

Ressortforschung: Humanforschungsgesetz

Auswirkungen der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln auf die Schweiz

Schlussbericht

Bern, 14. Februar 2019

Institut für Europa-und Wirtschaftsvölkerrecht der Universität Bern

Professor Dr. Michael Hahn LL.M.

Rachel Liechti, lic. Iur.

Andrea Schläpfer, MLaw

Zentrum für Gesundheitsrecht und Management im Gesundheitswesen der Universität Bern

Professor Dr. Christoph Zenger LL.M.

Michael Meyrat [bis 1.1.2018]

Claudia Biellmann Liebi, MLaw

Lehrstuhl für Volkswirtschaftslehre der Universität Bayreuth

Prof. Dr. Volker Ulrich

Andreas Trauner, M.Sc.

INFRAS Forschung und Beratung, Zürich

Anna Vettori, Bereichsleiterin, Partnerin

Eva Gschwend M.A.

Thomas von Stokar, Geschäftsleiter

Redaktionsschluss: 1. Oktober 2018

Inhalt

1. Executive Summary	4
2. Einleitung	7
3. Ökonomische Aspekte HFG-VO 536 EU*	11
3.1 Einleitung	11
3.2 Rahmenbedingungen der klinischen Forschung in der Schweiz	12
3.2.1 Multinationale Unternehmen (MNU)	12
3.2.2 Kleine und mittlere Unternehmen (KMU)	17
3.2.3 Akademisch initiierte Forschung (IIT)	20
3.3 Klinische Forschung und ihre Entwicklungstendenzen in der Schweiz	22
3.3.1 Empirische Bestandsaufnahme zur klinischen Forschung in der Schweiz	22
3.3.2 Die Schweiz im internationalen Vergleich bei ClinicalTrial.gov	24
3.4 HFG und VO 536 EU: Eine ökonomische Bewertung	30
Literatur	34
4. Vergleichende Rechtsanalyse der EU-Verordnung 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln mit den entsprechenden Regelungen des schweizerischen*	37
4.1. Vorbemerkungen	37
4.1.1. Konflikt zwischen Schweizer Rechtsordnung und EU-Rechtsordnung	38
4.1.2. Äquivalenzregeln EU	40
4.1.3. Äquivalenzregeln Schweiz	47
4.1.4. Rechtsgrundlage der VO 536 & Interaktion mit anderen EU-Rechtsgebieten	56
4.2. Querschnittsfragen	60

4.2.1.	Unterschiedliche Anwendungsbereiche _____	60
4.2.2.	Rolle des internationalen Gesundheitsrechts insbesondere der ICH-Leitlinien im Hinblick auf gute klinische Praxis _____	65
4.2.3.	Prüfplan (Konzeption) _____	70
4.2.4.	Schutz der Prüfungsteilnehmer und Einwilligung nach Aufklärung _____	76
4.2.5.	Datenbanken _____	90
4.2.6.	Transparenzfragen _____	94
4.2.7.	Datenschutz _____	106
4.2.8.	Herstellung und Einführung von Prüfpräparaten und Hilfspräparaten _____	112
4.2.9.	Haftung, Sicherstellungspflicht und Schadensersatz _____	114
4.2.10.	Organisation und Verfahren _____	118
4.2.11.	Querschnittfragen: Zusammenfassung _____	135
5.	Auswirkungen der EU-Verordnung VO 536/2014 auf die klinische Forschung in der Schweiz* _____	137
5.1.	Einleitung _____	137
5.1.1.	Ausgangslage und Ziel _____	137
5.1.2.	Methodisches Vorgehen _____	138
5.2.	Klinische Versuche _____	139
5.3.	Ist-Situation _____	143
5.3.1.	Regulierung in der Schweiz und in der EU _____	143
5.3.2.	Beurteilung der heutigen Situation durch die Akteure _____	144
5.4.	Neue Regelung in der EU mit VO 536 _____	146
5.4.1.	Neuerungen _____	146
5.4.2.	Äquivalenz _____	147
5.5.	Auswirkungen der VO 536/2014 auf die Akteure _____	148
5.5.1.	Kenntnisse der VO 536/2014 _____	148
5.5.2.	Beurteilung der VO536/2014 _____	149
5.5.3.	Szenarien _____	153
5.6.	Anpassungsbedarf der Schweizer Regulierung _____	161
5.6.1.	Anpassungsvarianten _____	161
5.6.2.	Anpassungsbedarf nach Variante _____	162
5.6.3.	Zuständigkeit _____	165
5.6.4.	Weitere Anpassungsvorschläge _____	165
5.7.	Beurteilung durch INFRAS _____	167

5.7.1.	Beurteilung der heutigen Situation _____	167
5.7.2.	Betroffene Akteure _____	167
5.7.3.	Beurteilung einzelner Aspekte der VO 536 _____	168
5.7.4.	Beurteilung der Auswirkungen auf die Akteure _____	169
5.7.5.	Anpassungsbedarf _____	170
Annex _____		171
	Befragte Akteure _____	171
	Gesprächsleitfaden _____	173
	Abkürzungsverzeichnis _____	176
Literatur _____		177
6.	Bewertende Schlussbetrachtung _____	178
6.1.	Analyse der volkswirtschaftlichen Bedeutung klinischer Versuche in der Schweiz __	178
6.2.	Rechtsvergleichende Analyse _____	179
6.3.	Einschätzung der Auswirkungen durch die Akteure _____	181
6.4.	Handlungsoptionen BAG _____	183

1. Executive Summary

- Mit ihrer Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln (VO 536) konsolidiert die Europäische Union (EU) Standards für klinische Versuche in ihren Mitgliedstaaten.
- Durch sog. „Drittstaatenklauseln“ entwickelt die VO 536 und ihre Durchführungsverordnung 2017/556 eine (völkerrechtlich zulässige) indirekte extraterritoriale Wirkung: Äquivalenz ist nach der VO 536 von Schweizerischen Versuchen stets einzufordern, wenn ein Zusammenhang zwischen der Humanforschung in der Schweiz und der EU-Rechtsordnung besteht. Von der Anerkennung der Äquivalenz hängen beispielsweise die Weiterverwendung von in der Schweiz erhobenen Versuchsdaten in einem EU-Antragsdossier für einen neuen klinischen Versuch, die Durchführung von grenzüberschreitenden multizentrischen Versuchen (Schweiz-EU) sowie die Marktzulassung von Medikamenten in der EU ab, die auf Schweizer Studien gestützt werden sollen.
- Die wirtschaftliche Bedeutung der klinischen Forschung für die Schweiz ist bekanntermassen beträchtlich: das Gutachten schätzt, dass die Pharmaindustrie jährlich ungefähr 6,9 Mrd. Franken für Forschung in der Schweiz ausgibt. Davon fließen ca. 2,5 Mrd. Franken in die klinische Forschung. Klinische Forschung findet zudem an kleinen und mittleren Unternehmen sowie im Rahmen der akademisch initiierte Forschung statt.
- Von der VO 536 sind grundsätzlich alle untersuchten Veranstalter klinischer Forschung (multinationale Unternehmen [MNU], kleine und mittlere Unternehmen [KMUs], sowie nicht-industriegesponserte Forschung) betroffen, wenn auch in unterschiedlichem Ausmass. Während MNU zumeist stärker in grenzüberschreitenden multizentrischen Versuchen involviert und somit unmittelbar vom EU-Recht betroffen sind, trifft die VO 536 mittels Drittstaatenklauseln mittelbar auch die überwiegend in der Schweiz tätigen Akteure.
- Die Untersuchung der Rechtslage in Union und der Schweiz ergibt, dass die 2020 Geltung erlangende VO 536 teilweise höhere Anforderungen an die Durchführung von klinischen Prüfungen aufstellt, als die schweizerische Gesetzgebung.
- Rechtskonflikte im eigentlichen Sinne (das Schweizerische Recht gebietet den Akteuren ein Handeln, welches die VO 536 verbietet und *vice versa*) waren nicht ersichtlich.
- Die von der VO 536 eingeforderte Äquivalenz zieht jedoch systemische Risiken nach sich, da die Einhaltung des Schweizer Humanforschungsrechts teilweise den neuen Anforderungen der VO 536 (insbesondere in Bezug auf Rechte und Sicherheit der Prüfungsteilnehmer sowie auf die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen klinischer Prüfungen gewonnenen Daten) nicht genügen.

- Würde etwa bei einer Prüfung durch die zuständigen EU-Behörden die Äquivalenz eines nach Schweizerischen Regeln erfolgten klinischen Versuchs infrage gestellt, könnte dieses Prüfungsergebnis tatsächliche Präjudizwirkung für gleichartige Schweizerische Sachverhalte zeitigen; mittelbar würde auch die Äquivalenz des Schweizerischen Humanforschungsrechts in Frage gestellt.
- Die von der EU-Gesetzgebung (als Marktzugangs- und Kooperationsvoraussetzung) verlangte Äquivalenz der ausländischen Rechtsordnung und Verwaltungspraxis stellt ein *juristisches* Konzept dar, wird aber nicht frei von politischer Opportunität eingesetzt, wie die aktuell diskutierten Fragen im Zusammenhang mit der Anerkennung der Äquivalenz der schweizerischen Börsen-, Strommarkt- sowie Datenschutzregulierung zeigen.
- Diese Risiken können teilweise minimiert oder sogar ausgeschlossen werden, indem die Forschenden die (wegen der eher geringen Unterschiede) vergleichsweise leichte doppelte Bürde der Beachtung zweier rechtlicher Regimes auf sich nehmen. Der Staat kann durch Aufklärung, aber auch durch Anpassung seiner eigenen Verfahren das Tragen dieser doppelten Bürde erleichtern; in Frage kommen etwa Formulare, die bereits die Anforderungen der VO 536 aufnehmen (unter Hinweis darauf, dass deren Nichteinhaltung im Hinblick auf Schweizer Verfahren unbeachtlich ist).
- Andere Risiken lassen sich durch regulatorische Anpassungen minimieren; allerdings zeigen die Vorgänge um die Anerkennung der Äquivalenz des rechtlichen Regimes für Schweizer Börsen, dass selbst ein weitestgehender „autonomer Nachvollzug“ keine Garantie dafür ist, dass die Äquivalenz der Schweizerischen Regelungen anerkannt wird. Denn Äquivalenzprüfungen der EU stellen teilweise nicht nur auf die Regulierungen an sich ab (Abgleich der VO 536 mit dem Schweizer Recht), sondern auch auf die administrative und justizielle Um- und Durchsetzung dieser Regeln.
- Sofern angestrebt wird, die regulatorische Differenz zwischen der Schweizer Rechtsordnung und der neuen Rechtslage in der EU zu vermeiden, werden soweit ersichtlich keine Gesetzes-, sondern nur punktuelle Verordnungsänderungen notwendig sein.
- Die Stakeholderbefragung ergibt, dass der Forschungsstandort Schweiz als attraktiv eingeschätzt wird. Hervorgehoben werden die hohe Kompetenz, die Spezialisierung der Forschungseinrichtungen, die hohe Qualität bei der Versuchsdurchführung sowie die vergleichsweise knappen Fristen im Bewilligungsverfahren.
- Die befragten Akteure haben keinen einheitlichen Kenntnisstand. Hier könnte durch entsprechende staatliche Massnahmen eine Verbesserung erreicht werden. Sie erachten die durch die VO 536 bewirkten Veränderungen als für sie unproblematisch, und unterschätzen dabei die systemischen Risiken.

- Die befragten Stakeholder gehen überwiegend davon aus, dass in der Schweiz durchgeführte klinische Versuche weiterhin als gleichwertig anerkannt werden. Sollte dies indes nicht mehr der Fall sein, oder auch nur der Eindruck entstehen, dass die Äquivalenzanerkennung von in der Schweiz durchgeführten klinischen Versuchen realistischere Weise in Gefahr ist, gehen die befragten Akteure von einem deutlichen Rückgang der klinischen Versuche in der Schweiz aus.
- Die meisten Akteure befürworten eine teilweise Anpassung des Schweizer Rechts an die EU-Gesetzgebung. Aus Sicht der Akteure ist dabei vor allem der Bewilligungsprozess zu harmonisieren. Die Stärken der aktuellen Gesetzgebung – kurze Fristen, breiter Anwendungsbereich des HFG (neben klinischen Versuchen mit Arzneimitteln auch solche mit Medizinprodukten, Transplantatprodukten, Gentherapie und Versuche mit gentechnisch veränderten Organismen, Therapien mit Strahlenquellen, zudem neben Versuchen an lebenden Personen auch solche mit Verstorbenen, Embryonen, Föten, Spontanaborten und Totgeburten) – sollte die Schweiz nach Ansicht der Akteure beibehalten.
- Der Forschungsstandort Schweiz liesse sich ausserdem durch weitere Massnahmen stärken, bspw. bessere Vernetzung der Akteure, stärkere Unterstützung der CTU an Spitälern oder eine stärkere Zentralisierung der Ethikkommissionen.
- Im Folgenden sollen anhand der angesprochenen Unterschiede Möglichkeiten der Risikominimierung vorgestellt werden. Welche Massnahmen ergriffen werden sollten, ist eine genuin politische Entscheidung, hinsichtlich derer die Auftragnehmer kein Mandat haben.

2. Einleitung

Diesem Bericht liegt ein Auftrag des Bundesamts für Gesundheit zugrunde, die möglichen Konsequenzen der *Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln*¹ (im Folgenden VO 536/2014 oder VO 536) für die Schweiz darzulegen und zu analysieren. Von Schweizer Forschenden aus Industrie und Wissenschaft durchgeführte klinische Versuche mit Arzneimitteln, vielfach in Kooperation mit Partnern aus den EU-Mitgliedstaaten, sind für den Werkplatz und Forschungsstandort Schweiz von erheblicher Bedeutung. Dabei war es dem BAG ein Anliegen, dass nicht nur die ökonomische Relevanz des Sektors herausgearbeitet und die möglichen juristischen Herausforderungen beleuchtet, sondern auch die Einschätzungen der Stakeholder und ihre Erwartungen an den Staat ermittelt werden sollten. Aus diesem Grunde wurden u.a. Repräsentanten der pharmazeutischen Industrie und ihrer Verbände sowie der Schweizer universitären und betrieblichen Forschung befragt. Auch die staatlichen schweizerischen Stellen, die für die Schweizer Unternehmen und Forscher die hiesigen klinischen Versuche genehmigen und begleiten, wurden in die Befragung einbezogen. Ziel war es dabei, die Eidgenossenschaft in den Stand zu versetzen, rechtzeitig allfällige Massnahmen zu ergreifen, um etwaige ungünstige Auswirkungen des neuen europäischen Regelwerkes auf die Schweiz zu verhindern und etwaige juristische Risiken für den Sektor bzw. den Standort Schweiz zu minimieren. Die im Jahr 2014 in Kraft getretene VO 536 wird voraussichtlich im Jahr 2020 Geltung erlangen, sechs Monate nach der Bestätigung der EU-Kommission, dass die für das Funktionieren des Regelwerkes erforderliche Infrastruktur funktionsfähig sei (Art. 99, 82 Abs. 3 VO 536).

Die Durchführung dieser Untersuchung oblag einem Konsortium aus Gesundheitsökonominnen, Sozialwissenschaftlern und Juristen, das vom Institut für Europarecht und Wirtschaftsvölkerrecht der Universität Bern (IEW) koordiniert wurde. Es umfasst folgende Personen: Bereichsleiterin Anna Vettori, Eva Gschwend und Geschäftsleiter Thomas von Stokar (INF-RAS Zürich); Professor Dr. Christoph Zenger, Michael Meyrat [bis 1.1.2018] (Zentrum für Gesundheitsrecht und Management im Gesundheitswesen der Universität Bern), Prof. Dr. Volker Ulrich und Andreas Trauner (Lehrstuhl für Volkswirtschaftslehre der Universität Bayreuth) sowie Professor Dr. Michael Hahn, Rachel Liechti und Andrea Schläpfer (Institut für Europa- und Wirtschaftsvölkerrecht der Universität Bern).

Der vorliegende Bericht belegt beispielhaft die Vorteile und Grenzen einer pluridisziplinären Analyse: Er besteht nicht aus isolierten fachspezifischen Teilanalysen, die jeweils eigenständig formulierten Fragestellungen nachgehen und Antworten gemäss ihrer spezifischen

¹ Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG.

Methodologie „Logik“ suchen, sondern aus Beiträgen zu einer koordinierten, an gemeinsamen Fragestellungen orientierten, fachübergreifenden Gesamtanalyse. Als Ergebnis angestrebt werden zudem nicht voneinander unabhängige fachspezifische Antworten, die je als die einzig richtige Option verstanden werden und mit konkurrierenden Geltungsansprüchen verbunden sein sollen, sondern zwar fachlich geprägte, aber der Grenzen des jeweiligen Fachs bewusste, aufeinander bezogene Beiträge, die zu einer pluriperspektivischen Antwort zusammengeführt werden. Eine derartige Synthese stösst indes auch an Grenzen. Sie kann und soll die Unterschiede zwischen der ökonomischen, der juristischen und der sozialwissenschaftlichen Perspektive, die den Beiträgen zugrunde liegen, nicht in einer „ganzheitlichen“ Gesamtschau auflösen; und sie kann und soll die wirtschaftlichen und rechtlichen Folgen sowie die Folgen für den Forschungsplatz Schweiz, die mit dem Inkrafttreten der VO 536 für die Schweiz verbunden sein können, nicht auf einen einheitlichen Nenner reduzieren.

Wenngleich die beteiligten Teams aus Bern, Bayreuth und Zürich stetigen Kontakt zum Auftraggeber und untereinander hielten, und obschon sie jeweils durch den Austausch zwischen den verschiedenen Disziplinen geprägt worden sind, sind die drei Hauptteile des Berichts von den als Autoren ausgewiesenen Personen zu verantworten. Das zeigt sich auch in der gewählten Vorgehensweise: Obwohl der von Bundesamt und IEW koordinierte Austausch zwischen den beteiligten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern wesentliche Bereicherungen ermöglichte und Einblicke in die Vorgehensweise der Partnerdisziplinen gestattete, sind die jeweiligen Teile methodisch jeweils den Regeln der eigenen Disziplin verpflichtet.

So stellen Volker Ulrich und Andreas Trauner eine ökonomische Analyse der möglichen Auswirkungen der VO 536 auf die Schweiz vor (3.). Bei der Herausarbeitung der volkswirtschaftlichen Rahmenbedingungen klinischer Versuche in der Schweiz und dem Aufzeigen der Relevanz des Sektors wird insbesondere die internationale Vernetztheit der klinischen Forschung in der Schweiz berücksichtigt. Die klinische Forschung besitzt eine wichtige Bedeutung für die Schweizer Wirtschaft, in erster Linie durch die Schaffung von qualifizierten Arbeitsplätzen. Zugleich sind die forschungsintensiven Unternehmen wichtige Exporteure. Im Jahr 2017 belief sich die Zahl der Gesuche für klinische Versuche mit Arzneimitteln auf 213, was knapp 40% aller Gesuche für klinische Versuche ausmacht. Hinzu kommen weitere Forschungsprojekte.²

² Im Jahr 2017 wurden bei den kantonalen Ethikkommissionen für die Forschung gemäss Angaben von swissethics vom 10. 10. 2018 insgesamt 2302 Forschungsprojekte zur Beurteilung eingereicht. Von den total 2302 eingereichten Forschungsprojekten waren 548 (23,8%) klinische Versuche, 837 (36,4%) Forschungsprojekte mit Personen, die keine klinischen Versuche sind, und 887 (38,5%) Forschungsprojekte betrafen die Weiterverwendung biologischen Materials oder gesundheitsbezogener Personendaten. Die klinischen Versuche mit Arzneimitteln beliefen sich auf eine

Der juristische Teil des Berichts (4.) vergleicht die Anforderungen des Schweizer Rechts mit der neuen Rechtslage gemäss VO 536 (Christoph Zenger, Zentrum für Gesundheitsrecht an der Universität Bern und Michael Hahn, Rachel Liechti und Andrea Schläpfer, Institut für Europa- und Wirtschaftsvölkerrecht der Universität Bern). Diese Vorgehensweise war geboten, weil die VO 536 grundsätzlich zwar nur Geltung im Hoheitsgebiet der EU-Mitgliedstaaten beansprucht, sich aber auf die Schweizer Forschenden aus Industrie und Wissenschaft auswirken kann: Die Geltung in der EU führt angesichts der engen Beziehungen zwischen Forschenden in der Schweiz und Partnern in den EU-Mitgliedstaaten, vor allem aber aufgrund der Internationalität der hiesigen Pharmabranche dazu, dass wegen der mannigfachen Kontakte mit Partnern, die unmittelbar dem Geltungszugriff des EU-Rechts unterliegen, zumindest *indirekte* Auswirkungen auf die Schweiz bestehen. Sofern nämlich die EU-Rechtsordnung die Gleichwertigkeit (“Äquivalenz”) der in der Schweiz vorgenommenen Versuche oder auch der regulatorischen Rahmenbedingungen nicht anerkennt, führt dies im ungünstigsten Fall zur mangelnden Verwertbarkeit von in der Schweiz vorgenommenen klinischen Versuchen. Dies ist insbesondere dann höchst nachteilig, wenn diese Versuche die Grundlage für die Marktzulassung eines Medikaments bilden sollen oder in Versuchen erhobene Daten nicht mehr verwertbar sind. Die wertende Beurteilung der “regulatorischen Differenz” zwischen schweizerischer Rechtslage und VO 536 zeigt geringe, indes nicht vernachlässigbare rechtliche Risiken auf. Diesen kann dadurch entgegengewirkt werden, dass die schweizerischen Akteure künftig so weit wie möglich ein Verhalten an den Tag legen, das nicht nur den Anforderungen des massgeblichen Schweizer Rechts genügt, sondern auch derjenigen der VO 536. Der Staat kann den privaten Akteuren bei der Anpassung helfen; die Analyse zeigt auch auf, dass behutsame Harmonisierungen die aufgezeigten rechtlichen Risiken deutlich verkleinern oder gar beseitigen würden, wobei zumeist Änderungen der Verwaltungspraxis oder geringfügige Anpassungen des schweizerischen Rechts, etwa der Verordnung über klinische Versuche in der Humanforschung (KlinV) ausreichen würden.

Im letzten Hauptteil (5.) präsentiert INFRAS die Ergebnisse ihrer Befragung von 29 repräsentativen Stakeholdern. Die Befragten wurden nach ihren Erwartungen hinsichtlich der erwarteten Relevanz der VO 536 auf ihre jeweilige Tätigkeit und der beabsichtigten Reaktionsmöglichkeiten, sowie nach ihrer Einschätzung möglichen Folgen für den Standort Schweiz befragt. Dieser Abschnitt zeigt, dass bislang ein geringes Problembewusstsein vorliegt. Es besteht vielfach die Erwartung, dass es der Schweiz gelinge, weiterhin eine pragmatische bilaterale Lösung zu finden. Sollte dies indes nicht der Fall sein – so die Einschätzung zahlreicher Befragter – würden die Folgen deutlich spürbar werden.

Zahl von 213 (38.9% von 548). Das BAG soll in Kürze den Jahresbericht 2017 veröffentlichen, in dem die hier genannten und weitere Zahlen aufgeführt sind.

Im Schlusskapitel (6.) unternehmen es die Konsorten, eine Synthese der vorherigen Hauptteile vorzunehmen. Auf dieser Grundlage zeigt der Bericht die Handlungsoptionen auf, die dem Staat zur Verfügung stehen, um etwaige ungünstige Konsequenzen der Operationalität der VO 536 für die Schweiz zu beseitigen oder zu mindern.

3. Ökonomische Aspekte HFG-VO 536 EU*

3.1 Einleitung

Der ökonomische Teil des Gutachtens analysiert Ausgangslage und Anpassungsbedarf der unterschiedlichen Stakeholder in der Schweiz, die klinische Studien finanzieren oder initiieren, wie multinationale Unternehmen, kleine und mittlere Unternehmen oder die akademisch initiierte Forschung, und liefert empirische Befunde zur klinischen Forschung in der Schweiz. Konkret geht es um die Auswirkungen für die Schweiz, die aus den Unterschieden zwischen der künftigen europäischen und der schweizerischen Gesetzgebung resultieren: Auf der einen Seite die EU-Verordnung Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln (VO 536) und auf der anderen Seite die Schweizer Humanforschungsgesetzgebung.

Klinische Studien mit Arzneimitteln sind Teil der medizinischen Forschung und begleiten die Entwicklung neuer oder die Verbesserung vorhandener Wirkstoffe und Arzneimittel. Im Rahmen der medizinischen Forschung fallen Ausgaben für Forschung und Entwicklung (F&E) an, welche die klinische Forschung als Teil des F&E-Prozesses umfassen. Die Finanzierung erfolgt über die pharmazeutische Industrie, die öffentliche Hand oder über private Sponsoren. Die Schweiz gehört zu den Ländern mit einer langen Tradition in der klinischen Forschung und verfügt über entsprechende Einrichtungen, insbesondere Universitätsspitäler und Kliniken.

Vor Inkrafttreten des HFG schien es einen Trend einer rückläufigen Zahl der in der Schweiz freigegebenen klinischen Studien mit Arzneimitteln zu geben (Interpharma 2017). Diese Entwicklung könnte auf verschiedene Gründe zurückzuführen sein, etwa zu kleine Patientenzahlen in der Schweiz, längere Genehmigungsprozesse im internationalen Vergleich oder höhere Studienkosten. Zudem bemühen sich aufstrebende Länder in Osteuropa, aber auch in Asien, zunehmend um attraktive Bedingungen für die klinische Forschung. Es bleibt zu prüfen, inwieweit dieser empirische Befund rückläufiger Zahlen datengetrieben ist und möglicherweise mit Besonderheiten der Datenerfassung zusammenhängt, d.h. mit der Art und Weise, wie die Studien erfasst bzw. registriert werden.

In den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.3 werden die verschiedenen Stakeholder analysiert, die klinische Studien finanzieren oder initiieren, wie multinationale Unternehmen (MNU), kleine und mittlere Unternehmen (KMU) oder die akademisch initiierte Forschung (IIT). Empirische Befunde zur klinischen Forschung in der Schweiz werden in Abschnitt 3.3 auf der Basis von Auswertungen der Datenbank der US National Library of Medicine (www.ClinicalTrials.gov) präsentiert. Abschnitt 3.4 schliesst mit einer ökonomischen Bewertung.

3.2 Rahmenbedingungen der klinischen Forschung in der Schweiz

3.2.1 Multinationale Unternehmen (MNU)

F&E-Leistungen in der Privatwirtschaft werden hauptsächlich von den grösseren, international ausgerichteten Unternehmen finanziert und durchgeführt. Die Internationalisierung wertschöpfender Aktivitäten ist ein verbreiteter Trend unter MNU, der sich nicht nur auf Vertriebs- und Produktionsaktivitäten beschränkt, sondern auch in Bezug auf F&E-Leistungen zu beobachten ist (Verbeke et al. 2008).

