um mehr und genauere Daten zu erhalten.