Auf Ebene der MNU im Bereich Pharma dominieren in der Schweiz die Unternehmen Novartis und Roche den Markt. Novartis erzielte im Jahr 2016 einen Umsatz in Höhe von 47,1 Mrd. US-Dollar, was einen leichten Rückgang gegenüber dem Jahr 2015 mit 48,4 Milliarden US-Dollar bedeutete. Demgegenüber verbesserte sich Roche im Vergleich zum Jahr 2015 mit 38 Mrd. US-Dollar um einen Rang auf Platz 6 des Umsatzrankings weltweit. Beide Konzerne kommen auf einen Anteil von 8,6 % des weltweiten Umsatzes mit pharmazeutischen Produkten (Interpharma 2017).

Ein ähnliches Bild zeigt sich bei F&E-Ausgaben, wobei sich Novartis und Roche mit annähernd jeweils 9 Mrd. CHF weltweit unter den Konzernen aller Branchen auf den Plätzen 5 und 6 einreihen (siehe Tabelle 1). Ihre F&E-Intensität, d.h. der Anteil der F&E-Ausgaben am Umsatz, liegt bei 17,1 % respektive 18,6 %. Es folgt, mit grossem Abstand, das biopharmazeutische Unternehmen Actelion mit 404,7 Mio. CHF für F&E-Ausgaben, aber mit einer relativ hohen F&E-Intensität von 22,7 %. Biopharmazeutische Unternehmen entwickeln insbesondere die sogenannten Biosimilars (biologische Nachahmerprodukte), die aber keine identischen Kopien des Referenzpräparats sind, so dass die F&E-Intensität hier vergleichsweise hoch bleibt. Gesamtwirtschaftlich entfallen 9 % der Schweizer Patente auf den Bereich Pharma, im Branchenvergleich ein relativ hoher Wert. Während die Pharmaindustrie häufig auf Patente zurückgreift, entscheiden sich beispielsweise Firmen im Bereich Computertechnik oftmals gegen den offiziellen Schritt der Patentanmeldung. Eine technische Erfindung kann nach wenigen Jahren bereits überholt sein und ein Patent würde sich nicht lohnen.

Wie Tabelle 1 ebenfalls zeigt, weisen Novartis und Roche auch im Branchenvergleich innerhalb der Schweiz gegenüber dem auf Rang drei folgenden Nahrungsmittelkonzern Nestlé, bei ähnlichen Anteilen der im Ausland getätigten Investitionen, deutlich höhere Gesamtausgaben für F&E-Leistungen auf. Innerhalb des Pharmabereichs spielen die MNU ebenfalls eine wichtige Rolle, denn im nationalen F&E-System und in der Vernetzung mit verschiedenen Akteuren sind sie ein wichtiger Treiber der Wissensdiffusion, insbesondere auch durch Kooperationen im Hochschulbereich.

Tabelle 1: Top 10 Schweizer MNU nach F&E-Ausgaben

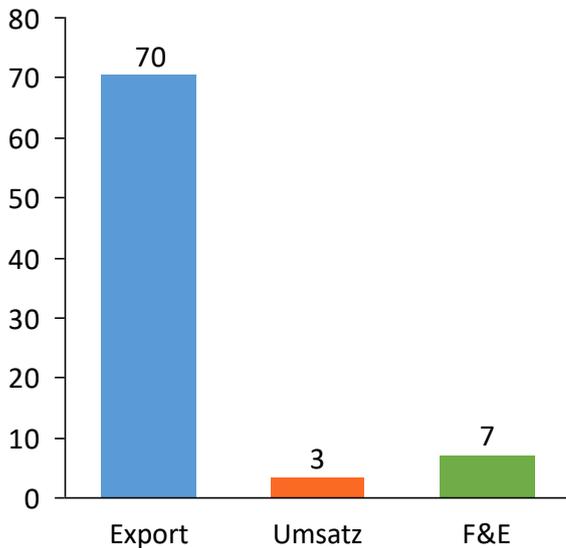
Unternehmen	Branche	F&E-Ausgaben weltweit 2013 (in Mrd. CHF)	Rang weltweit (nach F&E-Ausgaben)	F&E-Intensität 2013 (in %)
Novartis	Pharmazeutik	8,8	5	17,1
Roche	Pharmazeutik	8,7	6	18,6
Nestlé	Nahrungsmittel	1,7	75	1,8
ABB	Energie- und Automationstechnik	1,4	88	3,7*
Syngenta	Agrochemie	1,2	106	9,4
Liebherr-International	Maschinenbau, Haushaltsgeräte	0,5	224	4,8
TE Connectivity	Elektrotechnik	0,5	233	4,3
Actelion	Pharmazeutik	0,4	284	22,7
Givaudan	Chemie	0,4	289	9,0
Garmin	Navigation	0,3	338	13,9

* Schätzung; n.v.: nicht verfügbar.

Quelle: Hernández et al. 2014, von Zedtwitz 2014, Gassmann et al. 2016.

Die Ausgaben für F&E der pharmazeutischen Hersteller belaufen sich auf über 7 Mrd. CHF in der Schweiz, bei einem Umsatz in der Schweiz in Höhe von 3,1 Mrd. CHF (siehe Abbildung 1). Exporte von über 70 Mrd. CHF sind dabei hilfreich, die Schweizer F&E-Ausgaben zu finanzieren. Insbesondere Firmen mit Hauptsitz in der Schweiz tragen zu den inländischen F&E-Ausgaben bei.

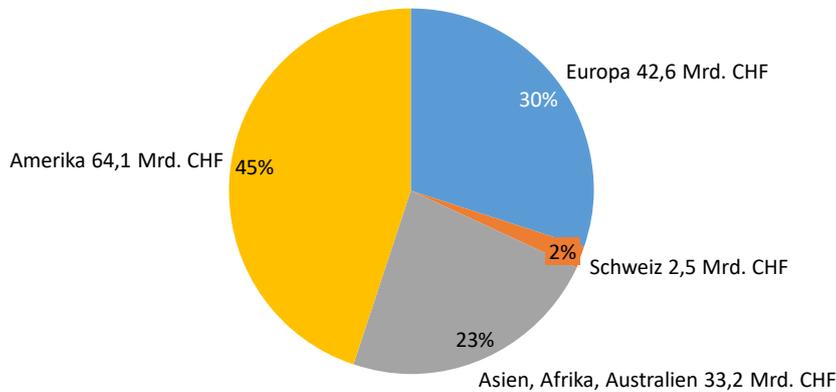
Abbildung 1: Exporte, Umsatz und F&E-Ausgaben pharmazeutischer Unternehmen in der Schweiz (in Mrd. CHF, 2015)



Quelle: Eidgenössische Zollverwaltung 2016, Interpharma 2017.

Der sehr gute Zugang zu qualifizierten Fachkräften und auch die Nähe zu führenden Forschungseinrichtungen werden als wichtige Gründe genannt, F&E-Ausgaben in der Schweiz zu tätigen. Dagegen kommt den politischen Faktoren eher eine untergeordnete Bedeutung zu. Allerdings gibt es auch hier Differenzierungen, denn Steuervorteile stellen einen wichtigen Anreiz für die Lokalisierung von F&E-Aktivitäten dar (Gassmann et al. 2016). Mit 45 % fällt fast die Hälfte des weltweiten Umsatzes der zehn umsatzstärksten Schweizer Unternehmen auf die USA, 30 % auf Europa, 23 % auf Asien, Afrika und Australien und 2 % auf die Schweiz (siehe Abbildung 2). Begrenzt man die Analyse auf die pharmazeutischen Produkte, zeigen die Daten von Interpharma eine starke Verflechtung der Schweiz mit der EU. Während die Exporte zu gleichen Teilen in die EU und Nicht-EU Staaten gehen (52,1 % zu 47,9 %), bezieht die Schweiz mehr als drei Viertel ihrer Arzneimittelimporte aus der EU (77,7 % zu 22,3 %; Interpharma 2017).

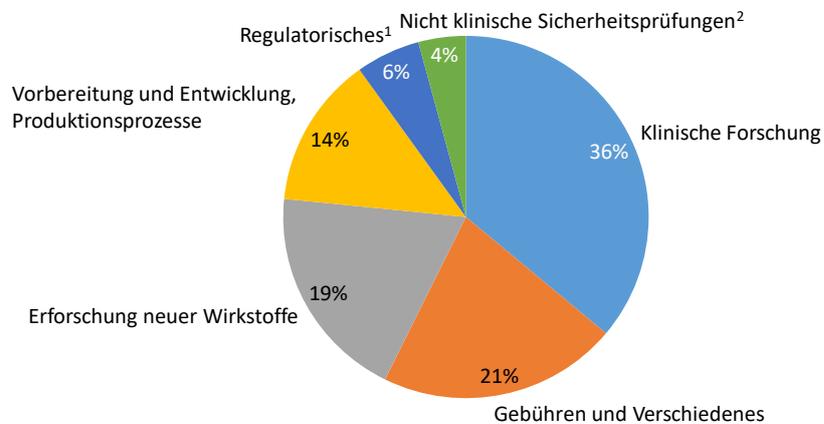
Abbildung 2: Verteilung der weltweiten Umsätze der 10 führenden Schweizer chemischen und pharmazeutischen Unternehmen (insgesamt 141,7 Mrd. CHF in 2016)



Quelle: Eigene Darstellung nach Scienceindustries 2018.

Die folgende Abbildung 3 zeigt, dass die klinische Forschung mit Arzneimitteln 36 % der F&E-Ausgaben der pharmazeutischen MNU ausmacht. Auch wenn F&E mehr als nur klinische Forschung umfasst, bildet die klinische Forschung einen zentralen Block der F&E-Aktivitäten. Von den globalen Kostenblöcken der F&E-Ausgaben entfallen 21 % auf Gebühren und Verschiedenes und 19 % entstehen bei der Erforschung neuer Wirkstoffe. 30 % der Personalkosten sind der eigentlichen Forschung zuzurechnen, 11 % der präklinischen Phase und etwa 10 % des Personalaufwands fallen auf die Phase nach der Marktzulassung (Interpharma 2017).

Abbildung 3: Globale Kostenblöcke von F&E-Ausgaben bei der Arzneimittelentwicklung (Anteil an den Gesamtkosten in %, 2011)

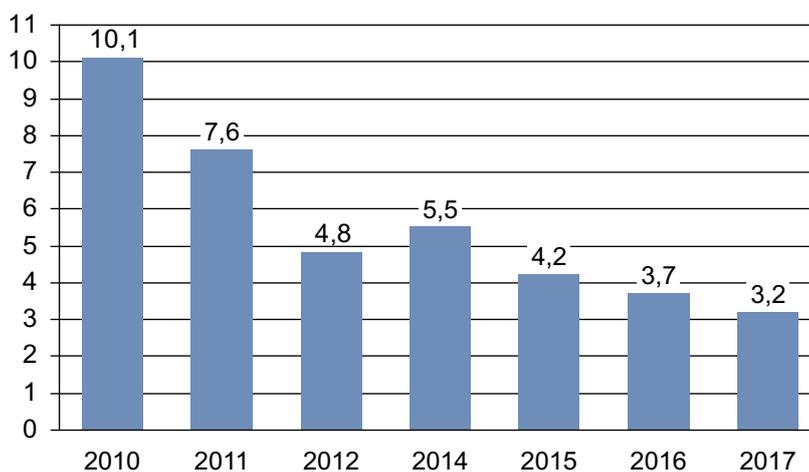


- 1 Kosten im Bereich Zulassung klinischer Studien, Marktzulassung, Patentfragen etc., ohne Gebühren.
- 2 Zum Beispiel Toxizitätsprüfungen etc.

Quelle: Eigene Darstellung nach CMR International 2012, Interpharma 2017.

Die derzeit gute wirtschaftliche Lage verdeckt, dass es nicht nur positive Entwicklungen für die pharmazeutischen MNU gibt. Wie aus einer Studie des Beratungsunternehmens Deloitte (2018) hervorgeht, schrumpfen bei den pharmazeutischen Herstellern die Renditen aus F&E, welche wichtige prospektive Kennziffern darstellen (siehe Abbildung 4). Die grössten Pharmakonzerne erzielen aktuell eine Kapitalrendite von 3,2 %; das ist der tiefste Stand seit sieben Jahren. Dabei werden die Kapitalrenditen der zwölf grössten Pharmaunternehmen, darunter Roche und Novartis, in die Berechnung einbezogen.

Abbildung 4: Kapitalrenditen der 12 grössten Pharmaunternehmen (Renditen aus pharmazeutischen Innovationen, 2010-2017)



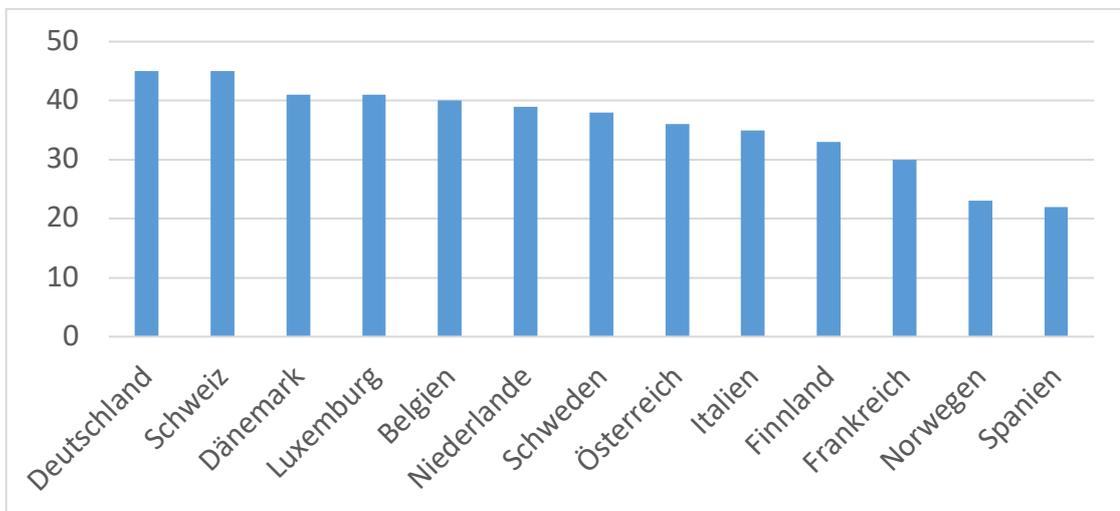
Quelle: Eigene Darstellung nach Deloitte (2018).

Die Kapitalrendite zeigt die Rendite der unternehmerischen Tätigkeit, gemessen am Gewinn im Verhältnis zum eingesetzten Kapital und hilft, das innerhalb eines Unternehmens gebundene Kapital zu bewerten. Nur wenn die Gewinne im Verhältnis zum eingesetzten Kapital ausreichend hoch sind, können die Kapitalkosten überkompensiert werden. Sollte das über einen längeren Zeitraum nicht mehr der Fall sein, wird das Geschäftsmodell der pharmazeutischen Hersteller und damit auch das Finanzierungsmodell für die klinische Forschung auf den Prüfstand kommen. Diese Entwicklung dürfte zu weiteren Umstrukturierungs- und Konzentrationsprozessen innerhalb der Pharmaindustrie führen. Gegenwärtig ist der Kauf eines zulassungsreifen Präparats per Firmenübernahme deutlich weniger zeitintensiv und riskant im Vergleich zur Medikamentenentwicklung (Gehrke, von Haaren-Giebel 2015) und damit lohnen Zukäufe von Arzneimitteln im Vergleich zur eigenen Entwicklung.

3.2.2 Kleine und mittlere Unternehmen (KMU)

Die Innovationsleistung der kleinen und mittleren Unternehmen (KMU) in der Schweiz ist hoch. Im europäischen Vergleich liegen Schweizer KMU aller Branchen mit einem Anteil von 45 % innovativer Betriebe zusammen mit Deutschland an der Spitze (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5: Anteil innovativer KMU aller Branchen im europäischen Vergleich

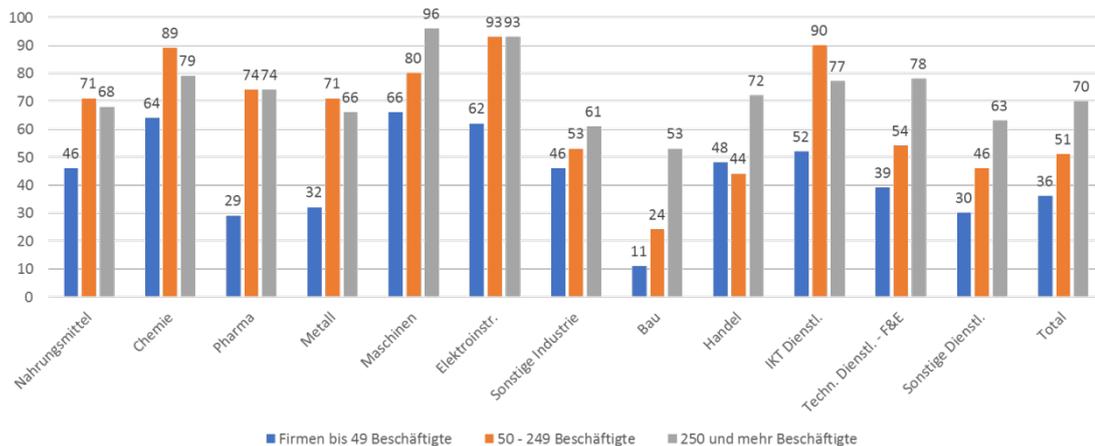


Werte für ausgewählte Länder für 2010/11 oder das zuletzt verfügbare Jahr; nur intern oder gemeinsam mit anderen Unternehmen hervorgebrachte Innovationen.

Quelle: Eigene Darstellung nach European Commission 2014, Bergmann und Volery 2016.

Unterscheidet man bei den KMU zwischen kleinen (bis 49 Beschäftigte), mittleren (50 bis 249 Beschäftigte) und grösseren Betrieben (250 und mehr Beschäftigte), ergibt sich folgendes Bild (siehe Abbildung 6).

Abbildung 6: Schweizer Unternehmen mit Produkt- und/oder Prozessinnovationen nach Grösse und Branche (in %)



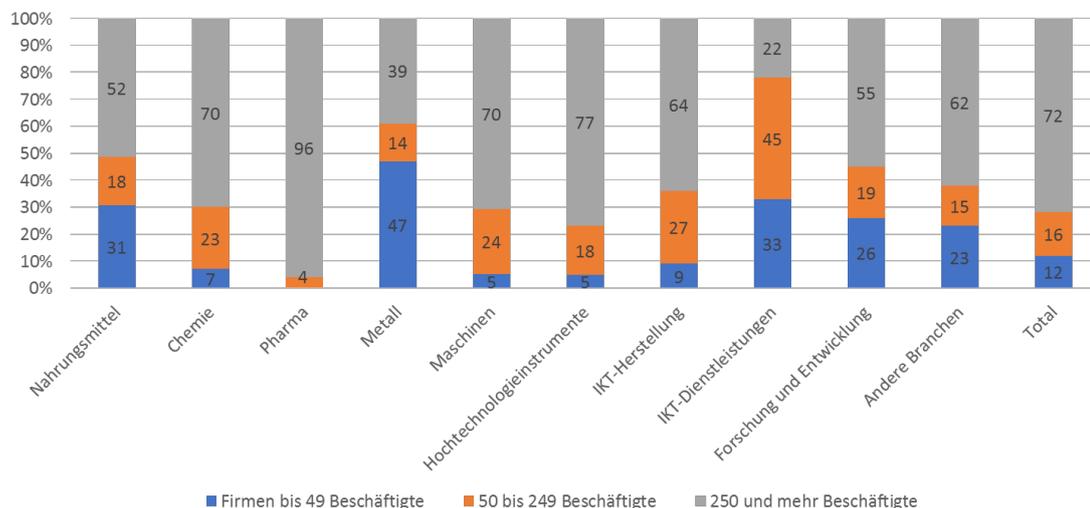
Quelle: Eigene Berechnung auf Basis der KOF-Innovationserhebung (KOF 2013, S. 12).

Im Jahr 2012 führten lediglich 29 % der kleinen Schweizer Pharmabetriebe Produkt- und/oder Prozessinnovationen ein, gegenüber jeweils 74 % in mittleren und grösseren Betrieben. Die Zahlen verdeutlichen, dass Innovationen sehr stark mit der Grösse des Unternehmens korrelieren, was vor allem an den sehr hohen Produktentwicklungskosten und langen Produktlebenszyklen festzumachen ist.

Dies zeigt sich auch bei den Ausgaben für F&E, da lediglich 4 % von den Betrieben mit bis zu 249 Beschäftigten getragen werden. Da die kleinen Betriebe hierbei keine Rolle mehr spielen, sind es die mittleren Betriebe, welche den Anteil in Höhe von 4 % an den F&E-Leistungen erbringen (siehe Abbildung 7). Auf die grösseren Betriebe entfallen entsprechend die 96 % verbleibenden F&E-Leistungen.

Schweizer KMU investieren relativ zum Umsatz zwar weniger Geld in Innovationsaktivitäten, sie erwirtschaften aber höhere Erträge mit ihren innovativen Produkten.³ Diese Zahlen deuten darauf hin, dass KMU ihre Mittel für Innovationsaktivitäten effizient einsetzen.

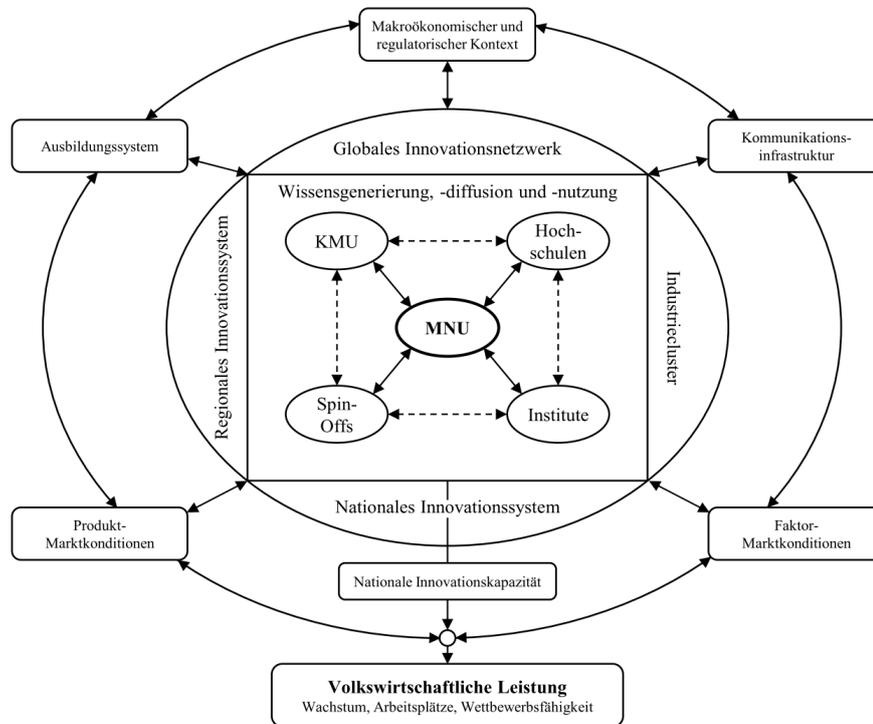
³ Diese Aussage gilt allerdings in der Tendenz, da nur Umsätze in der Schweiz verglichen werden können, vgl. KOF 2013.

Abbildung 7: Ausgaben für F&E-Aktivitäten nach Unternehmensgrösse im Branchenvergleich (%)

Quelle: Eigene Darstellung nach Bergmann und Volery 2016, S. 21.

Aufwendungen für Innovationsaktivitäten fallen bei KMU vor allem für marktnahe Tätigkeiten wie Produktentwicklung sowie Konstruktion und Design an. Hohe Forschungsaufwendungen sind bei KMU daher eher die Ausnahme (siehe Abbildung 7). Während der Anteil innovativer KMU in den vergangenen Jahren rückläufig war, erhöhte sich der Umsatzanteil innovativer Produkte insgesamt sogar leicht, was auf einen zunehmenden Konzentrationsprozess schliessen lässt. Für KMU sind bei Innovationskooperationen die Forschungsleistung der eigenen Unternehmensgruppe gegenüber der von Zulieferern und Hochschulen von nachrangiger Bedeutung. Die Schweizer Pharma-KMU profitieren von dem hoch entwickelten nationalen F&E-Umfeld. Sie sind damit zugleich Bindeglied an den Schnittstellen der nationalen und globalen Forschungs- und Innovationssysteme (siehe Abbildung 8).

Abbildung 8: Akteure und Interaktionen im nationalen Forschungs- und Innovationssystem



Quelle: Gassmann et al. 2016, S.12.

3.2.3 Akademisch initiierte Forschung (IIT)

Die Hochschullandschaft Schweiz bietet mit ihren Universitäten, Eidgenössischen Technischen Hochschulen (ETH) und Fachhochschulen ein umfassendes und vielfältiges Angebot zur Durchführung klinischer Studien oder zur Forschungskooperation. Allen Hochschulen ist gemein, dass sie neben der Lehre auch in der Forschung und Weiterbildung aktiv sind und Dienstleistungen für Dritte erbringen. Die Grundlagenforschung, die vielfach zumindest partiell von den pharmazeutischen Unternehmen mitfinanziert wird, findet im Wesentlichen an den ETHs und den Universitäten statt. Im Gegenzug ist die angewandte Forschung und Entwicklung und die Umsetzung von Wissen in marktfähige Innovationen primär die Domäne der privaten Sponsoren und der Fachhochschulen (SBFI 2017b).

In der Schweiz besteht eine Zusammenarbeit zwischen den Universitäten, den Universitäts-spitälern und dem Schweizerischen Nationalfonds (SNF) als Geldgeber mit dem Ziel, die akademische Forschung zu fördern und zu verbessern. Bei der Planung und Durchführung werden die Forschungseinrichtungen, insbesondere Universitätsspitäler, von sogenannten Clinical Trial Units (CTU) unterstützt. Die Dachorganisation der Clinical Trial Units (CTU) ist die Swiss Clinical Trial Organization (SCTO). Gegenwärtig gibt es sechs dieser CTUs. Diese vom

Schweizerischen Nationalfonds unterstützten CTUs befinden sich an den Universitätsspitälern Basel, Bern, Genf, Lausanne, Zürich sowie am Kantonsspital St. Gallen.⁴ Die SCTO wurde 2009 von der Akademie der medizinischen Wissenschaften und dem SNF gegründet mit der Idee, die klinische Forschung zu stärken. Medizinische Forschungsprogramme und Medikamentenstudien sind in ihrer Grösse und Komplexität nicht immer einfach in die Projektförderungsprogramme einzupassen. 2015 wurden erstmals Investigator Initiated Clinical Trials (IICT) ausgeschrieben. Diese Programme unterstützen Medikamentenstudien, die typischerweise einen hohen klinischen Wert haben, aber nicht von der Industrie, sondern von aktiven klinischen Forschern in den Universitätsspitälern konzipiert wurden. Mit über 70 eingereichten Gesuchen ist dieses Programm auf eine grosse Resonanz gestossen.

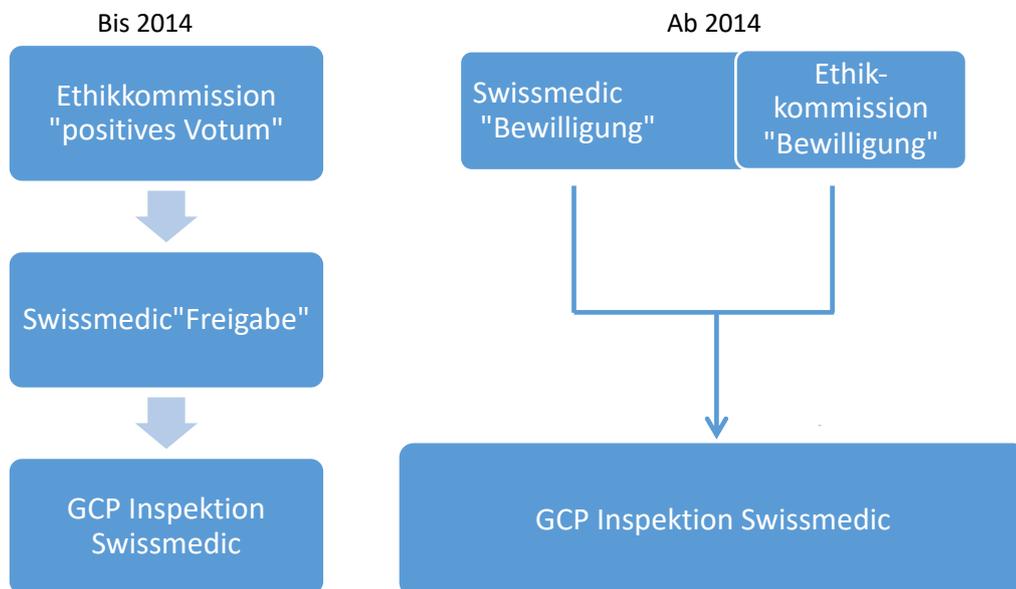
⁴ Es gibt noch weitere CTUs, die aber nicht dem Netzwerk angeschlossen sind.

3.3 Klinische Forschung und ihre Entwicklungstendenzen in der Schweiz

3.3.1 Empirische Bestandsaufnahme zur klinischen Forschung in der Schweiz

Bei einer empirischen Bestandsaufnahme zur Entwicklung der klinischen Forschung mit Arzneimitteln in der Schweiz gilt es zu beachten, dass die Einführung des HFG im Jahr 2014 den Bewilligungsprozess verändert hat (siehe Abbildung 9).

Abbildung 9: Bewilligungsprozess vor und nach 2014⁵



Quelle : Gafner 2014, S. 8.

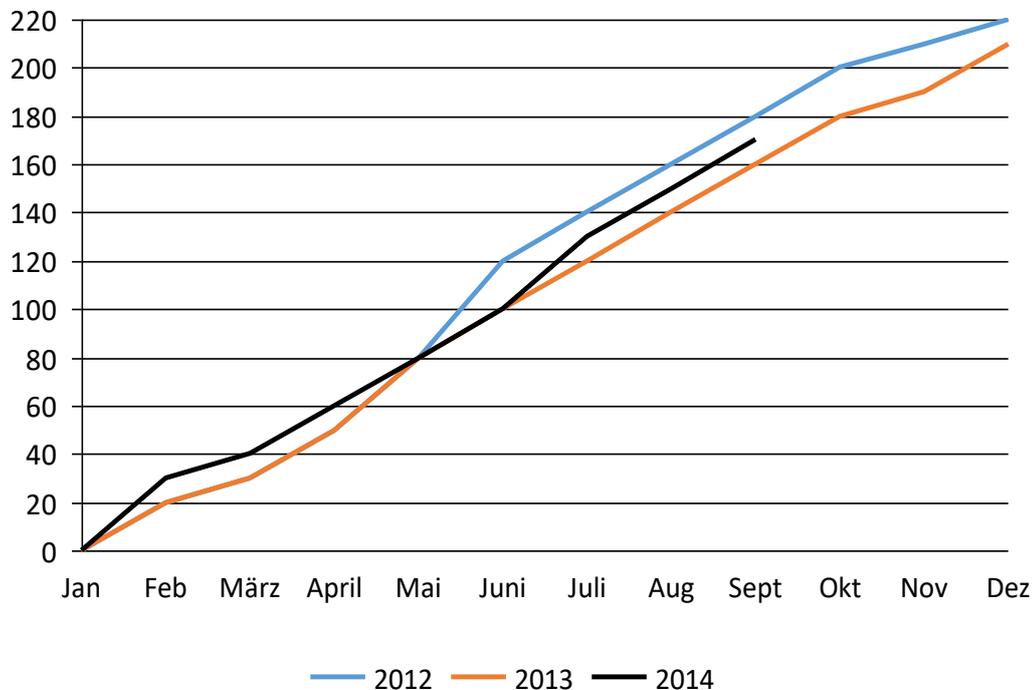
Vor 2014 mussten klinische Studien von der jeweiligen Ethikkommission ein positives Votum erhalten, die Freigabe erteilte danach Swissmedic.⁶ Nach 2014 sprechen bei bestimmten klinischen Versuchen sowohl Swissmedic als auch die Ethikkommission Bewilligungen aus. Auf die Frage, ob es einen Einfluss des Inkrafttretens des HFG seit dem Jahr 2014 auf die Zahl klinischer Studien mit Arzneimitteln in der Schweiz gibt und wenn ja, in welchem Ausmass,

⁵ Die GCP-Inspektionen haben nichts mit dem Bewilligungsverfahren vor Durchführung einer Studie zu tun. Sie verdeutlichen aber, dass Swissmedic durch Inspektionen auch die Sicherheit für Teilnehmende als auch die Datenqualität sicher zu stellen hat. Swissmedic-Inspektionen betreffen aber nur einen sehr kleinen Anteil der durchgeführten Studien; GCP: Good Clinical Practice.

⁶ Ab 2014 kommt es zu einer Kompetenzverteilung. Swissmedic konzentriert sich überwiegend auf die Überprüfung der Produktesicherheit, während die Ethikkommission insbesondere die Wissenschaftlichkeit und ethische Aspekte beurteilt.

gibt es gegenwärtig wenig belastbare Antworten. Die vorliegenden Daten für den Zeitraum 2014 bis 2017 lassen nur eine erste Einschätzung zu. Interpharma betont auf der Basis von Swissmedic-Zahlen, dass die Zahl der Studien seit dem Jahr 2006 kontinuierlich zurückgehe (von 306 auf 200 im Jahr 2014) und auch nach 2014 weiter sinke (auf 185 im Jahr 2016). Als geeignete Reaktion werden Massnahmen zur Stärkung der Forschung mit Arzneimitteln und der biomedizinischen Forschung in der Schweiz empfohlen, um diesem wahrgenommenen Trend entgegenzuwirken. Unter anderem solle die Qualität der Ausbildung von Ärztinnen und Ärzten in der klinischen Forschung an Universitäten und Spitälern erhöht werden. Zudem wird erwartet, dass das Anfang 2014 in Kraft getretene HFG die Grundlage für effiziente Bewilligungsverfahren für klinische Versuche bei der Ethikkommission legen könne (Interpharma 2017). Gafner analysiert die Einreichung klinischer Studien zwischen 2012 und 2014 und bezeichnet die Aussage, dass die Anzahl der Gesuche ab 2014 weiter sinke, als eines der „häufigsten Missverständnisse“ (Gafner 2014, S. 26) mit Blick auf die neue Gesetzgebung (siehe Abbildung 10). Nach den von ihr präsentierten Zahlen, die allerdings nur die Jahre 2012 bis 2014 umfassen, gibt es keine signifikante Veränderung bei der Anzahl der Bewilligung klinischer Studien in der Schweiz. Kumuliert über die einzelnen Monate steigen danach die Zulassungszahlen in allen drei Jahren kontinuierlich an. Auch im Jahr der Einführung des HFG (2014) lässt sich auf der Grundlage der von Gafner verwendeten Zahlen keine Trendumkehr erkennen. Bezogen auf den Monat September gebe es im Jahr 2012 noch 184 Bewilligungen, im Jahr 2013 158 und im Jahr 2014 172 Bewilligungen. Es müssten daher auch noch andere Gründe vorliegen, warum die Swissmedic-Zahlen eine rückläufige Entwicklung anzeigten.

Abbildung 10: Kumulierte Anzahl neuer klinischer Studien in der Schweiz 2012-2014



Quelle : Gafner 2014, S. 26.

3.3.2 Die Schweiz im internationalen Vergleich bei ClinicalTrial.gov

Für die empirische Untersuchung der Entwicklung der Zahl klinischer Studien in der Schweiz vor und nach dem Jahr 2014 sind mehrere Register interessant. *ClinicalTrials.gov* ist ein seit dem Jahr 2000 öffentlich zugängliches Online-Register und seit 2018 eine Ergebnisdatenbank für medizinische Studien aus aller Welt. Es wird von den (staatlichen) U.S. National Institutes of Health betrieben. Hier werden sowohl Studien von Unternehmen wie auch von forschenden Ärzten und Krankenhäusern registriert und nach Beendigung der Studien um Ergebniszusammenfassungen ergänzt. Neben klinischen Studien enthält es auch andere Studienarten wie Anwendungsbeobachtungen und Registerstudien. Zudem sind hier auch Studien zu Diagnostika und medizintechnischen Geräten zu finden (www.ClinicalTrials.gov).

Clinicaltrialsregister.eu ist ein von der EU betriebenes öffentliches Online-Register, in das automatisch alle in der EU genehmigten klinischen Studien aufgenommen werden. Es wird von der europäischen Arzneimittelbehörde European Medicines Agency (EMA) betrieben. Es enthält Ergebniszusammenfassungen der seit Mai 2004 in der EU genehmigten klinischen Studien, wird aber mit Blick auf eine Analyse Schweizer Studien nicht weiterverfolgt.

Jeder klinische Versuch, welcher in der Schweiz bewilligt wird, muss – neben der Registrierung in einem von der WHO anerkannten Primärregister oder auf ClinicalTrials.gov – im schweizerischen Online-Portal Swiss National Clinical Trials Portal (SNCTP) publiziert werden. Um die Forschenden administrativ möglichst weit zu entlasten, wurde im Jahr 2017 die direkte Anbindung von SNCTP an BASEC (Business Administration System for Ethics Committees) realisiert, so dass die für das SNCTP benötigten und bereits in BASEC erfassten Informationen automatisch ins SNCTP übertragen werden können und keine Doppeleingaben in BASEC und SNCTP mehr nötig sind (www.kofam.ch).

Die folgende Analyse konzentriert sich auf die Datenbank ClinicalTrials.gov, die Analyse der SNCTP-Daten ergab keine zusätzlichen Erkenntnisse.

Eine Einschränkung des Nutzens der Datenbank besteht darin, dass ClinicalTrials.gov insgesamt die Zahl der Studien für die Schweiz nach oben verzerren dürfte. Auf *ClinicalTrials.gov* registrierte Studien, welche die Schweiz als Durchführungsland nennen, werden nicht immer auch in der Schweiz durchgeführt, da die Abklärung des tatsächlich Realisierbaren dann doch in einigen Fällen ergibt, dass die Zahl der Zentren oder der potentiellen Patienten für die Studiendurchführung nicht ausreicht. Bei der Interpretation der Daten steht daher die Beschreibung des Verlaufs der Zahl der klinischen Studien in der Schweiz im Mittelpunkt.

ClinicalTrials.gov enthält im Juni 2018 274.808 Studien aus 204 Ländern. Die erfassten Studien enthalten zwar keine Informationen über alle durchgeführten Forschungsprojekte, denn nicht alle Forschungsprojekte müssen in der Schweiz gesetzlich registriert werden (z.B. Beobachtungsstudien und andere Forschungsprojekte).⁷ Tabelle 2 zeigt die verschiedenen Studientypen, die durch die Datenbank ClinicalTrials.gov erfasst werden. 80 % aller erfassten Forschungsprojekte auf ClinicalTrials.gov sind Interventionsstudien und davon sind etwa 60 % klinische Studien mit Arzneimitteln oder biomedizinischer Forschung.⁸

⁷ Erst seit Inkrafttreten des HFG müssen alle klinischen Versuche in der Schweiz in einem internationalen Register eingetragen werden (Art. 56 HFG).

⁸ Das EDI lehnt sich bei der Definition biomedizinischer Forschung an die OECD an: „Die biomedizinische Forschung beinhaltet: die Untersuchung spezifischer (physischer oder psychischer) Krankheiten und Gesundheitsstörungen, einschliesslich der Erkennung, Ursache, Prophylaxe, Behandlung und der Rehabilitation von Personen; die Entwicklung von Methoden, Arzneimitteln und Instrumenten für die Diagnose, Unterstützung und Pflege einer Person während und nach der Behandlung wegen spezifischer Krankheiten oder Gesundheitsstörungen; die wissenschaftliche Forschung, die für das Verständnis der Prozesse erforderlich ist, die einen Einfluss auf Krankheiten und das menschliche Wohlbefinden haben; dazu gehören Bereiche wie die zellulären und molekularen Grundlagen von Krankheiten, die Genetik und die Immunologie“ (EDI 2013, S. 9).

Tabelle 2: Ausgewählte Studientypen auf ClinicalTrials.gov (Juni 2018)*

Studientyp	Anzahl registrierter Studien	Anzahl veröffentlichter Studien ****
Insgesamt	274.808	31.292
darunter Interventionsstudie	218.525	29.449
Art der Intervention**	Arzneimittel oder biologisch	128.116
	Verhalten und andere	67.338
	Operationstechniken	23.275
	Medizinprodukte***	26.929
darunter Beobachtungsstudie	55.029	1.843

* Da nicht alle Studientypen ausgewiesen werden, ergibt die Summe aus Interventions- und Beobachtungsstudien nicht die Zahl der Studien insgesamt.

** Eine Studie kann mehr als eine Intervention enthalten und wird dann auch mehrfach gezählt.

*** 772 klinische Studien mit Medizinprodukten wurden verspätet eingereicht nach dem Food and Drug Administration Amendment Act von 2007 (FDAAA). Diese Studien sind nicht berücksichtigt.

**** Ergebnisse müssen nur für bestimmte Studien veröffentlicht werden. Das trifft zu für Beobachtungsstudien, Studien die vor 2008 fertiggestellt und Studien, die von der FDA noch für keine Anwendung zugelassen wurden (für Zeiträume vor dem 18.1.2017).

Quelle : Eigene Darstellung nach ClinicalTrials.gov.

Industrie-gesponserte klinische Forschung wurde traditionell vor allem in den USA sowie Westeuropa durchgeführt.⁹ In den letzten Jahren kam es jedoch zu einer Verschiebung in die sogenannten Emerging Markets (Osteuropa, Asien, Lateinamerika). Immer mehr Studien finden in diesen wachsenden Pharmamärkten statt. Die Hauptgründe für die Verschiebung liegen einerseits in den geringeren Kosten, zu denen Studien in diesen Ländern durchgeführt werden können, und andererseits in der grossen Anzahl von Patienten, die zur für klinische Versuche zur Verfügung stehen (Thiers et al. 2007). Ebenfalls zu dieser Entwicklung

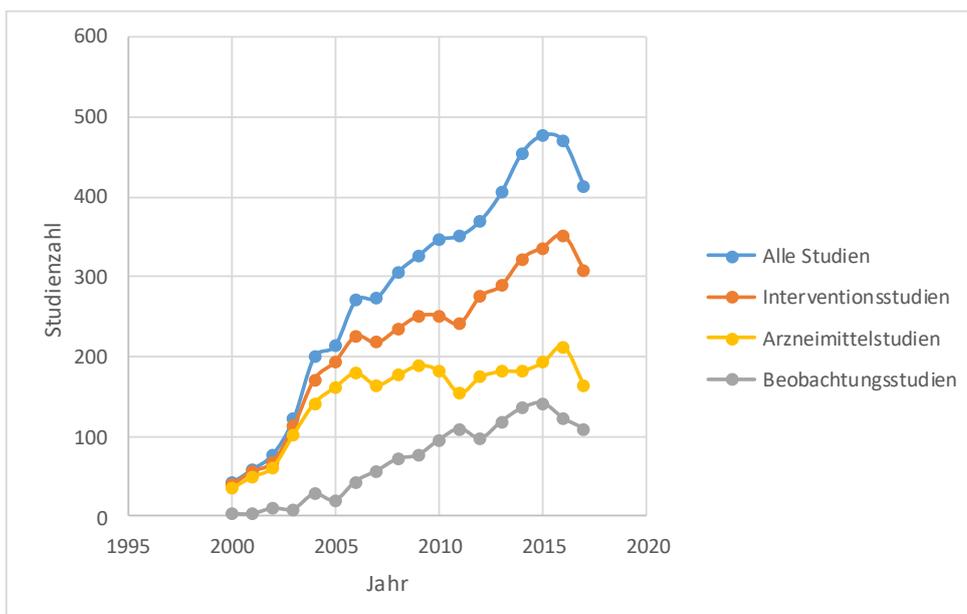
⁹ Die USA sind der grösste Pharmamarkt weltweit, der etwa ein Drittel der Gesamtausgaben umfasst. Die Pharmamärkte West-Europas sind traditionell wichtige Pharmamärkte, allerdings ist China inzwischen weltweit der zweitgrösste Pharmamarkt (IQVIA 2016).

beigetragen hat ein sich entwickelndes regulatorisches Umfeld in Ländern wie China, das den Rahmen für klinische Studien setzt (Thomson Reuters 2012).

Die meisten Studien finden nach wie vor in den USA oder Europa statt. Von den Emerging Markets wird in China die grösste Anzahl Studien durchgeführt. In der Schweiz, als verhältnismässig kleinem Land, ist die Anzahl der Studien erwartungsgemäss relativ niedrig. Wird neben der absoluten Studienzahl auch die Anzahl der Studien im Verhältnis zur Anzahl der Einwohner betrachtet, ist ersichtlich, dass in der Schweiz relativ viele Studien durchgeführt werden. Von den betrachteten Ländern hat nur Belgien eine grössere Anzahl Studien pro 1 Mio. Einwohner. Die Emerging Markets (mit Ausnahme von Tschechien) stehen mit niedrigen Zahlen ganz am Schluss der Liste (Wallimann 2014).

Über die auf ClinicalTrial.gov erfasste klinische Forschung in der Schweiz informieren die Abbildungen 11 bis 13. Zunächst scheinen die Zeitreihen in Abbildung 11 zu bestätigen, dass sich insbesondere nach Inkrafttreten des HFG die Zahl der klinischen Studien, die zumindest einen Studienarm in der Schweiz („Standort Schweiz“) aufweisen, verringert. Grundsätzlich lassen sich durchaus Gründe für eine solche Entwicklung finden, etwa zu kleine Patientenzahlen in der Schweiz, bestehende Genehmigungsprozesse oder steigende Studienkosten. Zudem bemühen sich aufstrebende Länder in Osteuropa, aber auch in Asien, zunehmend um attraktive Bedingungen für die klinische Forschung.

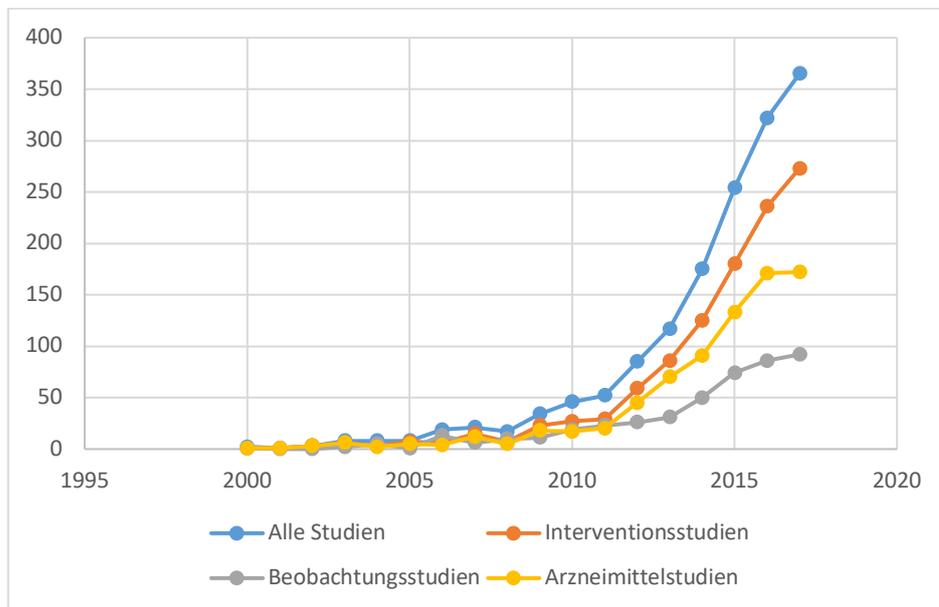
Abbildung 11: Klinische Studien in der Schweiz seit dem Jahr 2000



Quelle : Eigene Darstellung nach ClinicalTrials.gov.

Es könnte aber auch sein, dass eine sinkende Anzahl klinischer Studien mit den Besonderheiten der Datenerfassung zusammenhängt, d.h. mit der Art und Weise, wie die Studien erfasst bzw. registriert werden und welche zeitlichen Verzögerungen dabei auftreten. Clinical Trial.gov erfasst zwar registrierte Studien, enthält aber – insofern ähnlich wie das Verzeichnis der von Swissmedic freigegebenen Versuche – keine validen Informationen darüber, wie viele der registrierten Studien tatsächlich durchgeführt werden. Manche Studien werden trotz Registrierung nicht durchgeführt oder nicht abgeschlossen. Hier bestehen Defizite, die die Aussagekraft über die zeitliche Entwicklung der Zahl klinischer Studien beeinträchtigen. Selbst wenn keine Verzerrungen durch Makroinflüsse (Regulierungseinflüsse, Zulassungsänderungen, Verschiebungen zu anderen Märkten) vorliegen, gibt es in den Datenbanken unterschiedliche Latenzzeiten, welche in den einzelnen Studienphasen auftreten (Registrierung, Rekrutierung, Durchführung etc.). Mit Blick auf die hier insbesondere interessierenden Arzneimittelstudien erkennt man in Abbildung 13, dass ab dem Jahr 2005 ein relativ stabiles Niveau von rund 200 Studien pro Jahr für die Schweiz ausgewiesen wird. Für den Rückgang in den beiden Jahren 2016 und 2017 könnten die erwähnten Verzögerungsfaktoren jedoch eine grössere Rolle spielen (Registrierung, Rekrutierung oder Durchführung). Ein Blick auf die Zahl der aktiven klinischen Studien in Abbildung 12 zeigt, dass diese, fast erwartungsgemäss, einen anderen Verlauf nehmen im Vergleich zu den klinischen Studien insgesamt in Abbildung 11.¹⁰

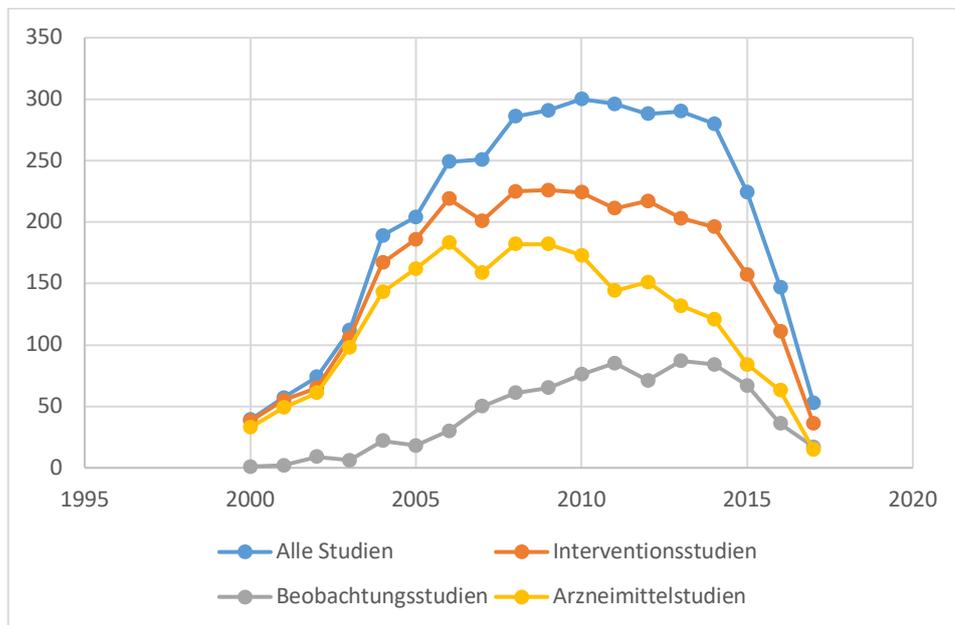
¹⁰ Auch hier gibt es Unsicherheiten in der Datenbank ClinicalTrial.gov. Ein vergebener Status wird nicht immer sofort aktualisiert und bei internationalen Studien kommt es zu länderspezifischen Abweichungen, d.h. in einem Land ist die Studie noch in der Rekrutierungsphase, in einem anderen Land bereits in der aktiven Phase.

Abbildung 12: Aktive klinische Studien in der Schweiz seit dem Jahr 2000

Quelle : Eigene Darstellung nach ClinicalTrials.gov.

Bei aktiven Studien, welche die Rekrutierungsphase abgeschlossen haben, steigt die Zahl der klinischen Studien nach 2010 weiter an. Bei den aktiven Arzneimittelstudien verläuft die Datenreihe ab 2016 annähernd horizontal, d.h. die Zahl der Arzneimittelstudien sinkt nicht. Auch hier könnte die erwähnte Latenz eine Rolle spielen. Eine generelle Aussage, dass die Zahl klinischer Studien mit Arzneimitteln in der Schweiz sinkt, lässt sich den Daten auf ClinicalTrial.gov nicht entnehmen. Ähnliche Interpretationsprobleme ergeben sich mit Blick auf die abgeschlossenen klinischen Studien in Abbildung 13. Zwar nimmt die Zahl abgeschlossener Studien ab dem Jahr 2014 deutlich ab, aber auch hier gibt es die erwähnten Besonderheiten bei der Datenerfassung. Da klinische Studien häufig über einen längeren Zeitraum stattfinden, variiert der Zeitpunkt des registrierten Abschlusses erheblich. Dieser Effekt zeigt sich deutlich am Ende der Zeitreihe, d.h. je näher man an das aktuell verfügbare Jahr 2017 kommt. Schaut man dagegen auf die Jahre zuvor, schwankt die Zahl abgeschlossener Arzneimittelstudien über einen längeren Zeitraum um die Zahl 150. Die künftige Erfassung des Abschlusses der heute noch aktiven Studien könnte die Zahlen nachträglich auf ein ähnliches Niveau anheben. Ein genereller Einbruch bzw. Rückgang der Zahl aktiver klinischer Studien mit Arzneimitteln in den letzten Jahren lässt sich aus den Daten von ClinicalTrail.gov für die Schweiz nicht ablesen.

Abbildung 13: Abgeschlossene klinische Studien in der Schweiz seit 2000



Quelle : Eigene Darstellung nach ClinicalTrials.gov.

3.4 HFG und VO 536 EU: Eine ökonomische Bewertung

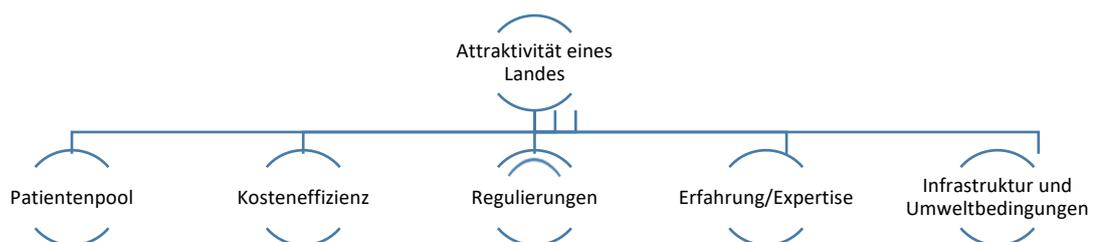
In der Schweiz werden Ausgaben für Forschung und Entwicklung zum Grossteil von der Privatindustrie getragen. Für Schweizer Pharmaunternehmen hat der Standort Schweiz eine hohe Priorität. 2015 wurden rund zwei Drittel aller F&E-Leistungen insgesamt durch die Privatwirtschaft finanziert, während Bund und Hochschulen etwa ein Viertel der Ausgaben tätigten (SBFI 2017a). Eine hohe Forschungsintensität findet sich bei der pharmazeutischen Industrie. Diese hohen finanziellen Investitionen in den Forschungsplatz Schweiz belegen unter anderem die Bedeutung des Standorts. Weltweit investierten die 24 forschenden Pharmafirmen der Schweiz über 90 Mrd. CHF in die Erforschung und Entwicklung von neuen Medikamenten und Therapien. Dies entspricht rund 20 % ihrer Umsätze. Diese Reinvestitionen in F&E-Leistungen sind im Branchenvergleich überdurchschnittlich hoch. Über 679.000 Beschäftigte arbeiteten weltweit in den Schweizer forschenden Pharmafirmen (alle Angaben aus Interpharma 2017). Fast die Hälfte der weltweiten Forschungsaufwendungen der Schweizerischen Unternehmen wird nach wie vor in der Schweiz getätigt. Die Intramuros-F&E-Aufwendungen betrugen im Jahr 2015 insgesamt 15,7 Mrd. CHF. Mit über 6,8 Mrd. CHF tätigte die Pharmaindustrie rund 37 % aller Intramuros-F&E-Aufwendungen (Scienceindustries 2017).

Die Entwicklung von Arzneimitteln erfordert nicht nur die technische Entwicklung einschliesslich der industriellen Herstellung in der erforderlichen Qualität, sondern insbesondere auch die präklinische und klinische Entwicklung mit der Durchführung von klinischen Studien. Klinische Studien sind Voraussetzung für die Zulassung von Arzneimitteln. Mehr als 5.000 werden jedes Jahr registriert – die meisten in den USA und Europa (ClinicalTrials.gov). Die Attraktivität eines Standortes für die Durchführung klinischer Studien wird durch viele Faktoren beeinflusst. In der Literatur gibt es nur wenige Quellen, die sich damit in einer umfassenden Weise befassen. Kearney (2006, S. 60) hat fünf Faktoren definiert, welche die Attraktivität eines Standortes für klinische Forschung entscheidend mitbestimmen (siehe Abbildung 14).

Die Schweiz zählt zu den privilegierten Standorten für klinische Forschung, sie verfügt über hervorragende Spitäler, Kliniken und Forschungszentren. Die Rahmenbedingungen, unter denen klinische Studien durchgeführt werden, sind ausgezeichnet. Auch im Vergleich zur EU sind die Fristen im Bewilligungsverfahren vergleichsweise kurz (BAG 2016, S.10). Die absolute Zahl an klinischen Studien ist in der Schweiz vergleichsweise niedrig, im Verhältnis zur Einwohnerzahl aber hoch.

Die Faktoren Erfahrung und Expertise sowie Infrastruktur und Umweltbedingungen sind für die Schweiz positiv zu bewerten. Die Schweiz gehört zu den Ländern mit einer langen Tradition in der klinischen Forschung (Gehr und Hofstetter 2012). Auch die Kosteneffizienz besitzt einen hohen Stellenwert. Regulierungen lassen sich dagegen nicht per se als positiv oder negativ bewerten, es hängt letztlich von der konkreten Einzelmassnahme ab. Der Patientenpool ist in der Schweiz ein eher limitierender Faktor, da häufig keine hinreichend grosse Patienten- und Probandenzahlen zur Verfügung stehen. Ganz allgemein ist für die Schweiz das Bestreben erkennbar, die klinische Forschung weiter zu stärken (Wallimann 2014, Pauli-Magnus und Zünd 2015, Bröhm 2017).

Abbildung 14: Einfluss- und Erfolgsfaktoren klinischer Studien



Quelle : Eigene Abbildung nach Kearny 2006, S. 60.

Von der VO 536 EU sind grundsätzlich alle untersuchten Schweizer Stakeholder (MNU, KMU, akademische Forschung) betroffen, wenn auch in unterschiedlichem Ausmass. Da KMU eher national ausgerichtet sind, sind sie weniger direkt tangiert. Ausschlaggebend für die Wahl des Studienorts sind hier nach wie vor Qualität und Know-how in den Studienzentren. Eine Verlagerung weg vom heimischen Markt ist schwieriger als für die internationalen Konzerne. MNUs sind grundsätzlich stärker betroffen, mit Blick auf einen möglichen Anpassungsbedarf aber bereits heute vergleichsweise gut aufgestellt: Sie betreiben in vielen EU-Ländern Filialen und Niederlassungen und können somit flexibel reagieren.

Die Betroffenheit hängt daher davon ab, ob die EU klinische Versuche in der Schweiz weiterhin als äquivalent bewertet. Bei grenzüberschreitenden multizentrischen Versuchen wird überwiegend mit einem pharmazeutischen Unternehmen zusammengearbeitet, das die Durchführung in den EU-Ländern übernimmt. Dann sind zunächst nur jene Akteure betroffen, die in EU-Ländern klinische Versuche (mit)durchführen.

Die Betroffenheit dürfte zunehmen, wenn die EU klinische Versuche in der Schweiz als nicht-äquivalent einstuft. Hier könnten die Auswirkungen folgenschwerer ausfallen, denn die klinischen Versuche in der Schweiz können nicht für die EU-Zulassung herangezogen werden. Betroffen wäre neben den Pharmaunternehmen auch die akademische Forschung. Ohne die Möglichkeit, klinische Versuche zu veröffentlichen, könnte die Schweiz für Forschende an Attraktivität einbüßen. Allerdings lassen sich diese Effekte empirisch nicht belegen. Die erwähnten Besonderheiten bei der Datenerfassung, die sich insbesondere am Ende der Zeitreihe auswirken, d.h. in den aktuellen Jahren, ermöglichen keine eindeutige Aussage über die ökonomischen Auswirkungen der VO 536 im Fall von Nicht-Äquivalenz. Die Datenbankauswertungen lassen einen allfälligen Rückgang der Zahl klinischer Versuche in der Schweiz nicht eindeutig auf mögliche Effekte der VO 536 zurückführen, da bereits die bisherigen Veränderungen der Versuchszahlen nicht eindeutig hergeleitet und begründet werden können. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf.

Handlungsbedarf besteht daher insbesondere mit Blick auf die Möglichkeiten der Datenanalyse, bei der Verbesserung der Erfassung klinischer Studien und ihrer einzelnen Phasen. Künftig wird es mit Blick auf die Aussagekraft der Datenbank SNCTP eine Verbesserung geben, da es eine umfassende Statistik zu Art und Anzahl der über BASEC eingereichten Forschungsprojekte geben wird, die auch zu den tatsächlich durch die Ethikkommissionen bearbeiteten Projekten detaillierte Angaben macht.

Insgesamt deuten die empirischen Auswertungen auf ein relativ konstantes Niveau der Zahl klinischer Studien in der Schweiz hin, grössere Veränderungen seit Einführung des HFG sind

nicht zweifelsfrei nachzuweisen (ähnlich Vettori et al. 2018). Ob und wie weit das Nebeneinander unterschiedlicher Organisations- und Verfahrensregelungen in der EU und der Schweiz die Zahl der klinischen Studien in der Schweiz beeinflusst, lässt sich aus der Entwicklung seit 2014 nicht erkennen. Die EU könnte aufgrund der zentralen Antragsstellung der VO 536 zwar attraktiver werden, die Schweiz besitzt aber nach wie vor zahlreiche komparative Vorteile mit Blick auf die Qualität der Durchführung von Studien, die vorhandenen Kompetenzen und wegen vergleichsweise kurzer Fristen.

Literatur

- BAG – Bundesamt für Gesundheit (2016): Humanforschungsgesetz und Ethikkommissionen für die Forschung Faktenblatt der Koordinationsstelle Forschung am Menschen (kofam), Bern, URL: <https://www.kofam.ch>.
- Bergmann, H. und Volery, T. (2016): Forschungs- und Innovationsaktivitäten von Klein- und Mittelunternehmen in der Schweiz. Studie im Rahmen des Berichtes „Forschung und Innovation in der Schweiz 2016“. Teil C, Studie 1. Forschungsbericht KMU-HSG, Universität St. Gallen. Erschienen in der Schriftenreihe des SBFI.
- Bröhm, A. (2017): Forschen im klinischen Umfeld will gelernt sein. Klinische Studien scheitern am Optimismus der Forscher, in: Horizonte, URL: www.horizonte-magazin.ch/2017/12/20/forschen-im-klinischen-umfeld-will-gelernt-sein/.
- CMR International - Centre for Medicines Research (2012): CMR International Pharmaceutical R&D Factbook, London.
- Deloitte (2018): A new future for R&D? Measuring the return from pharmaceutical innovation 2017, London, URL: www2.deloitte.com/uk/en/pages/life-sciences-and-healthcare/articles/measuring-return-from-pharmaceutical-innovation.html.
- EDI - Eidgenössisches Departement des Inneren (2013): Massnahmen des Bundes zur Stärkung der biomedizinischen Forschung und Technologie, Bern.
- Eidgenössische Zollverwaltung (2018): Fakten & Zahlen der EZV 2018, Sicherheit für Bevölkerung, Wirtschaft und Staat, URL: https://www.ezv.admin.ch/ezv/de/home/dokumentation/publikationen/fakten_und_zahlen.html.
- European Commission (2014): Innovation Union Scoreboard 2014, Brussels, URL: https://ec.europa.eu/growth/industry/innovation/facts-figures/scoreboards_en.
- EU-Verordnung (EU) Nr. 536/2014- VO 536 EU (2014): Verordnung des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln (Stand April 2018), URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32014R0536>.
- Gafner, V. (2014): Einreichung klinischer Studien unter dem HFG: Erfahrungen der Swiss-med, Vortragsfolien HFG Symposium, Clinical Trials Center CTC, Universitätsspital

- Zürich, 6. November 2014, Bern, URL: <http://docplayer.org/53718797-Einreichung-klinischer-studien-unter-dem-hfg-erfahrungen-der-swissmedic.html>.
- Gassmann, F.H. et al. (2016): Forschungs- und Innovationsaktivitäten multinationaler Unternehmen in der Schweiz, Studie im Rahmen des Berichtes „Forschung und Innovation in der Schweiz 2016“, Teil C, Studie 2, Universität St. Gallen, St. Gallen.
- Gehr, P. und Hofstetter, D. (2012): Anhörungsverfahren zu den Verordnungen zum Bundesgesetz über die Forschung am Menschen, Bundesamt für Gesundheit, Bern.
- Gehrke, B. und von Haaren-Giebel, F. (2015): Pharmaindustrie, Geschäftsmodelle von Lohnherstellern und deren Auswirkungen auf Beschäftigung und Arbeitsbedingungen, Nummer 305, Branchenanalyse, Hans-Böckler-Stiftung, Düsseldorf.
- Hernández, H. et al. (2014): The 2014 EU Industrial R&D Investment Scoreboard. Office of the European Union, Luxembourg.
- HFG (2014): Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (Humanforschungsgesetz, HFG), vom 30. September 2011 (Stand am 1. Januar 2014), URL: <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20061313/index.html>.
- Interpharma (2017): Pharma-Markt Schweiz, 24. Auflage, URL: www.interpharma.ch.
- IQVIA 2016: QuintilesIMS Institute Forecast: Global Drug Market Will Reach Nearly \$1.5 Trillion in 2021 as Spending Growth Moderates, URL: www.iqvia.com/newsroom/2016/quintilesims-institute-forecast.
- Kearney, A.T. (2006): Make Your Move: Taking Clinical Trials to the Best Location, URL: <https://www.pharmafocusasia.com/whitepapers/clinicaltrials-bestlocation>.
- KOF – Konjunkturforschungsstelle (2013): Innovationserhebung, ETH Zürich, Zürich, URL: www.kof.ethz.ch.
- Pauli-Magnus, C. und Zünd, G. (2015): Klinische Forschung unter dem neuen HFG: Fortschritt ja, aber..., in: bulletin SAMW, 3/15, S. 1-4.
- SBFI - Staatssekretariat für Bildung, Forschung und Innovation (2017a): Forschung und Innovation in der Schweiz, Bern, URL: <https://www.sbfi.admin.ch/sbfi/de/home/dienstleistungen/publikationen/forschung-und-innovation.html>.

- SBFI - Staatssekretariat für Bildung, Forschung und Innovation (2017b): Auftrag und Arbeitsfelder des SBFI, Bern, URL: <https://www.sbfi.admin.ch/sbfi/de/home/das-sbfi/aufgaben-des-sbfi.html>.
- Scienceindustries (2018): Die Chemie Pharma Biotech Industrie in der Schweiz, URL: <https://www.scienceindustries.ch/>.
- Thiers, F.A. et al. (2008): Trends in the globalization of clinical trials, in: Nature Reviews Drug Discovery 7, S. 13-14.
- Thomson Reuters (2017): China to accept overseas trial data in bid to speed up drug approvals, in: www.reuters.com/article/us-china-pharmaceuticals/china-to-accept-overseas-trial-data-in-bid-to-speed-up-drug-approvals/idUSKBN1CE080.
- Verbeke, A. et al. (2008): Multinational Enterprises and the Global Economy, in: Journal of International Business Studies, 39(7), S. 1236-1238.
- Vettori, A. et al. (2018): Auswirkungen der EU-Verordnung VO 536/2014 auf die klinische Forschung in der Schweiz, Entwurf Schlussbericht, Zentrum für Gesundheitsrecht und Management im Gesundheitswesen, Zürich.
- Von Zedtwitz, M. (2014): Global R&D: A \$ 1/2 Trillion Industry.
- Wallimann, I. (2014): Die Wettbewerbsfähigkeit der Schweiz als Standort für klinische Forschung mit Arzneimitteln. Eine qualitativ-empirische Untersuchung der aktuellen Chancen und Herausforderungen, Zug.

4. Vergleichende Rechtsanalyse der EU-Verordnung 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln mit den entsprechenden Regelungen des schweizerischen*

4.1. Vorbemerkungen

Die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (VO 536) verfolgt ein doppeltes Ziel: Zum einen soll die Sicherheit von Teilnehmern an klinischen Versuchen in der gesamten EU sichergestellt werden. Zum anderen soll die Durchführung von klinischen Versuchen vereinfacht und beschleunigt werden, indem die verschiedenen mitgliedstaatlichen Verfahren zur Genehmigung und Überwachung klinischer Versuche harmonisiert und durch Einrichtung eines EU-Portals zentralisiert werden. Damit vereinheitlicht die Europäische Union (EU) Standards für klinische Versuche in ihren Mitgliedsstaaten.

Für die Schweiz als Nichtmitglied ist die Verordnung Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln (im Folgenden: VO 536/2014 oder VO 536)¹¹ grundsätzlich nicht beachtlich. Auch ist für die EU die Art und Weise, wie ein Drittstaat seine klinischen Prüfungen vornimmt – die in der Schweiz als „klinische Versuche“ durch das Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (Humanforschungsgesetz)¹² geregelt werden – grundsätzlich ohne Belang: es findet sich keine Bestimmung, die *tel quel* in Anspruch nehmen würde, Auslands-sachverhalte zu regeln.¹³

Sobald jedoch in der Schweiz ansässige natürliche oder juristische Personen, die an den durch VO 536 erfassten klinischen Prüfungen beteiligt sind, oder aber auf Daten Bezug genommen wird, die in der Schweiz oder einem anderen Drittstaat erhoben wurden, kommt der VO 536 eine indirekte extraterritoriale Wirkung zu: zwar erhebt sie nicht den Anspruch das Verhalten in Drittstaaten zu regeln, regelt indes die Voraussetzungen dafür, unter

¹¹ Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG, Abl. L 158, 27.5.2014, S. 1–76.

¹² Bundesgesetz über die Forschung am Menschen vom 30. September 2011 (HFG; SR 810.30).

¹³ Dieser Ausgangspunkt unterscheidet den vorliegenden Bericht vom Bericht Zenger (September 2014). Jenem Bericht liegt die Annahme zugrunde, dass die Schweiz nicht im Status eines Drittstaates verbleiben, sondern eine Gleichstellung mit den Mitgliedstaaten der EU anstreben will. Die Schweiz sieht sich in diesem Fall in einer analogen Situation wie ein EU-Mitgliedstaat; wie dieser muss sie die nationale Regelung soweit anpassen, dass das EU-Recht *tel quel* angewendet wird. Für den Anpassungsbedarf, der sich daraus ergibt, kann auf den genannten Bericht verwiesen werden.

welchen Bedingungen in Drittstaaten wie der Schweiz vorgenommenen Prüfungen oder hergestellten Produkten (im weitesten Sinne) „Zugang“ zur EU eingeräumt wird.

Schweizer Unternehmen benötigen vielfach den Zugang zum EU-Binnenmarkt, um wirtschaftlich bestehen zu können. Schweizer Forscher aus Hochschulen, Krankenhäusern, Forschungseinrichtungen sowie aus der forschenden Pharmaindustrie sind auf internationale multizentrische klinische Versuche angewiesen, weil ihnen in der Schweiz keine hinreichend grosse Patienten- und Probandenzahl zur Verfügung steht. Darüber hinaus sind sie an der Zusammenarbeit mit ihren Gegenübern aus der Union interessiert, um Exzellenz und Reputation zu sichern. Aber auch die Möglichkeit ausländischer Unternehmen, in Kooperation mit Forschenden in der Schweiz Studien durchzuführen (was für den Forschungsstandort Schweiz von erheblicher Bedeutung ist) führt zu Berührungspunkten zwischen den Rechtsordnungen der Europäischen Union (EU) und der Schweiz (CH).

Diese Berührungspunkte können für Schweizer Akteure Schwierigkeiten aufwerfen, wenn ein Konflikt zwischen Schweizer Rechtsordnung und EU-Rechtsordnung besteht (dazu sogleich 4.1.1.) oder aber Unternehmungen oder Forschungseinrichtungen nur dann in den Genuss bestimmter Vorteile kommen, wenn die EU die Äquivalenz der Rechtsordnung des Drittstaats Schweiz anerkennt (dazu sogleich 4.1.2.).

4.1.1. Konflikt zwischen Schweizer Rechtsordnung und EU-Rechtsordnung

Mit einem Konflikt ist nicht die formale Nichtübereinstimmung gemeint. Diese ist regelmässig rechtlich unschädlich, auch wenn im Einzelfall der Unterschied zu Mehrkosten führen mag.

Beispiel: Die Schweiz verlangt Formular (1), die EU das gänzlich anders gestaltete Formular (2). Idealerweise sollte den Schweizer Unternehmen diese doppelte Arbeit erspart werden. Harmonisierung ist erfreulich, aber von Rechts wegen nicht notwendig. Betriebswirtschaftlich mag sich dies im Einzelfall anders darstellen; indes sollten insoweit Lösungen mit vergleichsweise geringem Aufwand möglich sein. Beispielsweise sieht das Schweizer Recht ein bestimmtes Format für den einzureichenden Prüfplan vor. Soweit die VO weitergehende Voraussetzungen vorsieht, und der Prüfplan „EU-fest“ sein soll, liesse sich ohne weiteres vorsehen, dass Schweizer Behörden zusätzliche Informationen erheben, die den Erfordernissen von VO 536 genügen. So könnten etwa in zu verwendenden Formularen Felder aufgenommen werden, die nur ausgefüllt werden, soweit EU-Kompatibilität gewünscht wird.

Der Konflikt kann indes eine echte Kollision darstellen: Die EU-Rechtsordnung gebietet ein Tun, die Schweizer Rechtsordnung verbietet es. Dann ist die Schweizer

Unternehmung/Forschungseinrichtung bzw. die ausländische Unternehmung zwei sich widersprechenden Rechtsbefehlen ausgesetzt.

Beispiel: Nach der Rechtsordnung der Union ist das Verhalten xyz (sanktionsbewehrt) geboten, während xyz in der Schweiz (sanktionsbewehrt) verboten ist.

Häufiger werden Konstellationen wie die folgende sein:

Der Sponsor ist gemäss Art. 37 Abs. 4 Unterabs. 4 VO 536 verpflichtet, die in der Schweiz erhobenen Patientendaten in einem Studienabschlussbericht an die EU-Datenbank der EMA zu übermitteln, wenn die klinische Prüfung dazu dienen soll, eine Marktzulassung für ein Prüfpräparat zu erhalten (Req. ID No. 9, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr). Die EMA ermöglicht Unionsbürgern (und Unternehmen) den Zugriff auf in der Schweiz erhobene klinische Informationen über Arzneimittel (Art. 81 Abs. 2 VO 536). Falls in einem konkreten Fall der Schutz personenbezogener Daten gemäss Art. 81 Abs. 4 VO 536 i.V.m. der VO 45/2001¹⁴ weniger weit geht, als vom Schweizerischen Datenschutzgesetz (DSG) verlangt (und mithin die Übermittlung an die EU-Datenbank oder die Veröffentlichung gegen Schweizer Recht verstösst, z. B. weil die Anforderungen nach Art. 6 DSG nicht eingehalten werden (Art. 42 Abs. 2 HFG), werden Informationen an die EU-Datenbank übermittelt und/oder zugänglich gemacht, was nach der Schweizer Rechtsordnung verboten wäre.

Eine ähnliche Konstellation mag sich auch im Hinblick auf den Schutz von Betriebs- oder Geschäftsgeheimnissen schweizerischer Unternehmen ergeben, die gemäss Art. 81 Abs. 4 Bst. b VO 536 der Öffentlichkeit zugänglich sind, soweit ein übergeordnetes öffentliches Interesse an der Offenlegung besteht, gemäss Schweizerischem Recht *prima facie* jedoch nicht; insbesondere enthält Art. 67 Abs. 1 KlinV keine gesetzliche Grundlage für die Durchbrechung von Geheimhaltungsgewährleistungen und -pflichten. Eine weitere vergleichbare Situation ergibt sich auch mit Bezug auf den Schutz vertraulicher Mitteilungen der Einrichtungen des Bundes an den Sponsor.

In diesen Fällen werden Schweizer Akteure, um allfällige Sanktionen durch Schweizer Behörden zu vermeiden, nicht an Versuchen teilnehmen können, bzw. bei Inspektionen den Zugriff auf bestimmte Daten verweigern (müssen). Damit befolgen sie nicht mehr die Vorgaben der VO 536, was (nur) dann zu Schwierigkeiten für die handelnden Akteure führt, wenn sie (oder ihre in der EU tätigen Kooperationspartner) von Mitgliedstaaten der Union oder von der

¹⁴ Bzw. der neuen Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG (im Folgenden Datenschutz-Grundverordnung, DS-GVO).

Union etwas begehren, das gemäss VO 536 nur zulässig ist, wenn die für Auslandssachverhalte aufgestellten Voraussetzungen erfüllt sind: als Beispiel kann die Verwertbarkeit von in der Schweiz gewonnenen Ergebnissen klinischer Versuche (Daten) angeführt werden: sie ist, wie weiter unten im Einzelnen dargelegt werden wird, gemäss Art. 25 (5) VO 536 nur dann gegeben, wenn die im Drittstaat Schweiz durchgeführten *klinischen Versuche* (gemäss Art. 3 Bst. I HFG) zugleich den Grundsätzen der VO 536 genügen. Damit hängt die Tauglichkeit zur Beteiligung an pan-europäischen Forschungsprojekten, aber letztlich auch die Einfuhr von Schweizer Medikamenten in den EU-Binnenmarkt davon ab, dass die Schweizer Akteure darlegen und gegebenenfalls beweisen können, dass sie die für sie geltenden Voraussetzungen der EU-Rechtsordnung (einschliesslich der von VO 536 aufgestellten Voraussetzungen) erfüllt haben.

4.1.2. Äquivalenzregeln EU

Mit dem Begriff *Äquivalenzregeln* werden Vorschriften bezeichnet, die Gleichwertigkeitsregeln für ausserhalb der EU erzeugte oder gewonnene Produkte – einschliesslich Güter (bspw. Medikamente) und Dienstleistungen (bspw. Versicherungen oder Datenerhebungen) – sowie die eingesetzten Herstellungsmethoden und Umstände aufstellen, von deren Einhaltung der Binnenmarkt-Zugang bzw. die Verwertbarkeit (und damit in Tat und Wahrheit der Zugang zur Forschungslandschaft) abhängen. Gegenstand der Äquivalenzanforderungen kann die Rechtsordnung des Drittstaates Schweiz sein,¹⁵ oder aber der einzelne Akteur,¹⁶ der den Anforderungen der EU genügen muss.

Die hier einschlägigen EU-Rechtsnormen, die auf Drittstaaten Bezug nehmen, sind: Art. 25 (5) VO 536, Art. 79 (1) Bst. b VO 536, Art. 79 (1) Bst. c VO 536, sowie Art. 1 Durchführungsverordnung 2017/556 über die Einzelheiten der Inspektionsverfahren hinsichtlich der guten klinischen Praxis gemäss der Verordnung Nr. 536/2014 (DVO 2017/556)¹⁷. In der Richtlinie 2001/83 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (RL 2001/83)¹⁸, auf die Art. 79 (1) b VO 536 verweist, finden sich ebenfalls Bestimmungen, denen zufolge ausländische Medikamente nur dann den Zugang zum EU-Binnenmarkt erhalten, wenn ihre

¹⁵ Siehe Art. 79 VO 536 zu den Kontrollen durch die Union bezüglich Äquivalenz des Rechtssystems.

¹⁶ Siehe Art. 78 VO 536 i.V.m. Durchführungsverordnung 2017/556 über die Einzelheiten der Inspektionsverfahren hinsichtlich der guten klinischen Praxis gemäss der Verordnung Nr. 536/2014 (DVO 2017/556) zu den Inspektionen durch die Mitgliedstaaten bezüglich Inspektionen einzelner klinischer Prüfungen durch die Mitgliedstaaten, ABl. L 80, 25.3.2017, S. 7–13.

¹⁷ Durchführungsverordnung (EU) 2017/556, siehe oben Fn. 16.

¹⁸ Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel.

Herstellung und Produktion den Bedingungen entsprechen, die von der Union für ihre Medikamentenhersteller aufgestellt worden sind.¹⁹

Die Europäische Union hat, über den Bereich des Medizinalrechts hinaus, mittlerweile in zahlreichen Rechtsakten Äquivalenzregeln aufgenommen, die jeweils den Zugang von Drittstaatsakteuren und Arbeitsergebnissen (Produkten, Daten) regeln (Drittstaatsregimes).²⁰ All diesen Normen sind zwei Grundanliegen gemeinsam:

- Zunächst soll der Schutzzweck der Norm (etwa: Stabilität des Finanzsystems, Zuverlässigkeit von Daten) durch die EU verfassungsrechtlich abgesicherte Offenheit des Binnenmarktes für ausländische Produkte und Akteure nicht gefährdet werden. Das wird dadurch erreicht, dass der Zugang von der weitgehenden (äquivalenten) Einhaltung der Voraussetzungen der EU-Rechtsordnungen abhängig gemacht wird.
- Sodann ist auch die Verhinderung *regulatorischer Arbitrage* gewollt: damit ist gemeint, dass es den Drittstaatsakteuren nicht gestattet werden soll, im Wettbewerb *auf dem EU-Binnenmarkt* einen Vorteil daraus zu ziehen, dass im Ursprungsland (Drittstaat) weniger streng reguliert wird.²¹ Dieser Schutzzweck kann unmittelbar *ökonomisch* motiviert sein (Schutz der heimischen Wirtschaft vor Konkurrenz aus Drittstaaten, die mit weniger regulatorischen Lasten belegt ist) oder aber *ethisch-prinzipiell* aufgeladen sein: die EU ist nicht nur gehalten, Grundrechte in ihrem eigenen Territorium zu schützen, sondern projiziert diese Werte auch nach aussen (vgl. etwa Art. 21 EUV), indem sie beispielsweise nicht zulässt, dass im Ausland gewonnene Daten genutzt werden, die eigenen ethischen Standards nicht genügen. Wie die weitere Analyse zeigen wird, dürften bei den hier massgeblichen Bestimmungen beide Motivationen nicht von der Hand zu weisen sein: Indem etwa die EU in Art. 25 (5) VO 536 verlangt, dass die Daten, die „ausserhalb der Union durchgeführt“ wurden, „gemäss Grundsätzen durchgeführt worden [sind], die denen dieser Verordnung

¹⁹ Siehe insbesondere Art. 6 Abs. 1 VO 726/2004: „Jedem Antrag auf Genehmigung eines Humanarzneimittels sind die [...] im Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG genannten Angaben und Unterlagen ausdrücklich und vollständig beizufügen. Die Unterlagen müssen eine Bestätigung darüber enthalten, dass die klinischen Versuche, die ausserhalb der Europäischen Union durchgeführt wurden, den ethischen Anforderungen der Richtlinie 2001/20/EG [neu der Verordnung 536/2014] entsprechen. [...]“; Verordnung VO 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung der Europäischen Arzneimittel-Agentur, ABl. L 136, 30.4.2004, S. 1.

²⁰ Siehe etwa Commission staff working document, EU equivalence decisions in financial services policy: an assessment, 27 February 2017 (SWD(2017)102(final)), accessible at, https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/eu-equivalence-decisions-assessment-27022017_en.pdf (28.6.2017).

²¹ Vgl. Schreiben der ESMA vom 7. Juli 2017, unter https://www.esma.europa.eu/sites/default/files/library/esma70-151-573_letter_to_com_vp_esma_views_on_tc_regimes.pdf (18.09.2017).

im Hinblick auf Rechte und Sicherheit der Prüfungsteilnehmer sowie Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen klinischer Prüfungen gewonnenen Daten gleichwertig sind“, stellt sie sicher, dass das Schutzanliegen des Art. 3 VO 536 verwirklicht wird, demzufolge klinische Prüfungen in der EU so konzipiert sind, dass sie “zuverlässige und belastbare Daten” liefern, und die “Sicherheit ... und das Wohl der Prüfungsteilnehmer geschützt sind”. Beides wäre gefährdet, wenn die im Ausland erbrachten Elemente des „wissenschaftlichen Fundaments“ nicht entsprechend den Vorgaben der EU-Rechtsordnung wissenschaftlich belastbar wären.

Der Schutz der “Rechte ... der [ausländischen] Prüfungsteilnehmer” ist für den Schutz der Qualität klinischer Prüfungen nicht notwendig. Ihr liegen erkennbar zwei Interessen zugrunde: einmal das Anliegen, ethische Mindeststandards zu implementieren, indem unethischen Prüfungen (etwa an Gefangenen) „kein Markt eingeräumt“ wird, und so Anreize geschaffen werden, auch andernorts die europäischen Mindeststandards zu beachten. Sodann ist aber nicht von der Hand zu weisen, dass *auch* sichergestellt werden soll, dass EU-Betriebe und Forscher aus der Beachtung von kostenintensiven Patientenrechten und ethischen Standards möglichst geringe Wettbewerbsnachteile gegenüber solchen Konkurrenten haben, die nach ihrem jeweiligen Heimatrecht auf diese Massnahmen verzichten und dementsprechend Kosten sparen könnten.

Da es keine Äquivalenz zwischen der schweizerischen und der europäischen Rechtsordnung *tel quel* gibt, sondern die Anforderungen dem jeweils anzuwendenden Rechtsakt zu entnehmen sind, sollen im Folgenden die vier eingangs genannten Vorschriften näher betrachtet werden.

4.1.2.1. Befugnis von EU-Behörden und der Kommission zur Kontrolle

Nach dem erst kürzlich in Kraft getretenen Art. 1 DVO 2017/556, der Art. 78 VO 536 konkretisiert, sind drei Inspektions-Szenarien massgeblich, in denen „auswärtige“ (nicht in der Union durchgeführte) klinische Prüfungen vor, während und nach²² der klinischen Prüfung von den Behörden der Mitgliedstaaten überprüft²³ werden können.

²² Art. 2 der DVO lautet: „Zeitpunkt der Inspektionen: Inspektionen können zu folgenden Zeiten durchgeführt werden: a) vor, während oder nach der Durchführung einer klinischen Prüfung; b) im Rahmen der Prüfung von Anträgen auf Erteilung einer Zulassung; c) im Rahmen des Follow-up nach Erteilung einer solchen Zulassung.“

²³ Art. 2 (2) Ziff. 31 VO 536 definiert „Inspektion“: eine von einer zuständigen Behörde durchgeführte amtliche Überprüfung von Unterlagen, Einrichtungen, Aufzeichnungen, Qualitätssicherungssystemen und allen sonstigen Ressourcen, die nach Ansicht der zuständigen Behörde im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung stehen und die sich in der Prüfstelle, in den Einrichtungen

- a) Inspektionen von Prüfstellen im Drittstaat (hier: Schweiz), die „im Zusammenhang mit einer in der Union durchgeführten klinischen Prüfung stehen“. Diese Regelung betrifft beispielsweise Inspektionen von in der EU durchgeführten multizentrischen klinischen Prüfungen, an denen etwa ein Schweizer Krankenhaus oder eine Universität als Prüfer oder Co-Sponsor (aus der Schweiz heraus) mitwirken;
- b) Inspektionen von vorherig im Drittstaat (hier: Schweiz) durchgeführten klinischen Prüfungen, auf deren Daten in einem späteren in der EU eingereichten Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung gem. Art. 25 (5) VO 536 verwiesen wird;
- c) Inspektionen von im Drittstaat (hier: Schweiz) durchgeführten klinischen Prüfungen, auf die in einem Zulassungsantrag in der Union Bezug genommen wird.

Die skizzierten Vorschriften zeigen, dass nicht nur der ordnungsgemässe Ablauf einer klinischen Prüfung an sich („vor, während oder nach der Durchführung einer klinischen Prüfung“, Artikel 2 Bst. a DVO 2017/356) geprüft werden kann. Vielmehr hat es besondere Bedeutung, dass auch „im Rahmen der Prüfung von Anträgen auf „Erteilung einer Zulassung (*marketing authorization*)“ und „im Rahmen des Follow-up nach Erteilung einer solchen Zulassung“ die vorgängige klinische Prüfung (rückwirkend) geprüft werden kann, Artikel 2 Bst. b. und c. DVO 2017/356.

Die DVO 2017/556 beschreibt lediglich, *welche* „Auslandssachverhalte“ Inspektionen rechtfertigen, nicht aber die Standards, die in diesen Fällen anwendbar sind. Diese ergeben sich aus der VO 536.

Es handelt sich zunächst um Art. 25 (5) VO 536:

Wurde die klinische Prüfung gemäss Absatz 4 ausserhalb der Union durchgeführt, so muss diese gemäss Grundsätzen durchgeführt worden sein, die denen dieser Verordnung im Hinblick auf Rechte und Sicherheit der Prüfungsteilnehmer sowie Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen klinischer Prüfungen gewonnenen Daten gleichwertig sind.

Der in Bezug genommene Absatz 4 lautet:

Wird im Antragsdossier auf im Rahmen klinischer Prüfungen gewonnene Daten verwiesen, so müssen diese aus klinischen Prüfungen stammen, die gemäss dieser Verordnung oder, wenn die Prüfungen vor dem in Artikel 99 Absatz 2 genannten Tag stattgefunden haben, gemäss der Richtlinie 2001/20/EG durchgeführt wurden.

Sodann sind Art. 79 (1) Bst. b VO 536 sowie Art. 79 (1) Bst. c VO 536 einschlägig, die wie folgt lauten:

Die Kommission kann Kontrollen durchführen, um Folgendes zu überprüfen:

des Sponsors und/oder des Auftragsforschungsinstituts oder in sonstigen Einrichtungen befinden können, die nach Ansicht der zuständigen Behörde inspiziert werden sollten.

- a) ob die Mitgliedstaaten die Einhaltung dieser Verordnung ordnungsgemäss überwachen;
- b) ob das im Fall von in Drittländern durchgeführten klinischen Prüfungen angewandte Rechtssystem die Einhaltung von Anhang I, Einführung und allgemeine Grundlagen, Nummer 8 der Richtlinie 2001/83/EG gewährleistet;
- c) ob das im Fall von in Drittländern durchgeführten klinischen Prüfungen angewandte Rechtssystem die Einhaltung von Artikel 25 Absatz 5 dieser Verordnung gewährleistet.

4.1.2.2. Inhaltliche Massstäbe

Aus diesen Bestimmungen ergibt sich nicht nur die Befugnis der Kommission zur Kontrolle, sondern auch die inhaltlichen Massstäbe: Art. 79 (1) b VO 536 verweist auf Anhang I, Nummer 8 der Richtlinie 2001/83²⁴ zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel. Die in Bezug genommene Stelle lautet:

8. [...] Damit bei der Beurteilung eines Antrags auch jene klinischen Prüfungen berücksichtigt werden, die ausserhalb der Europäischen Gemeinschaft für solche Arzneimittel vorgenommen werden, die für die Verwendung innerhalb der Gemeinschaft bestimmt sind, sind die Konzeption dieser Prüfungen sowie ihre Durchführung und die Berichterstattung darüber hinsichtlich der Grundsätze der guten klinischen Praxis und der Ethik an Grundsätzen auszurichten, die den Bestimmungen der Richtlinie 2001/20/EG entsprechen. Sie sind im Einklang mit ethischen Grundsätzen auszuführen, wie sie beispielsweise in der Deklaration von Helsinki wiedergegeben sind.

Diese Vorschrift verweist auf die Vorgängerregelung RL 2001/20 und die Konkretisierung dieser Richtlinie durch die Bestimmungen zur „Guten Klinischen Praxis“ in Art. 2-5 RL 2005/28. Diese Richtlinie wird jedoch durch DVO 2017/556 zum Zeitpunkt des Wirksamwerdens der VO 536 aufgehoben (Art. 15 i.V.m. 17 DVO 2017/556 und Art. 82 Abs. 3 der VO 536). Gemäss Art. 96 Abs. 2 i.V.m. Anhang VII VO 536 ist der oben wiedergegebene Verweis im Anhang I RL 2001/83 als Verweis auf die VO 536 selbst zu verstehen. Damit hat sich die klinische Prüfung im Drittstaat, soll sie nutzbringend in der EU verwendet werden können, bezüglich „Konzeption ... [,] Durchführung und ... Berichterstattung ... hinsichtlich der Grundsätze der guten klinischen Praxis und der Ethik an Grundsätzen auszurichten“, die denen der VO 536 entsprechen.

Wenngleich somit die Vorschriften zu Inspektionen und Äquivalenzprüfungen in VO 536 und der darauf basierenden DVO 2017/556 unmittelbar lediglich die *Überwachung der Einhaltung der VO im Hinblick auf Inspektionen durch die Mitgliedstaaten und Kontrollen durch die*

²⁴ Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, ABl. 2001 L 311, S. 67, konsolidierte Fassung vom 16.11.2012, ABl. 2001 L 83, S. 1 – 188.

EU (Art. 78 (1) VO 536) regeln, etablieren sie darüber hinaus die materiellen Standards, denen die betroffenen Schweizer Akteure genügen müssen.

Gemäss Art. 6 der DVO 2017/556 überprüfen die mitgliedstaatlichen Inspektoren „die Erfüllung der Anforderungen der [VO 536]; dazu gehören der Schutz der Rechte und des Wohlergehens der Prüfungsteilnehmer, die Qualität und Integrität der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten sowie die Einhaltung der Grundsätze der guten klinischen Praxis, einschliesslich der ethischen Aspekte und der einschlägigen nationalen Rechtsvorschriften.“ Da die DVO ausdrücklich drei Auslands Sachverhalte als vom Regelungsbereich der DVO umfasst definiert (siehe oben a) – c)), ist davon auszugehen, dass die DVO und VO 536 auch das Anforderungsprofil festlegen, das im Hinblick auf (Markt-) Zugang an Drittstaaten und die dortigen Akteure angelegt wird. Allerdings deutet die wiederholte Verwendung des Begriffes „Grundsätze“ in den Drittstaatenklauseln des EU-Sekundärrechts (Art. 25 (5) VO 536 und in Anhang I, „Einführung und allgemeine Grundlagen“, Nummer 8, der RL 2001/83, auf den Art. 79 (1) b VO 536 verweist), dass es auf *Gleichwertigkeit* ankommen soll, nicht auf die wortgetreue Umsetzung der VO 536, die nur von den „*justiciables de l’Union*“ gemäss Art. 288 (2) AEUV verlangt werden kann.

Es kommt aus der Perspektive des Unionsrechts vielmehr darauf an, ob bei einer gesamtstaatlichen Betrachtung von Rechtsordnung und Rechtsanwendungspraxis des Drittstaates gewährleistet ist, dass den Grundsätzen der VO 536 genügt wird. Auch wenn an sich grosse Ähnlichkeit der rechtlichen Regimes vorliegt, wird deshalb Äquivalenz im so verstandenen Sinn zu verneinen sein, wenn zentralen und grundlegenden Anliegen der Rechtsordnung der EU nicht Rechnung getragen wird.

Äquivalenz wird in dieser Studie stets dann angenommen, wenn i) keine Konflikte bestehen, die es einem Schweizer Prüfer oder Sponsor, der an einem von der VO 536 erfassten klinischen Prüfung in der Schweiz mitwirkt, verwehren (nicht etwa: erschweren), die Regelungen der VO 536 zu beachten und ii) im Übrigen die Schweizer Rechtsordnung den Grundsätzen der VO 536 im Hinblick auf Rechte und Sicherheit der Prüfungsteilnehmer (Art. 3 VO 536), sowie im Hinblick auf Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen klinischer Prüfungen gewonnenen Daten entspricht. Hierzu gehört insbesondere auch die Einhaltung der Regeln der guten klinischen Praxis: Bis zum Ablauf der Übergangszeit, 3 Jahre nach Inkrafttreten der VO 536, ergab sich das aus der Verweisungskette, die mit Art. 79 Abs. 1 Bst. b beginnt, und über Anhang I Nr. 8 RL 2001/83/EG zur RL 2001/20 verweist, der durch RL 2005/28 konkretisiert wird. Da die RL 2005/28 mit Wirksamwerden der VO 536 aufgehoben wird, ist der Verweis nunmehr als Verweis auf die Grundsätze der VO 536 zu lesen, namentlich des Artikel 3, demzufolge „die Rechte, die Sicherheit, die Würde und das Wohl der Prüfungsteilnehmer geschützt sind und Vorrang vor allen sonstigen Interessen haben und sie dafür konzipiert ist,

zuverlässige und belastbare Daten zu liefern“. Beide Vorgaben verlangen die Einhaltung der guten klinischen Praxis, zumal die VO 536 erkennbar das Schutzniveau erhöhen und nicht etwa mindern wollte.

Ob das Schweizer Recht diesen Anforderungen genügt, wird im Folgenden durch eine Gegenüberstellung der normativen Situationen in der Schweiz und der EU ermittelt; bei der Bewertung werden die Informationen einer vorgängig in der Schweiz durchgeführten Stakeholderbefragung im Zusammenhang mit internationalen multizentrischen Prüfungen berücksichtigt.

Allerdings ist zu beachten, dass es schlechterdings nicht möglich ist, *mit Sicherheit* zu prognostizieren, ob die EU-Kommission (Art. 79 (1) Bst. b, c VO 536) bzw. die mitgliedstaatlichen Behörden (Art. 78 (3) und (7) i.V.m. DVO 2017/556) die Äquivalenz der Schweizer Rechtsordnung anerkennen, zumal die bisherige Praxis der Kommission im Zusammenhang mit der nach *anderen* Rechtsakten gebotenen Anerkennung der Äquivalenz eine grosse Streubreite aufweist: Selbst Schweizerische Regelungen, die nahezu wortgleich mit EU-Regelung waren, wurden – insbesondere gestützt auf das von der EU abweichende sonstige regulatorische und administrative Umfeld – die Anerkennung der Äquivalenz versagt. In diesem Zusammenhang ist bereits zu erwähnen, dass die Kommission aufgrund entsprechender Ermächtigungen in VO 536 durch den Erlass delegierter Rechtsakte die Rechtslage vergleichsweise zügig verändern kann, etwa im Hinblick auf die Grundsätze der guten klinischen Praxis.²⁵ Diese regulatorische Unsicherheit ist indes nur durch staatsvertragliche Lösungen auszuschliessen. Indes sollte das obige, auf den Abgleich der operationellen Bestimmungen abstellende,

²⁵ Siehe Erw. 73 der VO 536: „Zur Ergänzung oder Änderung bestimmter nicht wesentlicher Vorschriften dieser Verordnung sollte der Kommission die Befugnis übertragen werden, gemäß Artikel 290 des Vertrags über die Arbeitsweise der Europäischen Union (AEUV) delegierte Rechtsakte zu Folgendem zu erlassen: zur Änderung der Anhänge I, II, IV und V der vorliegenden Verordnung zur Anpassung an den technischen Fortschritt oder um der Entwicklung der internationalen Regulierungsvorschriften im Bereich klinischer Prüfungen, an denen die Union oder die Mitgliedstaaten beteiligt sind, Rechnung zu tragen; zur Änderung des Anhangs III zur Verbesserung der Informationen über die Sicherheit von Arzneimitteln, zur Anpassung der technischen Anforderungen an den technischen Fortschritt und zur Berücksichtigung der Entwicklung der internationalen Regulierungsvorschriften im Bereich Sicherheitsanforderungen für klinische Prüfungen, die von Gremien gebilligt wurden, in denen die Union oder die Mitgliedstaaten beteiligt sind; zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien für die gute Herstellungspraxis und die Einzelheiten der Inspektion zur Gewährleistung der Qualität der Prüfpräparate; zur Änderung des Anhangs VI zur Gewährleistung der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer und der Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen einer klinischen Prüfung gewonnenen Daten oder zur Anpassung an den technischen Fortschritt.“ Siehe auch Art. 27, 39, 44 Abs. 2, 45, 63, 70, 78 Abs. 7, 88, 89 VO 536. Vgl. schliesslich Erw. 60 der RL 2001/83/EG: „Die Kommission sollte ermächtigt werden, die gebotenen Änderungen im Anhang I zu erlassen, um ihn an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt anzupassen.“ Dazu: Art. 120 und 121 Abs. 2a RL 2001/83/EG.

Prüfraster es erlauben, zumindest hohe und mittlere Risiken fehlender Konkordanz mit der VO 536 zu erkennen und bei entsprechendem politischen Willen auszuscheiden.

4.1.3. Äquivalenzregeln Schweiz

Wie die VO 536 erhebt die schweizerische Regelung klinischer Versuche nicht den Anspruch, das Verhalten in Drittstaaten zu regeln. Die in der Heilmittelgesetzgebung enthaltenen Vorschriften regeln nur, unter welchen Bedingungen in Drittstaaten durchgeführte klinische Versuche als Grundlage für die Zulassung von Arzneimitteln durch das Schweizerische Heilmittelinstitut (Swissmedic) anerkannt und, im Fall von internationalen multizentrischen Studien mit Schweizer Beteiligung, von der zuständigen Ethikkommission in der Schweiz genehmigt werden. In diesem Rahmen entwickelt die Schweizer Gesetzgebung ebenso eine indirekte extraterritoriale Wirkung wie die VO 536.

Schutzzwecke der Humanforschungsgesetzgebung sind die Würde, Persönlichkeit und Gesundheit des Menschen in der Forschung innerhalb der Schweiz sowie, sekundär, günstige Rahmenbedingungen (einschliesslich Ermöglichung von grenzüberschreitenden Forschungs Kooperationen²⁶), Qualität und Transparenz der Forschung an Menschen (Art. 1 HFG²⁷). Eine Kontrolle der Forschungsaktivitäten, so der Bundesrat, rechtfertige sich insbesondere zur Überprüfung der Qualität der Forschungsergebnisse; ausserdem seien der Forschung am Menschen durch die Unveräusserlichkeit der Menschenwürde Grenzen gesetzt. Und gemäss Bundesgericht müssten „Experimenten mit Menschen ... ganz unabhängig vom Einverständnis des Betroffenen, enge Grenzen gesetzt sein“²⁸. Im Erläuternden Bericht über die Verordnungen zum Humanforschungsgesetz konkretisiert das Departement des Inneren diese Schutzzwecke mit Bezug auf die klinischen Versuche an Menschen: Den Masstab für die Umsetzung der ICH-GCP-Leitlinie²⁹ in der Schweiz bilden dem Bericht zufolge „das Risiko für die beteiligten Personen sowie die Objektivität, Reliabilität und Validität der gewonnenen Daten“³⁰. Mittelbar wirkt sich das HFG auch auf im Ausland gewonnene Daten und Proben aus, die in der Schweiz in einem Forschungsprojekt ausgewertet werden. Das HFG enthält zwar keine ausdrückliche Bestimmung zur Weiterverwendung von ausländischen Daten oder

²⁶ Botschaft zum Bundesgesetz über die Forschung am Menschen vom 21. Oktober 2009, BBl 2009 S. 8045 ff. (Botschaft HFG), S. 8131.

²⁷ Bundesgesetz über die Forschung am Menschen vom 30. September 2011 (Humanforschungsgesetz, HFG; SR 810.30).

²⁸ Botschaft zum Heilmittelgesetz vom 1. März 1999, BBl 1999 S. 3453 ff. (Botschaft HMG), S. 3533 f., mit Hinweis auf BGE 101 II 177,199.

²⁹ Leitlinie der Guten Klinischen Praxis der Internationalen Harmonisierungskonferenz in der Fassung vom 9. November 2016 (ICH-GCP-Leitlinie).

³⁰ Eidgenössisches Departement des Inneren, Erläuternder Bericht über die Verordnungen zum Humanforschungsgesetz vom 21. August 2013 (Erläuternder Bericht Verordnungen HFG), S. 15.

Proben. Doch gemäss Art. 32 ff. HFG ist der Ort der Weiterverwendung durch die forschende Person bzw. der Ort der Durchführung des Forschungsprojektes massgebend. Werden daher im Ausland gewonnene Daten und Proben für ein Forschungsprojekt in der Schweiz weiterverwendet, sind die Anforderungen an die Aufklärung und Einwilligung des HFG für diese Weiterverwendung auf schweizerischem Gebiet anwendbar.

Schutzzwecke der Heilmittelgesetzgebung sind das Polizeigut der öffentlichen Sicherheit und Gesundheit, der Konsumentenschutz, die Unabhängigkeit der schweizerischen Heilmittelkontrolle, günstige Rahmenbedingungen für die Heilmittelforschung sowie die Gleichbehandlung der Marktpartner. Zweck des Gesetzesentwurfes sei, wiederum in den Worten des Bundesrates, der Schutz der Gesundheit von Mensch und Tier. Dies setze die Verfügbarkeit von gesicherten wissenschaftlichen Daten über Heilmittel voraus, und zwar unabhängig davon, ob ein Heilmittel schon in Verkehr gebracht worden sei oder nicht. Die Forschung erweise sich damit als ein nicht wegzudenkendes Mittel zur Gewährleistung der Sicherheit der Heilmittel. Dies gelte sowohl unter dem Gesichtspunkt der öffentlichen Gesundheit wie auch im Interesse der Konsumentinnen und Konsumenten.³¹

Äquivalenzerfordernisse für in Drittstaaten durchgeführte klinische Versuche, die in der Schweiz als Grundlage für Entscheidungen dienen,³² sollen gewährleisten, dass diese Zwecksetzungen nicht unterlaufen werden. Sie dienen also der Verhinderung regulatorischer Arbitrage, überwiegend aufgrund von ethischen, aber (Gleichbehandlung der Wettbewerbsteilnehmer) auch von ökonomischen Motiven.

Äquivalenz zwischen inländischen und ausländischen Regeln für klinische Versuche wird in der schweizerischen Heil- und Humanforschungsgesetzgebung üblicherweise³³ durch Verweisungen auf „anerkannte internationale Regeln“ für die Durchführung klinischer Versuche angestrebt. Damit wird sichergestellt, dass Versuche in der Schweiz und im Ausland nach den vergleichbaren Regeln durchgeführt werden.

Beispielhaft kommt dies in der Entstehungsgeschichte von Art. 22 Abs. 2 HMG zum Ausdruck. Dieser verlangt, dass der Exporteur von Arzneimitteln für klinische Versuche im Ausland belegen muss, dass die „Regeln der Guten Praxis der klinischen Versuche“ bei der Anwendung beachtet werden. Diese Verpflichtung soll laut Botschaft zum HMG gewährleisten, dass Versuchspräparate auch im Ausland nur bei klinischen Versuchen eingesetzt werden,

³¹ Botschaft HMG, S. 3533.

³² Bspw. Art. 13 und 14 Abs. 2 Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte vom 15. Dezember 2000 (HMG; SR 812.21).

³³ Art. 3 Abs. 2; Art. 5 Verordnung über klinische Versuche in der Humanforschung vom 20. September 2013 (KlinV; SR 810.305).

welche die Regeln der Guten Praxis der klinischen Versuche einhalten, sowohl im Interesse der Versuchspersonen als auch der Qualität der Studien; denn da bei Zulassungsanträgen in der Schweiz oft auch klinische Studien im Ausland anerkannt würden, müsse die Schweiz darauf achten, dass es hier keine Doppelstandards gebe.³⁴ Das Gesetz soll somit u. a. ausschliessen, dass Sponsoren, welche die Zulassung für ein Arzneimittel in der Schweiz anstreben, die Durchführung von klinischen Versuchen mit diesem Arzneimittel ins Ausland verlagern, um strengere Anforderungen der Schweiz an solche Versuche zu umgehen.

Durch die Verweisung werden die internationalen Regeln, insbesondere die Regeln der Guten Klinischen Praxis (GCP) und allenfalls der Guten Herstellungspraxis (GMP), in das schweizerische Recht integriert (z. B. Art. 9 Abs. 1 HMG, Art. 11 Abs. 2 Bst. a HMG, Art. 13 und 14 Abs. 2 HMG, Art. 5 Abs. 1 Bst. a AMZV³⁵; weiter um Art. 10 HFG, Art. 45 Abs. 3 HFG, Art. 46 Abs. 2 HFG, Art. 49 Abs. 1 HFG, Art. 53 Abs. 3 Satz 2 HFG, Art. 5 KlinV, Art. 54 Abs. 4 Bst. a sowie Abs. 8 KlinV i. V. m. Anhang 1 Ziff. 2 KlinV). Die konkreten Verweisungen auf bestimmte internationale Regeln oder Regelwerke haben zwar regelmässig statischen Charakter, aber da das Gesetz ebenso regelmässig nur allgemein auf anerkannte internationale Regeln verweist, und die rechtliche Anerkennung durch Verweisung auf konkrete Bestimmungen im Verordnungsrecht enthalten sind, hat es der Bundesrat in der Hand, durch Verordnungsanpassungen Änderungen der internationalen Bestimmungen zeitnah nachzuvollziehen. Die unverzügliche Anpassung der Verweisung in Art. 5 Abs. 1 KlinV i. V. m. Anhang I Ziff. 2 auf die ICH-GCP-Leitlinie ist ein Beispiel für die Flexibilität, welche der Bundesrat dabei an den Tag legen kann. Die Entwicklung des materiellen Rechts ist durch die Delegationen an den Bundesrat und die Verweisungen im Verordnungsrecht direkt demokratischer Einflussnahme weitgehend entzogen.

4.1.3.1. Behördliche Befugnis zur Kontrolle

Ob die Vorschriften der verordnungsrechtlich anerkannten internationalen Regeln bei der Durchführung von klinischen Versuchen im Ausland eingehalten werden, können schweizerische Instanzen überprüfen

- im Rahmen der Prüfung von Gesuchen für internationale multizentrische Versuche mit Beteiligung ausländischer Prüfer durch Swissmedic und kantonale Ethikkommissionen, sowie
- im Rahmen der Prüfung der Voraussetzungen für die Zulassung eines Arzneimittels durch Swissmedic.

³⁴ Botschaft HMG, S. 3510.

³⁵ Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln vom 9. November 2001 (AMZV; SR 812.212.22).

4.1.3.2. Die Ethikkommissionen

Die Ethikkommissionen überprüfen zwar grundsätzlich nur Gesuche für klinische Versuche in ihrem Einzugsgebiet, d.h. in der Schweiz, haben aber die Möglichkeit, im Fall von multizentrischen Studien auch die Prüfungen für ausländische Teilstudien mit einzubeziehen. Der Sponsor kann seinen Sitz durchaus im Ausland haben und sich in der Schweiz nur vertreten lassen (Art. 2 Bst. c KlinV). Ein Verdacht auf unerwartete schwerwiegende Arzneimittelwirkungen ist grundsätzlich nur bei Ereignissen in der Schweiz meldepflichtig (Art. 41 Abs. 2 und 3 KlinV). Allerdings sind bei Versuchen, die nach dem gleichen Prüfplan auch im Ausland durchgeführt werden, auch die Ereignisse resp. die Arzneimittelwirkungen im Ausland in den jährlichen Bericht aufzunehmen (Art. 43 Abs. 2 KlinV). Zudem wird in Anhang 3 KlinV (zu Art. 24, 27-29 KlinV) für Versuche jeder der Kategorien mit A, B, C sowie für Versuche der Transplantation und klinische Versuche ohne Heilmittel verlangt, dass der zuständigen Ethikkommission in der Schweiz "allfällige Entscheide oder Stellungnahmen von Ethikkommissionen im Ausland zum klinischen Versuch, einschliesslich allfälliger Auflagen und deren Begründung" eingereicht werden (Ziff. 1.15, 2.17). Die Vorlage sieht vor:

Art. 2 Bst. c und d KlinV Begriffe:

c. Sponsor: Person oder Institution mit Sitz oder Vertretung in der Schweiz, die für die Veranlassung eines klinischen Versuchs, namentlich für dessen Einleitung, Management und Finanzierung in der Schweiz die Verantwortung übernimmt;

d. Prüfperson: Person, die in der Schweiz für die praktische Durchführung des klinischen Versuchs sowie für den Schutz der teilnehmenden Personen vor Ort verantwortlich ist; wenn eine Prüfperson für die Veranlassung eines klinischen Versuchs in der Schweiz die Verantwortung übernimmt, ist sie zugleich Sponsor.

Art. 43 Abs. 2 KlinV Berichterstattung über die Sicherheit der teilnehmenden Personen:

² Bei klinischen Versuchen, die nach gleichem Prüfplan auch im Ausland durchgeführt werden, sind zusätzlich die Ereignisse beziehungsweise die Arzneimittelwirkungen im Ausland in die Liste und den Bericht aufzunehmen.

KlinV Anhang 3 (Art. 24, 27-29) Gesuchsunterlagen für das Verfahren bei der zuständigen Ethikkommission für klinische Versuche:

1 Gesuchsunterlagen für klinische Versuche der Kategorie A mit Heilmitteln und Transplantatprodukten

1.15 allfällige Entscheide oder Stellungnahmen von Ethikkommissionen im Ausland zum klinischen Versuch, einschliesslich allfälliger Auflagen und deren Begründung.

2 Gesuchsunterlagen für klinische Versuche der Kategorien B und C mit Heilmitteln und Transplantatprodukten

2.17 allfällige Entscheide oder Stellungnahmen von Ethikkommissionen im Ausland zum klinischen Versuch, einschliesslich allfälliger Auflagen und deren Begründung.

3 Gesuchsunterlagen für klinische Versuche der Transplantation sowie für klinische Versuche ohne Heilmittel

3.15 allfällige Entscheide oder Stellungnahmen von Ethikkommissionen im Ausland zum klinischen Versuch, einschliesslich allfälliger Auflagen und deren Begründung.

4.1.3.3. Swissmedic

Die Swissmedic überprüft gemäss Art. 11 Abs. 1 des HMG als Teil des Inhalts eines Gesuchs für die Zulassung eines Arzneimittels oder eines Verfahrens unter anderem neben den Ergebnissen der physikalischen, chemischen, galenischen und biologischen oder mikrobiologischen sowie der pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen (Bst. g) auch die Ergebnisse der klinischen Prüfungen (sc. an Menschen; Bst. h). Abs. 2 der gleichen Bestimmung beauftragt den Bundesrat, die Organisation, Durchführung und Aufzeichnung der pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen nach Absatz 1 Buchstabe g näher zu regeln. Für

Anforderungen an die klinischen Prüfungen an Menschen, welche über die von Swissmedic geprüften Bewilligungsvoraussetzungen hinausgehen, verweist Art. 53 HMG auf die Regeln des Humanforschungsgesetzes. Da die Heilmittelgesetzgebung nicht zwischen im Inland oder im Ausland durchgeführten klinischen Prüfungen unterscheidet, können sowohl im In- als auch im Ausland durchgeführte Versuche zur Begründung eines Zulassungsgesuchs eingereicht und von Swissmedic einer Prüfung unterzogen werden.

Die Prüfungskompetenz von Swissmedic wird allerdings durch Art. 13 HMG eingeschränkt. Diese Bestimmung verpflichtet Swissmedic, die Ergebnisse der Prüfungen, die für die Zulassung eines Arzneimittels in einem anderen Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle durchgeführt worden sind, zu berücksichtigen, wobei zugleich ein vereinfachtes Zulassungsverfahren Platz greift, wenn spezifische Bedingungen erfüllt sind (Art. 14 Abs. 2 HMG).

Die Botschaft zum HMG verweist zur Rechtfertigung der Regelung in Art. 13 HMG auf Art. 18 Abs. 2 des Bundesgesetzes über die technischen Handelshemmnisse (THG) vom 6. Oktober 1995 (SR 946.51). Dieser verpflichtete die Schweiz dazu, in einem ausländischen Zulassungsentscheid als Nachweis anerkannte Ergebnisse ausländischer Prüfungen und Konformitätsbewertungen zu „berücksichtigen“. Art. 18 Abs. 2 THG könne zwar nicht so interpretiert werden, dass von ausländischen Behörden erteilte Zulassungen für Arzneimittel automatisch auch in der Schweiz anerkannt werden müssten; denn dies wäre aus Gründen des Gesundheitsschutzes nicht zu verantworten. Doch verpflichtete die Bestimmung die schweizerischen Behörden, beispielsweise die nicht klinischen und klinischen Prüfberichte der Gesuchstellerin zu akzeptieren, wenn glaubhaft dargelegt werden könne, dass die Studien unter Bedingungen erarbeitet worden seien, die den schweizerischen Vorschriften über die Gute Laborpraxis und die Gute Klinische Praxis genügten. Immerhin schliesse diese Verpflichtung zur Anerkennung der ausländischen Berichte und Zulassungsunterlagen nicht aus, dass die schweizerischen Zulassungs- und Marktüberwachungsbehörden im Einzelfall die Angaben überprüfen.³⁶

Swissmedic hat überdies die Möglichkeit, die Einhaltung der GCP-Standards auch im Ausland durch Inspektionen zu überprüfen. Gemäss Art. 54 Abs. 5 HMG kann das Heilmittelinstitut „jederzeit mit einer Inspektion prüfen, ob die Durchführung des klinischen Versuchs den Anforderungen dieses Gesetzes sowie denjenigen des Humanforschungsgesetzes vom 30. September 2011 genügt“, und zwar gemäss Art. 46 Abs. 1 KlinV für „sämtliche klinische Versuche mit Heilmitteln und Transplantatprodukten“, aber gemäss Art. 46 Abs. 4 KlinV im Ausland nur dann, „wenn dies zur Überprüfung des in der Schweiz durchgeführten klinischen Versuchs notwendig ist“, und gemäss

³⁶ Siehe Botschaft HMG, S. 3589 f.

Art. 54 Abs. 5 HMG:

⁵ [Das Institut] kann jederzeit mit einer Inspektion prüfen, ob die Durchführung des klinischen Versuchs den Anforderungen dieses Gesetzes sowie denjenigen des Humanforschungsgesetzes vom 30. September 2011 genügt.

Art. 46 KlinV Inspektionen des Instituts:

¹ Das Institut ist zur Inspektion sämtlicher klinischer Versuche mit Heilmitteln und Transplantatprodukten berechtigt.

⁴ Das Institut kann zudem im Ausland Inspektionen zulasten des Sponsors durchführen, wenn dies zur Überprüfung des in der Schweiz durchgeführten klinischen Versuchs notwendig ist. Der Sponsor ist vorgängig zu informieren.

Richtlinie der Swissmedic über die Harmonisierung des schweizerischen G M P / G D P - Inspektionswesens, Version 01D, vom 12. November 2010 (I-SMI.RL.02):

5.8.4 Inspektionen im Ausland

Bei diesen Inspektionen kann es sich sowohl um produktorientierte Inspektionen als auch um allgemeine Inspektionen (Routine-Inspektionen) handeln. In rein schweizerischen Inspektionen gestützt auf Art. 42 Abs. 2 AMBV leitet ein IS-Inspektor das Inspektionsteam, welches aus IK- und IS-Inspektoren bestehen kann. Schweizer Inspektoren des IS und der IK können sich an Inspektionen von Partnerbehörden oder internationaler Organisationen, z.B. WHO oder EDQM, beteiligen.

5.8.5 Begleitung von ausländischen Inspektionen in der Schweiz

Gemäss Art. 271 StGB werden Inspektionen, die in der Schweiz von ausländischen Inspektoraten durchgeführt werden, ganz oder teilweise von einer Vertretung des Inspektorats begleitet (entweder IS oder IK), in dessen Zuständigkeitsgebiet die Inspektion durchgeführt wird. Das IS koordiniert die Begleitung und stützt sich dabei auf einen schriftlich festgehaltenen Ablauf.

5.12 Beziehung zu anderen Behörden oder Organisationen (national oder international)

Swissmedic ist verantwortlich für die offiziellen Kontakte zu nationalen oder internationalen Behörden, die für Inspektionen zuständig sind. Dies gilt normalerweise auch für Kontakte zu Organisationen. Ein regionales Inspektorat kann jedoch direkt mit einer Organisation zusammenarbeiten, z. B. bei internationalen Inspektionen für die WHO. In solchen Fällen informiert das Inspektorat Swissmedic.

Verstösse gegen Vorschriften der Human- und der Heilmittelgesetzgebung können strafrechtlich geahndet werden (Art. 62 ff. HFG, Art. 86 ff. HMG). Überdies können die zuständigen Behörden die Bestimmungen durchsetzen, indem sie die Versuchsgenehmigung (HFG) bzw. die Zulassung eines Arzneimittels (HMG) verweigern, wenn gegen dafür vorausgesetzte Pflichten verstossen wird.

Einen anderen Weg zur Gewährleistung der Äquivalenz beschreitet der Gesetzgeber mit Bezug auf die Ausfuhr von genetischem Material und von personenbezogenen Daten aus

klinischen Versuchen, die in der Schweiz durchgeführt werden, ins Ausland. Für diesen Material- und Datenexport enthält auch das schweizerische Recht direkt anwendbare *Äquivalenzregeln*, welche ausdrücklich auf das Ausland Bezug nehmen. Von der Einhaltung solcher Regeln hängt der rechtmässige Zugang zur Forschungslandschaft Schweiz ab (siehe so gleich). Adressaten der Äquivalenzanforderungen sind im konkreten Fall jeweils die einzelnen Akteure,³⁷ welche die Anforderungen des Schweizer Rechts erfüllen müssen. Konkret handelt es sich namentlich um Art. 42 Abs. 2 HFG i. V. m. Art. 6 DSG sowie Art. 46 Abs. 4 KlinV:

Ein wichtiges Ziel des HFG besteht in den Worten des Bunderates darin, „internationale Forschungsk Kooperationen weiterhin zu ermöglichen und zu vereinfachen, aber zugleich zu gewährleisten, dass immer dann, wenn biologisches Material oder gesundheitsbezogene Personendaten für die Forschung ins Ausland ausgeführt werden, die informationelle Selbstbestimmung geschützt wird.“³⁸

Im Sinn dieser doppelten Zielsetzung ist im Gesetz unter anderem die Ausfuhr von biologischem Material und genetischen Daten sowie von nichtgenetischen Daten geregelt:

Art. 42 HFG Ausfuhr

¹ Biologisches Material oder genetische Daten dürfen zu Forschungszwecken ins Ausland ausgeführt werden, wenn die betroffene Person nach hinreichender Aufklärung eingewilligt hat. Für die Einwilligung gelten die Artikel 16 und 22-24 sowie 32 sinngemäss.

² Nichtgenetische gesundheitsbezogene Personendaten dürfen zu Forschungszwecken ins Ausland bekanntgegeben werden, wenn die Anforderungen von Artikel 6 des Bundesgesetzes vom 19. Juni 1992 über den Datenschutz erfüllt sind.

Der Bundesrat wollte ursprünglich die Ausfuhr von biologischem Material und von genetischen Personendaten „ausschliesslich in anonymisierter Form und nur bei gleichwertigen Anforderungen an ihre Verwendung im Zielland“ erlauben; die aktuell geltende, weniger restriktive Regelung schlug er später aufgrund des Vernehmlassungsverfahrens zum Vorentwurf für das neue Gesetz vor, weil die ursprüngliche Fassung „von vielen Vernehmlassungsteilnehmenden als nicht umsetzbar erachtet“ wurde.³⁹

Während also laut der geltenden Fassung von Art. 42 HFG die Ausfuhr von biologischem Material und genetischen Daten immer eine Einwilligung im Sinn des HFG voraussetzt, sind für

³⁷ Siehe Art. 78 VO 536 i.V.m. Durchführungsverordnung 2017/556 über die Einzelheiten der Inspektionsverfahren hinsichtlich der guten klinischen Praxis gemäss der Verordnung Nr. 536/2014 (DVO 2017/556) zu den Inspektionen durch die Mitgliedstaaten bezüglich Inspektionen einzelner klinischer Prüfungen durch die Mitgliedstaaten, ABl. L 80, 25.3.2017, S. 7–13.

³⁸ Botschaft HFG, 8131.

³⁹ Botschaft HFG, 8082.

die Bekanntgabe von nichtgenetischen gesundheitsbezogenen Personendaten ins Ausland die differenzierteren Regeln der Datenschutzgesetzgebung anwendbar. Die unterschiedliche Regelung ist im geringeren Gefährdungspotential begründet, gleich wie im Fall der Weiterverwendung von biologischem Material gemäss Kapitel 4 HFG (Art. 32 ff. HFG).⁴⁰ Die vorliegende relevanten Bestimmungen in Art. 6 DSG lauten wie folgt:

Art. 6 DSG Grenzüberschreitende Bekanntgabe

¹ Personendaten dürfen nicht ins Ausland bekannt gegeben werden, wenn dadurch die Persönlichkeit der betroffenen Personen schwerwiegend gefährdet würde, namentlich weil eine Gesetzgebung fehlt, die einen angemessenen Schutz gewährleistet.

² Fehlt eine Gesetzgebung, die einen angemessenen Schutz gewährleistet, so können Personendaten ins Ausland nur bekannt gegeben werden, wenn:

- a. hinreichende Garantien, insbesondere durch Vertrag, einen angemessenen Schutz im Ausland gewährleisten;
- b. die betroffene Person im Einzelfall eingewilligt hat;
- c. [...]

Wollen oder können Sponsoren bzw. Prüfer nicht jede betroffene Versuchsperson individuell für den konkreten Einzelfall einer Datenweitergabe um ihre Einwilligung ersuchen, müssen entweder die Gesetzgebung im Zielland oder vertragliche Garantien den betroffenen Personen einen „angemessenen“ Schutz bieten. Unter „angemessenem“ Schutz ist ein der schweizerischen Datenschutzgesetzgebung gleichwertiger Schutz zu verstehen. In der Botschaft zum HFG erklärt der Bundesrat ausdrücklich, auf diese Weise solle gewährleistet werden, „dass die Bedingungen für die Weiterverwendung nichtgenetischer gesundheitsbezogener Personendaten im Zielland mit denjenigen dieses Gesetzes gleichwertig sind“, und verweist für die Beurteilung der Gleichwertigkeit auf die „unverbindliche Liste des Eidgenössischen Datenschutz- und Öffentlichkeitsbeauftragten“ von Staaten, welche über eine „gleichwertige Datenschutzgesetzgebung“ verfügen.⁴¹

Dem Wortlaut von Art. 42 HFG und Art. 6 DSG sowie der Entstehungsgeschichte von Art. 42 HFG zufolge ist also geboten, aber auch hinreichend, dass die gesetzlichen oder vertraglichen Garantien den materiellen Standards, die Art. 6 DSG umschreibt „gleichwertig“ sind, damit in der Schweiz gewonnene nichtgenetische Daten im Ausland auch ohne explizite und auf den Einzelfall bezogene Einwilligung bearbeitet werden dürfen.

Die Schweizer Human- und Heilmittelgesetzgebung findet ihre Rechtsgrundlage in Art. 118b BV. Bestimmt wird sie überdies von weiteren Verfassungsvorschriften, die dem Schutz der

⁴⁰ Botschaft HFG, S. 8131.

⁴¹ Botschaft HFG, S. 8131, insbes. Fn. 72.

Versuchspersonen vor Missbräuchen der Forschung dienen, wie namentlich den – allerdings nicht kompetenzbegründenden – Art. 7 bis 11 BV. Indes „berücksichtigen“ auch die schweizerischen Bestimmungen die wirtschaftlichen Interessen des Forschungsstandorts und des Werkplatzes. Dass sie dies in der Praxis tun, wird beispielsweise anhand der Äquivalenzbestimmungen deutlich, welche den Zugang für Schweizer Akteure und Produkte zur internationalen Forschung und ausländischen Märkten soweit wie möglich offenhalten sollen.

Parallelen zwischen der Schweizer und der Europäischen Rechtslage werden nicht zuletzt auch anhand der Relevanz der ICH-Leitlinien in beiden Körperschaften deutlich: in der Schweiz gelten sie kraft Verordnungsrechts direkt, während sie in der EU subsidiär zur Anwendung kommen und bei der Auslegung zu berücksichtigen sind.

Diese parallele Ausrichtung erleichtert allfällige operative Anpassungen der zwei Rechtsordnungen.

4.1.4. Rechtsgrundlage der VO 536 & Interaktion mit anderen EU-Rechtsgebieten

Die VO 536, die deutlich über die vorherige Rahmengesetzgebung in RL 2001/20 hinausgeht, ist zentral auf zwei Vorschriften gegründet: Da die sehr vollständige Regelung der klinischen Prüfungen in der EU über die Festlegung von Arzneimittelstandards hinausgeht, war die Binnenmarktvorschrift des Art. 114 AEUV als Rechtsgrundlage heranzuziehen. Diese Vorschrift erlaubt es dem europäischen Gesetzgeber u.a. Massnahmen „zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten“ zu erlassen, „welche das Funktionieren des Binnenmarktes zum Gegenstand haben“. Art. 168 Abs. 4 Bst. c AEUV erlaubt es der Union zusätzlich ausnahmsweise, im Bereich des Gesundheitsschutzes Gesetzgebung zur „Festlegung hoher Qualitäts- und Sicherheitsstandards für Arzneimittel und Medizinprodukte“ festzulegen.

Demgemäss geniessen nach Art. 3 VO 536 „die Rechte, die Sicherheit, die Würde und das Wohl der Prüfungsteilnehmer [...] Vorrang vor allen sonstigen Interessen“. Zugleich stellt die durch die VO geschaffene einheitliche EU-Infrastruktur einen Beitrag zur Verwirklichung des Binnenmarktes dar, der für wirtschaftliche Zwecke die Binnengrenzen irrelevant werden lassen soll.

VO 536 ist integraler Bestandteil der EU-Rechtsordnung. Dabei ist die VO 536 mit einigen angrenzenden Rechtsgebieten aufs Engste verbunden: zu nennen sind insbesondere das Datenschutzrecht, die Vorschriften über Verwaltungsöffentlichkeit und Transparenz im

Arzneimittelbereich nach Abschluss einer klinischen Prüfung,⁴² die Bestimmungen über das geistige Eigentum, Bestimmungen über die Herstellung, die Einfuhr, das Inverkehrbringen, den Vertrieb und die Verwendung von Arzneimitteln; diese Liste ist bei weitem nicht abschliessend. Eine ausführliche Abhandlung dieser Bereiche würde den Rahmen dieses Gutachtens sprengen und unterbleibt demgemäss. Indes sei auf Folgendes hingewiesen:

- Die VO 536 ersetzt den bisherigen EU-Rechtsrahmen im Bereich der klinischen Studien und tritt an die Stelle der Richtlinie 2001/20/EG.⁴³ Die Verordnung findet sechs Monate nach dem Tag Anwendung („*shall apply*“, „gilt“) (Art. 99 (2) VO 536), an dem die Kommission die volle Funktionsfähigkeit des EU-Portals und der EU-Datenbank bestätigt hat (Art. 96 Abs. 1 i.V.m. Art. 99 Abs. 2 und Art. 82 VO 536/2014); dies wird nunmehr für 2020 erwartet. Obwohl der EU-Gesetzgeber verfügt hat, dass die VO 536 die RL 2001/20 vollständig ablöst, gilt während einer Übergangszeit von bis zu dreieinhalb Jahren ein Sonderregime für „Alt-fälle“, die zur Zeit der Geltung der RL 2001/20 eingereicht wurden (Art. 98 VO): Dies betrifft klinische Prüfungen, für die der Antrag auf Genehmigung vor oder bis sechs Monate nach der Mitteilung der Kommission gemäss den Vorgaben des alten Rechts (d.h. der RL 2001/20) eingereicht wurde.
- Das Wirksamwerden der VO 536 bedingt Änderungen in anderen Rechtsgebieten, da Bestimmungen, die bisher auf die RL 2001/20 Bezug nehmen, neu auf die VO 536 verwiesen werden. Art. 96 (2) VO 536 sieht vor, dass Bezugnahmen auf die Richtlinie 2001/20 neu als Bezugnahmen gemäss der in Anhang VII enthaltenen Übereinstimmungstabelle zu verstehen sind.

Folgendes Beispiel soll dies veranschaulichen: Gemäss Art. 79 (1) Bst. b) i.V.m. Anhang I, Nr. 8 Richtlinie 2001/83 kontrolliert die Kommission, ob das Rechtssystem von Drittländern die Einhaltung der guten klinischen Praxis (GKP) gemäss der Richtlinie 2001/20/EG gewährleistet. Gemäss Art. 96 (2) VO 536 ist dies neu als Verweis auf die Grundsätze der GKP gemäss dieser neuen Verordnung 536 zu verstehen. Die neue Verweiskette ist somit auch für die Genehmigung des Inverkehrbringens von Arzneimitteln im Europäischen Markt (siehe diesbezüglich insbesondere die Verweise in der Richtlinie 2001/83, namentlich in Art. 8 (3) Bst. i) sowie für die Verweise hinsichtlich der Erfassung und Meldung von Pharmakovigilanz-Daten in Art. 107 (1) Unterabs. 3 der Richtlinie 2001/83 massgeblich.

⁴² Verordnung (EG) Nr. 1049/2001 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 30. Mai 2001 über den Zugang der Öffentlichkeit zu Dokumenten des Europäischen Parlaments, des Rates und der Kommission, ABl. 2001 L 145, S. 43-48; siehe auch Rs. T-718/15, PTC Therapeutics International / EMA, para. 73; Rs. C-513/16 P(R), EMA / PTC Therapeutics International, para. 43.

⁴³ Art. 96 (1) VO 536, die Aufhebung erfolgt zu dem in Art. 99 UAbs. 2 VO 536 genannten Tag.

- Im Zusammenhang mit dem in Art. 79 (1) Bst. b) VO 536 enthaltenen Verweis auf Anhang I der Richtlinie 2001/83 ist zu beachten, dass Art. 120 i.V.m. Art. 121 (2) Bst. a) dieser Richtlinie der Kommission die Befugnis einräumt, Änderungen am Anhang vorzunehmen, „um diesen an den Stand der Wissenschaft und der Technik anzupassen“. Auch insoweit sind damit Veränderungen der rechtlichen Standards gemäss Art. 79 (1) Bst. b) VO 536 möglich.⁴⁴
- Die VO 536 räumt der Kommission die Befugnis ein, *Durchführungsrechtsakte* (gemäss Art. 291 AEUV) gemäss den Art. 88 i.V.m. Art. 44 Abs. 2 oder Art. 78 Abs. 7, *delegierte Rechtsakte* (gemäss Art. 290 AEUV) gemäss den Art. 89 i.V.m. Art. 27, Art. 39, Art. 45, Art. 63 Abs. 1, Art. 70 VO 536, sowie Leitlinien gemäss den Art. 37 Abs. 4 Unterabs. 5 sowie Art. 63 Unterabs. 1 und 2 zu erlassen, welche die Bestimmungen der VO 536 weiter konkretisieren.

Diese Befugnis hat die Kommission bislang wie folgt genutzt: Die delegierte Verordnung 2017/1569 zur Ergänzung der VO 536 und zur Festlegung von Grundsätzen und Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis bei Prüfpräparaten erlangte, gestützt auf Art. 63 Abs. 1 VO 536, am 1. April 2018 Geltung (Art. 27 VO 2017/1569).⁴⁵ Gestützt auf Art. 78 Abs. 7 VO 536 hat die Kommission zudem die Durchführungsverordnung 2017/556 über Einzelheiten der Inspektionsverfahren hinsichtlich der guten klinischen Praxis (DVO 556 oder DVO 2017/556) erlassen, die – parallel zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG – auch die darauf basierende Richtlinie 2005/28 (Grundsätze und Leitlinien der GKP) aufhebt (Art. 15 i.V.m. 17 Abs. 2 DVO 2017/556 und Art. 82 Abs. 3 VO 536).⁴⁶ Die Übergangsbestimmung in Art. 16 DVO 2017/556 i.V.m. Art. 98 der VO 536 verlängert die Anwendbarkeit der Kapitel 1 bis 4 der RL 2005/28 in den oben erwähnten Sonderfällen ebenfalls um bis zu dreieinhalb Jahre. Dies betrifft insbesondere die Grundsätze und Leitlinien der guten klinischen Praxis sowie die Bestimmungen zu den Ethikkommissionen, den Sponsoren, der Prüferinformation, der Genehmigung der Herstellung oder Einfuhr von Prüfpräparaten und dem Master File. Keine Übergangsregelung greift für die in den Kapiteln 5 und 6 der RL 2005/28 niedergelegten Grundsätze zu den Inspektoren und Inspektionsverfahren. In

⁴⁴ Gemäss Art. 121 Abs. 2a RL 2001/83 fände eine Änderung gemäss dem in Art. 5a des Beschlusses des Rates vom 28. Juni 1999 zur Festlegung der Modalitäten für die Ausübung der der Kommission übertragenen Durchführungsbefugnisse niedergelegten Verfahren statt, Beschluss 1999/468, Abl. L 184 vom 17.7.1999, S. 23.

⁴⁵ Delegierte Verordnung (EU) 2017/1569 der Kommission vom 23. Mai 2017 zur Ergänzung der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates durch die Festlegung von Grundsätzen und Leitlinien für die Gute Herstellungspraxis bei Prüfpräparaten, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind, und der Einzelheiten von Inspektionen.

⁴⁶ Diese Wirkung tritt sechs Monate nach der Mitteilung der Kommission über die Funktionsfähigkeit des EU-Portals und der EU-Datenbank ein.

- diesen Bereichen gilt die DVO 2017/556 als Konkretisierung des Art. 78 VO 536 bereits ab dem Zeitpunkt der Anwendbarkeit der VO 536. Die unmittelbare Wirkung der neuen DVO 2017/556 in diesem Bereich erklärt sich mit deren Regelungsgegenstand: Sie legt die Einzelheiten der Inspektionsverfahren hinsichtlich der GKP fest. Was die in den Kapiteln 1 bis 4 niedergelegten Grundsätze anbelangt, so werden diese nicht von der DVO 2017/556 geregelt, sondern ergeben sich unmittelbar aus der VO 536 sowie aus weiteren durch die Kommission zu erlassenden delegierten Rechts- und Durchführungsrechtsakten. Subsidiär greifen die ICH-Leitlinien zur guten klinischen Praxis ein (Art. 47 Unterabs. 2 und 3 VO 536).
- Schliesslich kann die Rechtsfortentwicklung in angrenzenden Rechtsgebieten, auf welche die VO 536 verweist – insbesondere im Datenschutzbereich – Einfluss auf Rechte und Pflichten unter der VO 536 mit sich bringen. Für die Einrichtung einer EU-weiten zentralen Datenbank (EU-Datenbank) und der elektronischen Datenbank zur Meldung mutmasslicher unerwarteter schwerwiegender Nebenwirkungen (EMA-Datenbank) sind die EU-Bestimmungen über den Schutz personenbezogener Daten sowie die EU-Transparenzregelungen auch im Bereich der klinischen Studien einschlägig. Ähnlich verhält es sich mit den Regelungen über den Schutz des Geistigen Eigentums, die hinsichtlich der Veröffentlichung von in Datensätzen enthaltenen proprietären Geschäftsinformationen relevant sind. Hinsichtlich des Schutzes natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten verweist die VO 536 zurzeit in ihren Art. 7 Abs. 1 Bst. d), Art. 28 Abs. 1 Bst. d) sowie Abs. 2 und 3, Art. 81 Abs. 10, Art. 93 Abs. 1 sowie Anhang I Bst. r auf die Richtlinie 95/46/EG.⁴⁷ Diese wurde durch die Datenschutz-Grundverordnung 2016/679 (DS-GVO)⁴⁸ aufgehoben.⁴⁹ Verweise auf die aufgehobene Richtlinie gelten neu als Verweise auf die neue Grundverordnung (Art. 94 Abs. 2 VO 2016/679). Zur Vereinheitlichung des Europäischen Datenschutzrechts soll die Kommission gemäss Art. 98 VO 2016/679 zudem Gesetzgebungsvorschläge zur Änderung anderer Rechtsakte der Union vorlegen, wobei auch Änderungen der VO 536 nicht ausgeschlossen werden können. Dadurch mag das Datenschutz-Niveau für klinische Prüfungen weiter angehoben werden; darüber hinaus wird durch die neue DS-GVO auch die Verordnung 45/2001 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung

⁴⁷ Richtlinie 95/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 24. Oktober 1995 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr, ABl. L 281 vom 23.11.1995, S. 31.

⁴⁸ Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG (Datenschutz-Grundverordnung).

⁴⁹ Art. 81 (4) Bst. A und Abs. 10, Art. 93 (2) VO 536 verweisen auf die DSGVO.

personenbezogener Daten durch die Organe und Einrichtungen der Europäischen Union⁵⁰ angepasst (Art. 2 Abs. 3, 2. Satz VO 2016/679).

4.2. Querschnittsfragen

4.2.1. Unterschiedliche Anwendungsbereiche

4.2.1.1. Im Einzelnen zur VO 536/2014

Die VO 536 gilt gemäss Art. 1 für alle in der Union durchgeführten klinischen Prüfungen.⁵¹ Sie ist in all ihren Teilen verbindlich und gilt unmittelbar in jedem Mitgliedstaat, unabhängig davon, ob die Prüfung in mehreren oder in einem einzelnen Mitgliedstaat durchgeführt wird. Hingegen regelt sie in der EU nur klinische Prüfungen mit Arzneimitteln. Sie bezieht sich zudem ausdrücklich ausschliesslich auf „am Menschen“ durchgeführte Untersuchungen, in denen der „Prüfungsteilnehmer“ einer bestimmten Behandlungsstrategie zugewiesen wird (Art. 2 Abs. 2 Ziff. 1 und 2).⁵²

⁵⁰ Verordnung (EG) Nr. 45/2001 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2000 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten durch die Organe und Einrichtungen der Gemeinschaft und zum freien Datenverkehr (ABl. L 8 vom 12.1.2001, S. 1).

⁵¹ Die VO 536 gilt nicht für nichtinterventionelle Studien; Gemäss Art. 2 Abs. 2 Ziff. 4: gilt eine „nicht-interventionelle Studie“ als „eine klinische Studie, die keine klinische Prüfung ist“.

⁵² Art. 2 Abs. 2 Ziff. 2 definiert eine „klinische Prüfung“ als „eine klinische Studie, die mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt: a) Der Prüfungsteilnehmer wird vorab einer bestimmten Behandlungsstrategie zugewiesen, die nicht der normalen klinischen Praxis des betroffenen Mitgliedstaats entspricht; b) die Entscheidung, die Prüfpräparate zu verschreiben, wird zusammen mit der Entscheidung getroffen, den Prüfungsteilnehmer in die klinische Studie aufzunehmen, oder c) an den Prüfungsteilnehmern werden diagnostische oder Überwachungsverfahren angewendet, die über die normale klinische Praxis hinausgehen“; Art. 2 Abs. 2 Ziff. 1 definiert „klinische Studie“ als „jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, a) die klinischen, pharmakologischen oder sonstigen pharmakodynamischen Wirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel zu erforschen oder zu bestätigen, b) jegliche Nebenwirkungen eines oder mehrerer Arzneimittel festzustellen oder c) die Absorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung eines oder mehrerer Arzneimittel zu untersuchen, mit dem Ziel, die Sicherheit und/oder Wirksamkeit dieser Arzneimittel festzustellen“; Art. 2 Abs. 2, Ziff. 6 definiert die „normale klinische Praxis“ als „das Behandlungsregime, dem üblicherweise zur Behandlung, Verhütung oder Diagnose einer Krankheit oder Gesundheitsstörung gefolgt wird“.

Art. 91 VO 536 nennt 7 Richtlinien, die von der VO ausdrücklich unberührt bleiben.⁵³ Auf den Vergleich zwischen diesen EU-Rechtsakten und der schweizerischen Rechtsordnung muss verzichtet werden.

Die VO 536 ist, wie das gesamte EU-Recht, intensiv mit nationalem Recht – genauer: mit den durchaus unterschiedlichen Rechtsordnungen der 28 Mitgliedstaaten – verschränkt. Diese 28 Rechtsordnungen⁵⁴ sind ebenfalls nicht Gegenstand dieser rechtsvergleichenden Analyse.

4.2.1.2. Im Einzelnen zu HFG/KlinV

In der schweizerischen Rechtsordnung finden sich entsprechende Normen einerseits im HFG und andererseits in der KlinV, wobei beide Erlasse einen deutlich bereiteren

⁵³ Richtlinie 97/43/Euratom des Rates vom 30. Juni 1997 über den Gesundheitsschutz von Personen gegen die Gefahren ionisierender Strahlung bei medizinischer Exposition und zur Aufhebung der Richtlinie 84/466/Euratom (ABl. L 180 vom 9.7.1997, S. 22); Richtlinie 96/29/Euratom des Rates vom 13. Mai 1996 zur Festlegung der grundlegenden Sicherheitsnormen für den Schutz der Gesundheit der Arbeitskräfte und der Bevölkerung gegen die Gefahren durch ionisierende Strahlungen (ABl. L 159 vom 29.6.1996, S. 1); Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. März 2001 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates (ABl. L 106 vom 17.4.2001, S. 1); Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen (ABl. L 102 vom 7.4.2004, S. 48). Richtlinie 2002/98/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Januar 2003 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Gewinnung, Testung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von menschlichem Blut und Blutbestandteilen und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG (ABl. L 33 vom 8.2.2003, S. 30); Richtlinie 2010/53/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 7. Juli 2010 über Qualitäts- und Sicherheitsstandards für zur Transplantation bestimmte menschliche Organe (ABl. L 207 vom 6.8.2010, S. 14); Richtlinie 2009/41/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Mai 2009 über die Anwendung genetisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen (ABl. L 125 vom 21.5.2009, S. 75).

⁵⁴ Vgl. etwa Art. 90 VO 536/2014: Besondere Anforderungen an spezielle Gruppen von Arzneimitteln:

„Diese Verordnung lässt die Anwendung nationaler Rechtsvorschriften unberührt, die die Verwendung spezifischer Arten menschlicher oder tierischer Zellen oder den Verkauf, die Lieferung und die Verwendung von Arzneimitteln, die diese Zellen enthalten, aus ihnen bestehen oder aus ihnen gewonnen werden, oder zur Schwangerschaftsunterbrechung eingesetzte Arzneimittel oder Arzneimittel, die Suchtstoffe im Sinne einschlägiger geltender internationaler Übereinkommen wie dem Einheits-Übereinkommen der Vereinten Nationen von 1961 über Suchtstoffe enthalten, untersagen oder beschränken. Die Mitgliedstaaten teilen der Kommission diese nationalen Rechtsvorschriften mit.

Es dürfen keine Prüfungen im Bereich der Gentherapie durchgeführt werden, die zu einer Veränderung der genetischen Keimbahnidentität der Prüfungsteilnehmer führen.“

Anwendungsbereich als die EU-Regelung abdecken. Insbesondere regelt die KlinV neben klinischen Versuchen mit Arzneimitteln auch solche mit Medizinprodukten, Transplantatprodukten, Gentherapie und Versuche mit gentechnisch veränderten Organismen, sowie Therapien mit Strahlenquellen (vgl. Art. 1 KlinV). Zudem schliesst sie Forschungsprojekte an Verstorbenen, Embryonen, Föten, Spontanaborten und Totgeburten in ihren Geltungsbereich mit ein.

Klinische Versuche, die in den Geltungsbereich der KlinV fallen, sind in Art. 3 Bst. I HFG definiert.⁵⁵ Zur Umschreibung dienen dort die folgenden Charaktermerkmale: Versuche mit Personen / prospektiv / interventionell / zur Prüfung der Wirkungen.⁵⁶

Klinische Prüfungen, die in den Geltungsbereich der VO 536 fallen, sind gemäss Art. 2 Abs. 2 Ziff. 2 VO 536 durch ganz ähnliche Merkmale definiert: Klinische Studien an Menschen / prospektiv (impliziert in den Bedingungen unter Bst. a – c) / interventionell / Prüfung von Wirkungen. Zusätzliche Merkmale grenzen diese Definition weiter ein: finalisiert für Sicherheit oder Wirksamkeit (also ohne den Aufbau und die Funktion des menschlichen Körpers) / nur mit Arzneimitteln.

In beiden Erlassen werden die vom Geltungsbereich erfassten Versuche resp. Prüfungen von nichtinterventionellen Versuchen resp. Prüfungen abgegrenzt.

Daher werden die in den Geltungsbereich der VO 536 fallenden klinischen Prüfungen jedenfalls auch vom Geltungsbereich der KlinV erfasst.

Da der Auftrag darauf beschränkt ist, mögliche Folgen der neuen VO 536 auf die Schweizerische Rechtsordnung zu untersuchen, beschränkt sich die Gegenüberstellung auf den von VO 536 erfassten Bereich, mithin einen Teilbereich der durch das Humanforschungsgesetz sowie die KlinV und die HFV geregelten Sachverhalte.

⁵⁵ Die Ausführungen unter 2.1.2 sind, mit einigen Anpassungen, übernommen aus Christoph A. Zenger, Bericht über den Vergleich zwischen dem eidgenössischen Humanforschungsgesetz einschliesslich des Verordnungsrechts sowie der neuen EU-Verordnung vom 16.04.2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln an Menschen und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG, Bern 2014.

⁵⁶ Art. 3 Bst. I HFG: „klinischer Versuch: Forschungsprojekt mit Personen, das diese prospektiv einer gesundheitsbezogenen Intervention zuordnet, um deren Wirkungen auf die Gesundheit oder auf den Aufbau und die Funktion des menschlichen Körpers zu untersuchen“.

4.2.1.3. Abweichungen der EU-Rechtsordnung von der Schweizer Rechtsordnung

Unterschiede zeigen sich bei der Binnendifferenzierung zwischen klinischen Studien sowie klinischen Studien mit minimalen Risiken und Belastungen gemäss KlinV auf der einen und klinischen Prüfungen und minimalinterventionellen klinischen Prüfungen⁵⁷ gemäss VO 536 auf der anderen Seite. Die Definition der minimalinterventionellen Prüfungen im Sinn von Art. 2 Abs. 2 Ziff. 3 VO 536 stimmt weitgehend mit der generellen Definition der klinischen Versuche der Kategorie A gemäss Art. 61 i. V. m. Art. 2 Bst. b KlinV für übrige, d.h. nicht Arzneimittel betreffende klinische Versuche überein. Beide werden jedenfalls als Versuche resp. Prüfungen im Sinn der OECD/WHO-Kategorie A dargestellt. Der hier interessierende Hauptunterschied liegt jedoch darin, dass in der VO 536 das Bestehen minimaler Risiken und Belastungen bereits ein Definitionsmerkmal der minimalinterventionellen Prüfung darstellt; bei der Beurteilung, ob die Risiken und Belastungen minimal sind, wird auf einen Vergleich mit Risiken und Belastungen der „normalen klinischen Praxis“ abgestellt. In der KlinV dagegen kennzeichnet das Erfordernis minimaler Risiken und Belastungen nur eine Unterart der Versuche der Kategorie A (Art. 61 Abs. 1 i. V. m. Art. 2 Bst. b KlinV). Zudem wird die Beurteilung, ob die Risiken und Belastungen minimal sind, durch Beispiele angeleitet und dennoch individualisiert; denn für diese Beurteilung soll die Verletzbarkeit der teilnehmenden Personen und der konkreten Umstände berücksichtigt werden (Art. 2 Bst. a KlinV).

Die KlinV weicht aber für die Kategorisierung von Arzneimitteln von dieser generellen Begriffsbestimmung ab. Art. 19 KlinV zufolge fällt ein Arzneimittel in die Kategorie A, wenn es in der Schweiz zugelassen ist und (a) die Anwendung gemäss der Fachinformation erfolgt, oder (b) die Anwendung von der Fachinformation in Bezug auf die Indikation oder die Dosierung abweicht, aber spezifische, einschränkende Kriterien erfüllt, oder (c) die Anwendung „in einer nach international anerkannten Qualitätskriterien verfassten Leitlinie als Standard ausgewiesen ist“. Diese Voraussetzungen entsprechen weitgehend zwei von drei Voraussetzungen, welche in Art. 2 Abs. 2 Ziff. 3 VO 536 kumulativ zur Bestimmung der

⁵⁷ Gemäss Art. 2 Abs. 2 Ziff. 3 VO 536 ist eine „minimalinterventionelle klinische Prüfung“ eine klinische Prüfung, die alle folgende Bedingungen erfüllt: a) Die Prüfpräparate – ausser Placebos – sind zugelassen; b) dem Prüfplan der klinischen Prüfung zufolge i) werden die Prüfpräparate gemäss den Bedingungen der Zulassung verwendet oder ii) stellt die Verwendung der Prüfpräparate in einem der betroffenen Mitgliedstaaten eine evidenzbasierte Verwendung dar, die durch veröffentlichte wissenschaftliche Erkenntnisse über Sicherheit und Wirksamkeit dieser Prüfpräparate untermauert ist, und c) die zusätzlichen diagnostischen oder Überwachungsverfahren stellen im Vergleich zur normalen klinischen Praxis in dem betroffenen Mitgliedstaat nur ein minimales zusätzliches Risiko bzw. eine minimale zusätzliche Belastung für die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer dar“.

minimalinterventionellen Prüfungen formuliert sind ((a) zugelassenes Prüfpräparat, (b) Verwendung gemäss Zulassungsbedingungen oder durch veröffentlichte wissenschaftliche Erkenntnisse über Sicherheit und Wirksamkeit untermauerte und insofern evidenzbasierte Verwendung in einem der betroffenen Mitgliedstaaten). Als dritte Voraussetzung kommt dort aber hinzu, dass die zusätzlichen diagnostischen oder Überwachungsverfahren im Vergleich zur normalen klinischen Praxis in dem betroffenen Mitgliedstaat nur ein minimales zusätzliches Risiko bzw. eine minimale zusätzliche Belastung für die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer darstellen. Diese dritte Voraussetzung findet keine Entsprechung in der Definition von Arzneimitteln der Kategorie A. Sie ergibt sich aber eigentlich aus den vorangehenden Voraussetzungen, aus der Grundüberlegung, weshalb für diese Kategorie Erleichterungen beim administrativen Aufwand (keine Überprüfung durch Swissmedic) gerechtfertigt sind,⁵⁸ sowie aus Art. 19 Abs. 4 KlinV. Dieser Bestimmung zufolge „kann ein klinischer Versuch mit einem in der Schweiz zugelassenen Arzneimittel in eine andere Kategorie eingeteilt werden, wenn dies mit Bezug auf die Arzneimittelsicherheit oder die Gewährleistung von Sicherheit und Gesundheit der teilnehmenden Personen möglich ... ist“. Ein Versuch kann somit der Kategorie A zugeteilt werden, obwohl die Voraussetzungen für Kategorie B oder C erfüllt sind, sofern die Sicherheits- und Gesundheitsinteressen nur minimal tangiert, mithin die Sicherheits- und Gesundheitsrisiken minimal sind.⁵⁹

4.2.1.4. Bewertung der festgestellten Abweichungen der Schweizer Rechtsordnung von der EU-Rechtsordnung

Die Anwendungsbereiche der KlinV und der VO 536 überschneiden sich insofern, als letztere einen Teilbereich der klinischen Versuche nach HFG/KlinV abdeckt. Die festgestellten Abweichungen der KlinV von der VO 536 hinsichtlich der Differenzierung zwischen klinischen Studien der Kategorien B oder C und klinischen Studien der Kategorie A gemäss Art. 19 KlinV, auf der einen Seite, und klinischen Prüfungen und minimalinterventionellen klinischen Studien gemäss VO 536, auf der anderen Seite, können für Prüfer oder Sponsoren in der Schweiz, die an einer grenzüberschreitenden multizentrischen Studie mitwirken wollen, zusätzlichen Abklärungs- und Abschätzungsaufwand verursachen. Denn für die Beurteilung, ob ein Versuch, auf den die Voraussetzungen gemäss Art. 19 Abs. 2 oder 3 KlinV zutreffen

⁵⁸ Vgl. Erläuternder Bericht Verordnungen HFG, S. 9.

⁵⁹ Siehe auch Art. 12 Bst. b KlinV (Ausnahmen von der Sicherstellungspflicht): „Von der Sicherstellungspflicht ausgenommen sind: (a) ...; (b) klinische Versuche der Kategorie A (Art. 19 Abs. 1, 20 Abs. 1, 49 Abs. 1 und 61 Abs. 1), die mit nur mit minimalen Risiken und Belastungen verbundenen Massnahmen zur Entnahme biologischen Materials oder zur Erhebung gesundheitsbezogener Personendaten einhergehen.“ Die KlinV selber spricht also mit Bezug auf Art. 19 Abs. 1, der Versuche der Kategorie A mit Arzneimitteln umschreibt, von „minimalen Risiken und Belastungen“.

würden, in die Kategorie A eingeteilt werden kann, weil dies „mit Bezug auf die Arzneimittelsicherheit oder die Gewährleistung von Sicherheit und Gesundheit der teilnehmenden Personen möglich ... ist“ (Art. 19 Abs. 4 KlinV), stellen die Schweizer Ethikkommissionen nicht auf Risiken und Belastungen ab, die mit einer „normalen klinischen Praxis“ generell verbunden sind, sondern beurteilen diese frei für den jeweiligen konkreten Versuch.

Unterschiedlich sind auch die Rechtsfolgen, welche die beiden Erlasse mit der Einordnung verbinden:

Gemäss VO 536 muss der Sponsor im Antragsdossier begründen, warum es sich um eine minimalinterventionelle klinische Prüfung handelt. Das Masterfile, welches der Sponsor und der Prüfer führen müssen, muss zu jeder Zeit die wesentlichen Dokumente enthalten, welche die Überprüfung ermöglichen, ob die Voraussetzungen für eine minimalinterventionelle Prüfung erfüllt sind. Liegt eine minimalinterventionelle Prüfung vor, sieht die VO 536 bei Cluster-Prüfungen ein vereinfachtes Verfahren für die Einholung der Einwilligung nach Aufklärung vor. Zudem verlangt sie keine zusätzliche Sicherstellung des Schadenersatzes für Prüfschäden, sofern „alle Schäden, ... durch das bereits vorhandene anwendbare Entschädigungssystem abgedeckt sind“. Die Prüfungen sind jedoch genehmigungspflichtig.

Andere Konsequenzen sieht die KlinV vor: Klinische Versuche mit Arzneimitteln der Kategorie A im Sinn von Art. 19 Abs. 1 in Verbindung mit Abs. 4 KlinV sind zunächst klinische Versuche mit Heilmitteln der Kategorie A. Für sie gelten besondere Vorschriften über die Gesuchsunterlagen. Sie sind zudem unter bestimmten Voraussetzungen von der Haftpflicht befreit, wobei die Beweislast für die Erfüllung dieser Voraussetzungen beim verantwortlichen Prüfer bzw. Sponsor liegt. Weiter sind sie von der Sicherstellungspflicht für die Entschädigung der Versuchsteilnehmer im Schadensfall befreit.

Schliesslich sind sie gemäss Art. 30 KlinV von der Bewilligungspflicht bei Swissmedic nach Artikel 54 Abs. 1 HMG ausgenommen, so dass die Prüfung eingeschränkt ist.

4.2.2. Rolle des internationalen Gesundheitsrechts insbesondere der ICH-Leitlinien im Hinblick auf gute klinische Praxis

4.2.2.1. EU-Rechtsordnung und Schweizer Rechtsordnung im Vergleich

In der EU gelten und sind zuvörderst anwendbar die in VO 536 niedergelegten Grundsätze der guten klinischen Praxis, die in Art. 2 (2) Ziffer 30 VO 536 definiert werden als „Katalog detaillierter ethischer und wissenschaftlicher Qualitätsanforderungen, die bei der Planung, Aus- und Durchführung, Überwachung, Prüfung, Aufzeichnung, Analyse klinischer Prüfungen sowie bei der Berichterstattung darüber eingehalten werden müssen, mit denen

sichergestellt wird, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer geschützt werden und die im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten zuverlässig und belastbar sind“. Art. 47 der VO 536 hält fest:

Einhaltung des Prüfplans und der guten klinischen Praxis

Der Sponsor einer klinischen Prüfung und der Prüfer stellen sicher, dass die klinische Prüfung nach Massgabe des Prüfplans und gemäss den Grundsätzen der guten klinischen Praxis durchgeführt wird.

Unbeschadet anderer Vorschriften des Unionsrechts oder Leitlinien der Kommission berücksichtigen der Sponsor und der Prüfer bei der Ausarbeitung des Prüfplans und bei der Anwendung dieser Verordnung und des Prüfplans ebenfalls in angemessener Weise die Qualitätsstandards und die ICH-Leitlinien zur guten klinischen Praxis.

Die Kommission macht die in Unterabsatz 2 genannten ausführlichen ICH-Leitlinien zur guten klinischen Praxis öffentlich zugänglich.

Daher kann die VO 536 in einzelnen Fällen Grundsätze zur guten klinischen Praxis aufstellen, welche über diejenigen der ICH-GCP hinausgehen. In der Sache werden diese Gesichtspunkte in den folgenden Abschnitten näher untersucht werden. Hier geht es lediglich darum, die unterschiedliche Herangehensweise von Schweizer und EU-Rechtsordnungen zu beleuchten.

Die Erwägungsgründe 43 und 80 der VO 536 verdeutlichen, dass die VO gegenüber dem internationalen Standard der ICH-Leitlinien aufgeschlossen ist und subsidiär auf sie zurückgreift:

Erw. 43: Die Mitglieder der Internationalen Konferenz zur Angleichung der technischen Anforderungen an die Zulassung von Humanarzneimitteln (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, „ICH“) haben sich auf ausführliche Leitlinien für die gute klinische Praxis geeinigt, die mittlerweile einen international anerkannten Standard für den Aufbau und die Durchführung klinischer Prüfungen sowie für die diesbezüglichen Aufzeichnungen und die Berichterstattung darüber darstellen; sie entsprechen Grundsätzen, die ihren Ursprung in der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes haben. Bei der Planung und Durchführung klinischer Prüfungen und bei den diesbezüglichen Aufzeichnungen und der Berichterstattung darüber können sich detaillierte Fragen zu dem geeigneten Qualitätsstandard stellen. In einem solchen Fall sollten die ICH-Leitlinien zur guten klinischen Praxis zur Anwendung der in dieser Verordnung enthaltenen Bestimmungen angemessen berücksichtigt werden, sofern keine anderen spezifischen Leitlinien der Kommission vorliegen und die genannten Leitlinien mit dieser Verordnung vereinbar sind. (Hervorhebungen nur hier.)

Erw. 80: Diese Verordnung entspricht den wichtigsten internationalen Leitfäden zu klinischen Prüfungen, wie der Fassung 2008 der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes, und der guten klinischen Praxis, die in der Deklaration von Helsinki ihren Ursprung hat.

In Erwägungsgrund 4 der DVO 2017/556 wird darüber hinaus der für die Schaffung der ICH-Leitlinie erforderliche Konsens der Akteure hervorgehoben. Dort besitzen die zuständigen Behörden der EU, der USA sowie aus Japan als Gründungsmitglieder einen hervorgehobenen Status.

Indes kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine Regelung der VO 536 (auch wenn sie von den Leitlinien inspiriert ist) von den ICH-Regeln abweicht, beispielsweise strenger ist. Diese Möglichkeit sieht der EU-Gesetzgeber und stellt in Art. 47 eine Kollisionsregel auf. Da die ICH-Regeln (die in der Schweiz derzeit qua Anhang 1 Ziff. 2 KlinV unmittelbar gelten) in der EU als Inspirationsquelle dienen und bei der Ausführung zu berücksichtigen sind, kann regelmässig von einem Gleichklang der beiden Rechtsordnungen hinsichtlich der guten klinischen Praxis bei klinischen Versuchen ausgegangen werden.

Auch wenn die VO 536 normalerweise nicht mit den ICH-Leitlinien im Konflikt steht, und im Gegenteil typischerweise eine Umsetzung darstellt bzw. den internationalen Standard ICH-Leitlinie geprägt hat, gilt zunächst immer die VO: Subsidiär sind sodann von den Akteuren die ICH-Leitlinien „angemessen“ zu berücksichtigen, sofern sie nicht in Konflikt mit der VO stehen (Art. 47 VO).

Beispiele:

- Einwilligung nach Aufklärung: Die VO 536 sieht in ihrem Art. 29 bis 35 für spezifische Personengruppen besondere Anforderungen an das Einholen der Einwilligung vor, die über die Vorgaben der ICH-Leitlinien hinausgehen können.
- Die Deklaration von Helsinki behandelt die Veröffentlichung der Studienergebnisse durch Verfasser, Herausgeber und Verleger als ethische Grundsätze. Obwohl die ICH-Leitlinie auf der Deklaration von Helsinki aufbaut, nimmt diese die Transparenzfrage nach Abschluss der klinischen Prüfung nicht explizit als Grundsatz der GKP auf. Die VO 536 hingegen tut dies gemäss Art. 81 und geht diesbezüglich weiter, indem Informations- und Datenumfang sowie Veröffentlichungszeitraum weiter definiert werden.
- Anforderung an Inhalt des Masterfiles und Aufbewahrungspflicht: Art. 58 der VO 536 sieht eine Aufbewahrungspflicht für das Masterfile von 25 Jahren vor. Der Aufbewahrungspflicht kommt für die spätere Durchführung von rückwirkenden Inspektionen (auch in Drittstaaten durchgeführten) Bedeutung zu. Jedoch gehen die Vorgaben des Art. 57 VO 536 zum Inhalt des Masterfiles gemäss den Leitlinien der EMA⁶⁰ über

⁶⁰ Good Clinical Practice Inspectors Working Group, Guideline on GCP compliance in relation to trial master file (paper and/or electronic) for content, management, archiving, audit and inspection of clinical trials, vom 31. März 2017 (EMA/15975/2016), S. 6 ff.: “Examples of documents that are essential, but not listed in section 8 of ICH GCP E6 include:

diejenigen der ICH-GKP E6 Abschnitt 8 (Essential Documents for the Conduct of a Clinical Trial) hinaus.

In der Schweiz ist die ICH-Leitlinie der Guten Klinischen Praxis kraft Verweisung in Art. 5 KlinV in der KlinV unmittelbar anwendbar.⁶¹ Art. 5 KlinV, der sich auf die Verweisung in Art. 10 Abs. 1 Bst. c HFG stützt, verlangt explizit, dass „die anerkannten internationalen Regeln der Guten Praxis über die Forschung am Menschen eingehalten werden“:

Art. 5 Regeln der Guten Klinischen Praxis

1 Klinische Versuche müssen nach den Regeln der Guten Klinischen Praxis gemäss Anhang 1 Ziffer 2 durchgeführt werden.

2 Ein klinischer Versuch nach dem 4. Kapitel kann nach anderen, im jeweiligen Fachgebiet anerkannten Regeln durchgeführt werden, sofern der Schutz der teilnehmenden Personen sowie die Qualität und Sicherheit der Daten gewährleistet sind.

3 Die nach den Regeln der Guten Klinischen Praxis erforderlichen Massnahmen und Vorkehren müssen auf das Ausmass der Gefährdung der teilnehmenden Personen abgestimmt werden. Je nach Ausmass der Gefährdung kann auch von den Regeln der Guten Klinischen Praxis teilweise abgewichen werden. Eine Abweichung ist im Prüfplan auszuweisen. Der Schutz der teilnehmenden Personen und die Qualität und Sicherheit der Daten müssen in jedem Fall gewährleistet sein.

Anhang 1 Ziff. 2 KlinV bestimmt:

Regeln über die Gute Klinische Praxis

Als Regeln der Guten Klinischen Praxis sind anwendbar:

1. bei klinischen Versuchen mit Arzneimitteln und Transplantatprodukten: die Leitlinie der Guten Klinischen Praxis der Internationalen Harmonisierungskonferenz in der Fassung vom 9. November 2016 (ICH-Leitlinie),⁶²
2. [...]
3. [...]

-
- any forms, checklists and reports etc. generated from following quality system procedures,
 - QP certification of the IMP,
 - assay method validation report for analysis of IMP or metabolite(s) in clinical samples,
 - ATIMP traceability records,
 - Documentation to demonstrate validation of trial-specific builds of computer systems (e.g. e-CRF and IRT)“.

⁶¹ Art. 5 i.V.m. Anhang I Ziffer 2 KlinV; Auch das HFG bzw. die KlinV enthalten gegenüber den ICH-GCP (wie die VO536) spezifische Anforderungen an die Voraussetzungen etwa von Studien mit einwilligungsunfähigen Personen.

⁶² [www.ich.org > Work products > ICH Guidelines > Efficacy Guidelines](http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html)
<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html> (22.6.2017).

Allerdings verlangt Art. 5 Abs. 3 KlinV auch, dass die Massnahmen und Vorkehrungen gemäss der ICH-GCP-Regeln auf das Mass der Gefährdung abgestimmt werden müssen. Dem Erläuternden Bericht des Eidgenössischen Departements des Inneren (EDI) über die Verordnungen zum Humanforschungsgesetz zufolge sei damit gemeint, dass zahlreiche Bestimmungen der ICH-GCP-Richtlinie im Sinn einer Risikoadaptierung der Regelung nicht absolut, sondern graduell zu erfüllen seien. So sei etwa nach Ziff. 5.18.3 der Sponsor dafür verantwortlich, das „angemessene Ausmass und die Art des Monitorings“ festzulegen. Zwar müsse jeder klinische Versuch so durchgeführt werden, dass der Massstab gemäss Art. 5 Abs. 3 KlinV – das dort niedergelegte Mass des Risikos für die beteiligten Personen sowie die Objektivität, Reliabilität und Validität der gewonnenen Daten – eingehalten werde. Aber im Einzelfall könne auf bestimmte Massnahmen ganz verzichtet werden, etwa wenn der Versuch nicht der Zulassung eines neuen Medikaments diene, worauf die ICH-GCP-Richtlinie primär abziele. Solche Unterlassungen seien gegenüber der Ethikkommission auszuweisen und zu begründen.

4.2.2.2. Bewertung der festgestellten Abweichungen der Schweizer Rechtsordnung von der EU-Rechtsordnung

Sowohl die schweizerische Gesetzgebung als auch die VO 536 zielen darauf ab, sicherzustellen, dass die anerkannten Regeln der guten klinischen Praxis eingehalten werden und verweisen – direkt oder subsidiär – auf die ICH-GCP-Leitlinien. Auch wenn die VO 536 eigene Standards aufstellt, die zum Teil strengere Anforderungen als die ICH-GCP-Leitlinie und die Schweizerische Humanforschungsgesetzgebung vorgeben, kann dies kaum zu einem Konflikt im eigentlichen Sinne, sondern nur dazu führen, dass Forschende bei einem internationalen Forschungsprojekt allenfalls zusätzliche Vorgaben einhalten müssen, die über die ICH-GCP-Leitlinien hinausgehen können. Es ist beispielsweise denkbar, dass praktische Vorgaben für die Anwendung der Regeln der Guten klinischen Praxis im EU-Raum und in der Schweiz unterschiedlich formuliert werden, weil die Risiken hinsichtlich der Schutzzwecke der Regeln unterschiedlich eingeschätzt werden. Die Regeln der Guten klinischen Praxis lassen einen risikoadaptierten Ansatz zu, und sowohl die VO 536 als auch die KlinV gehen von einem risikobasierten Ansatz aus.

Allfällige Abweichungen zwischen Grundsätzen der in der Schweiz geltenden ICH-Leitlinien und denjenigen der VO 536 lassen sich lösen, indem Sponsoren und Prüfer in der Schweiz die jeweils strengeren Regeln anwenden. Hierfür sind keine Gesetzes- oder Verordnungsänderung erforderlich; vielmehr reichen Anpassungen der schweizerischen Vorgaben, beispielsweise Ergänzungen und Anpassungen der jeweiligen Praxis, aus.

4.2.3. Prüfplan (Konzeption)

Klinische Prüfungen in der EU bzw. klinische Versuche in der Schweiz unterliegen jeweils hohen Anforderungen, wie in den folgenden Abschnitten im Einzelnen auszuführen sein wird. Ein Abbild dieser Anforderungen zeichnet sich in der Auflistung von im Antragsdossier bzw. im Gesuchsdossier vorzulegenden Angaben (Anhang I VO 536; Anhänge 3 und 5 KlinV). *Eines* (von mehreren) Instrumenten, um die Einhaltung dieser hohen Anforderungen sicher zu stellen, ist in allen ICH-Vertragsparteien – somit auch der Schweiz und der EU – die Erstellung eines Prüfplans.⁶³

In der EU wird der Prüfplan gemäss Art. 2 Abs. 2 Ziffer 22 VO 536 definiert als „ein Dokument, in dem Zielsetzung, Aufbau, Methodik, statistische Überlegungen und Organisation einer klinischen Prüfung beschrieben sind. Der Begriff ‚Prüfplan‘ umfasst auch nachfolgende Änderungen des Prüfplans und Prüfplanänderungen.“ (*„‘Protocol‘ means a document that describes the objectives, design, methodology, statistical considerations and organisation of a clinical trial. The term ‘protocol’ encompasses successive versions of the protocol and protocol modifications“*).

Entsprechend den ICH-Leitlinien geht der Prüfplan über eine „Schnappschuss“-Funktion hinaus und stellt umfassend die Grundlagen (etwa: Daten, Stand der Wissenschaft, bisherige Erfahrungen usf.) der klinischen Prüfung dar. Erst diese Vergewisserung der wissenschaftlichen Fundamente lassen einen mit potentiellen Gefahren für Leib und Leben verbundenen Versuch am Menschen vertretbar erscheinen. Der Prüfplan ist darüber hinaus der Massstab für den späteren Versuch, und damit die Bemessungsgrundlage, um *ex post* zu bewerten, ob der Versuch als Erfolg oder als Misserfolg einzuordnen ist.

Wenngleich der so konzipierte „Prüfplan“ ganz offenkundig die Funktion hat, den Genehmigungsbehörden eine von mehreren Entscheidungsgrundlagen (etwa neben Prüferinformationen) bereit zu stellen, dient die Erstellung des Plans auch und insbesondere der Selbstkontrolle: die (schriftliche) Darstellung der Sinnhaftigkeit, Machbarkeit, der möglichen Schwachstellen und Sollbruchstellen (schriftlich) darzulegen, verlangt jedem Sponsor und Prüfer ab, sich im Wissen um die Relevanz des Prüfplans jeweils erneut mit „seinem“ Projekt auseinanderzusetzen und es sowohl anhand des wissenschaftlichen Ertrags als auch anhand der Risiken für die Teilnehmer zu bewerten.

⁶³ Die weiteren Instrumente werden in den folgenden Querschnittskapiteln 4.2.4 bis 4.2.9 behandelt.

4.2.3.1. Im Einzelnen zur VO 536/2014

Der Prüfplan ist integraler Bestandteil des „ursprünglichen“ Antragsdossiers, das in Art. 25-27 der VO 536 geregelt wird. Wird im Antragsdossier auf Daten verwiesen, die im Rahmen klinischer Prüfungen gewonnen wurden, die ausserhalb der EU durchgeführt wurden, müssen diese gemäss Art. 25 Abs. 5 VO 536

gemäss Grundsätzen durchgeführt worden sein, die denen dieser Verordnung im Hinblick auf Rechte und Sicherheit der Prüfungsteilnehmer sowie Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen klinischer Prüfungen gewonnenen Daten gleichwertig sind. [...]

Andernfalls werden sie bei der Bewertung eines Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung oder einer wesentlichen Änderung in der EU nicht berücksichtigt (Art. 25 Abs. 7).

Eine detaillierte Regelung der notwendigen Bestandteile des Prüfplans findet sich in Anhang I Bst. D VO 536. Da der Prüfplan ein integraler Bestandteil des Antragsdossiers ist, enthält der von VO 536 verlangte Prüfplan nicht nur die (ggf. wegen veränderter Umstände, Erfahrungen und Zwischenergebnisse zu modifizierende) Beschreibung des Ablaufs. Vielmehr spiegelt er in umfassender Weise die Fragen, die den zuständigen Behörden gem. Kapitel II der VO 536 beantwortet werden müssen, damit diese eine hinreichende Entscheidungsgrundlage für stattgebende oder abschlägige Bescheide haben.

Die Beschreibung des Prüfplans in der VO 536 entspricht zwar weitgehend den ICH-Leitlinien, sieht jedoch teilweise weitergehende Anforderungen an den Prüfplan vor. Solche finden sich beispielsweise

- in Artikel 28 (1) Bst. e VO 536, demzufolge der Prüfplan sowohl „die Risikoschwelle als auch das Ausmass der Belastung“ infolge von „Schmerzen, Beschwerden, Angst und allen anderen vorhersehbaren Risiken für die Prüfungsteilnehmer ... eigens definiert (specifically defined) und ständig überprüft“ (und angepasst) wird;
- in Artikel 30 (2) Bst. e VO 536, demzufolge der Prüfplan die Gründe dafür anzugeben hat, weswegen bei nur in einem Mitgliedstaat der EU durchgeführten Gruppenversuchen das Einverständnis der Prüfungsteilnehmer im Wege des vereinfachten Verfahrens eingeholt werden durfte, und anzuführen ist, in welchem Umfang und auf welchem Wege die Prüfungsteilnehmer aufgeklärt werden;
- in Artikel 43, der vorsieht, dass der Prüfplan Vereinfachungen bei der jährlichen Berichterstattung vorsehen kann;
- in Artikel 47, demzufolge bei der Ausarbeitung des Prüfplans die Qualitätsstandards und die ICH-Leitlinien zur guten klinischen Praxis angemessen zu berücksichtigen sind und

- in Artikel 59 Abs. 2 S. 2, demzufolge der Prüfplan die Rechtfertigung für den ausnahmsweisen Einsatz von nicht zugelassenen Hilfspräparaten gem. Art. 59 Abs. 2 S. 1 enthalten muss.
- Sofern es aus wissenschaftlichen Gründen nicht möglich ist, innerhalb eines Jahres die Zusammenfassung der Ergebnisse einer Prüfung zu übermitteln, sind die wissenschaftlichen Gründe hierfür bereits vorab gemäss Artikel 37 (4) UAbs. 3 im Prüfplan zu benennen. Unbeschadet dessen ist indes eine Zwischenanalyse spätestens ein Jahr nach Ablauf einer vorab im Prüfplan festgelegten Frist für eine Zwischenanalyse vorzulegen, sofern die entsprechenden Daten vorliegen.

Andere Regelungen sanktionieren die Einhaltung des im Prüfplan niedergelegten und auf dessen Grundlage genehmigten Versuchsablaufs. Zu nennen ist

- die zentrale Vorschrift des Art. 47 Abs. 1 VO 536, demzufolge „[d]er Sponsor einer klinischen Prüfung und der Prüfer [sicherstellen], dass die klinische Prüfung nach Massgabe des Prüfplans und gemäss den Grundsätzen der guten klinischen Praxis durchgeführt wird.“
- Der folgende Absatz 2 stellt die Verbindung zu den für die Schweiz direkt anwendbaren ICH-Leitlinien dar: “Unbeschadet anderer Vorschriften des Unionsrechts oder Leitlinien der Kommission berücksichtigen der Sponsor und der Prüfer bei der Ausarbeitung des Prüfplans und bei der Anwendung des Prüfplans ebenfalls in angemessener Weise die Qualitätsstandards und die ICH-Leitlinien zur guten klinischen Praxis.”

Der Prüfplan gestaltet die Berichtspflichten des den Versuch durchführenden Prüfers und des Sponsors aus:

- Nach Art. 41 (1) VO 536 zeichnet der Prüfer “alle unerwünschten Ereignisse oder abnormen Laborwerte auf, die im Prüfplan als kritisch für die Sicherheitsbewertung bezeichnet sind, dokumentiert sie und meldet sie an den Sponsor gemäss den Berichtspflichten und innerhalb der im Prüfplan angegebenen Fristen.”
- Nach Art. 52 (1) meldet der solchermassen informierte Sponsor „den betroffenen Mitgliedstaaten einen schwerwiegenden Verstoss gegen diese Verordnung oder gegen den zu dem betreffenden Zeitpunkt geltenden Prüfplan über das EU-Portal unverzüglich, jedoch spätestens innerhalb von sieben Tagen, nachdem er davon Kenntnis erhalten hat.“

4.2.3.2. Im Einzelnen zu HFG/KlinV

In der Schweiz muss der Sponsor gemäss Anhang 3 der KlinV einen Prüfplan mit den Gesuchsunterlagen für die Genehmigung des klinischen Versuchs einreichen. Welche Inhalte darin abgebildet sein müssen, ergibt sich je nach Kategorie ebenfalls aus diesem Anhang.

Um der technischen und wissenschaftlichen Entwicklung Rechnung tragen zu können, kann das EDI diese vergleichsweise einfach anpassen. Welche Bereiche des Prüfplans von den Ethikkommissionen im Einzelnen genauer zu prüfen sind, ergibt sich grundsätzlich aus Art. 25 Bst. d KlinV mit Verweisen zum HFG.

Dabei gelten, wie oben dargestellt, die ICH-Leitlinien („6. CLINICAL TRIAL PROTOCOL AND PROTOCOL AMENDMENT(S), ICH harmonised guideline integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline For Good Clinical Practice, E6(R2) Current Step 4 version dated 9 November 2016“).⁶⁴ Diese regeln im Einzelnen die Anforderungen an klinische Prüfungen, resp. an den Prüfplan einer klinischen Studie.

Aufgrund der in November 2016 geänderten Leitlinien ICH E6(R2) und der KlinV hat der von den Schweizer Ethikkommissionen errichtete Verein *Swiss Ethics* am 30. Mai 2017 eine aktualisierte Version (v3.0) der Prüfplanvorlage für klinische Versuche (*Clinical Study Protocol*) veröffentlicht.⁶⁵ Die Vorlage enthält detaillierte Bestimmungen zu allen Aspekten des Prüfplans, und ihre Verwendung ist für die Sponsoren und Ethikkommissionen gemäss Mitteilung der *Swiss Ethics* auf der Homepage „verbindlich“. Dazu sei angemerkt, dass Swissethics nicht über die Kompetenz verfügt, dies vorzuschreiben; die Vorlage ist vielmehr als Empfehlung zu verstehen und dient den Gesuchstellern als praktische Hilfe.

4.2.3.3. Abweichungen der EU-Rechtsordnung von der Schweizer Rechtsordnung (und damit auch von den ICH-Richtlinien)

Zusätzlich zu den Anforderungen in HFG und KlinV sieht die VO 536 folgendes vor:

- Art. 28(1) VO 536: Risikoschwelle und Ausmass der Belastung sind im Prüfplan eigens zu definieren, in HMG und KlinV aber nicht. Indes liegt Art. 25 Bst. d Ziff. 2 KlinV ein ähnlicher Schutzgedanke zugrunde.
- Art. 30 (2) Bst. e VO 536: Gründe für vereinfachtes Verfahren bei Cluster-Prüfungen, HMG und KlinV kennen keine vergleichbaren Clusterprüfungen.
- Art. 47 VO 536: Berücksichtigung der ICH-Leitlinien, aber zusätzliche Anforderungen. In Art. 5 und Anhang I KlinV dagegen *tel quel* Verweisung auf die ICH-Leitlinie.
- Art. 59 VO 536: Rechtfertigung von nicht zugelassenen Hilfspräparaten im Prüfplan, wobei Anhang 3 Ziff. 1.9 verlangt, dass bei klinischen Versuchen, in denen nicht Originalpräparate angewendet werden, die Einhaltung der Guten Herstellungspraxis und der korrekten Kennzeichnung der Heilmittel nachgewiesen wird.

⁶⁴ Abrufbar unter: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4.pdf (4.7.2017).

⁶⁵ Abrufbar unter: <http://www.swissethics.ch/templates.html> (13.6.2017).

- Insbesondere Anforderungen in Anhang I Buchstabe D, Ziff. 14 ff. der VO 536:
 Ziffer 16, die ein leicht zugängliches und durchsuchbares Format des Prüfplans anstatt eingescannte Bilder verlangt;
 Ziffer 17 d): verlangt wissenschaftlich fundierte Gründe für den klinisch relevanten Nutzen der Teilnahme von Prüfungsteilnehmern an einer klinischen Prüfung in einer Notfallsituation; Art. 25 Bst. d Ziff. 4 i.V.m. Art. 11 Abs. 2 und Kapitel 3 HFG;
 Ziffer 17 x) verlangt eine Rechtfertigung der Teilnahme von nicht einwilligungsfähigen Personen oder sonstigen besonderen Personengruppen; Art. 25 Bst. d Ziff. 4 i.V.m. Art. 11 Abs. 2 Kapitel 3 HFG;
 Ziffer 17 y) verlangt eine Begründung für die Geschlechts- und Altersverteilung;
 Ziffer 17 z) verlangt eine ausführliche Beschreibung des Rekrutierungsverfahrens und des Verfahrens für die Einholung der Einwilligung nach Aufklärung Art. 25 Bst. d Ziff. 6 (sowie Art. 25 Bst. e, wobei nicht explizit im Prüfplan), wogegen gemäss Anhang 3 Ziff. 1.4 Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung sowie Unterlagen betreffend die Rekrutierung, namentlich Anzeige oder Inseratetexte einzureichen sind;
 Ziffer 17 ak) – am) weitergehende Vorschriften zum Schutz personenbezogener Daten.

4.2.3.4. Bewertung der festgestellten Abweichungen der Schweizer Rechtsordnung von der EU-Rechtsordnung

Die VO 536 listet zum Teil detaillierter auf, welche Angaben in den Prüfplan aufzunehmen sind, als dies die schweizerische Gesetzgebung verlangt: So stellt bspw. die VO Anforderungen an das durchsuchbare Format des Prüfplans (Ziff. 16). Falls Patienten bei der Erarbeitung der Studie mitgeholfen haben, muss dies zwingend umschrieben werden (Ziff. 17 e). Im Prüfplan muss zudem die Geschlechts- und Altersverteilung angegeben werden; falls eine Person auf Grund der Teilnahme an einer Studie nach deren Beendigung zusätzliche Betreuung benötigt, ist auch diese zu umschreiben (Ziff. 17ae). Zusätzlich verlangt die VO, dass bei Verstössen gegen die Datensicherheit Massnahmen vorzusehen sind (Ziff. 17 am), wogegen die schweizerische Rechtsordnung zwar Massnahmen für deren Sicherheit verlangt (Art. 18 KlinV), aber abgesehen von strafrechtlichen Sanktionen keine Konsequenzen bei Verstössen vorsieht. Auch bezüglich der spezifischen Risiken und Belastungen enthält die VO konkretere Anforderungen, indem sie voraussetzt, dass Schmerzen, Beschwerden usw. eigens definiert werden (Art. 28 VO 536). Allerdings sieht auch die schweizerische Rechtsordnung vor, dass Risiken und Belastungen angegeben werden, was in der Praxis zu ähnlichen Angaben führen kann. Hingegen kennt die schweizerische Rechtsordnung keine Vereinfachung bei der jährlichen Berichterstattung (vgl. Art. 43 VO 536). Des Weiteren verlangt nur die VO, dass, falls innerhalb eines Jahres die Zusammenfassung der Ergebnisse einer Prüfung nicht übermittelt

werden könnte, bereits im Prüfplan die Gründe dafür dargelegt werden müssten (Art. 37 VO 536). Schliesslich verlangt die VO, dass im Prüfplan eine Rechtfertigung abzugeben ist, falls nicht zugelassene Hilfspräparate verwendet werden sollten (Art. 59 VO 536). Auch eine solche Regelung kennt die schweizerische Rechtsordnung nicht, wobei sich die entsprechende Information typischerweise aus der Angabe der Risiken und Belastungen (Art. 25 Bst. d Ziff. 2 KlinV) ergeben sollte.

Eine Erleichterung für die Prüfer resp. Sponsoren und einen gewissen Schutzverlust bringt die Regelung des vereinfachten Verfahrens für sogenannte Cluster-Prüfungen in Art. 30 VO 536 mit sich. Die Humanforschungsgesetzgebung kennt diese Vereinfachung nicht; wenn die OV-HFG von einem vereinfachten Verfahren spricht, meint sie damit reduzierte Anforderungen an die Zusammensetzung des Kommissionsgremiums, welches ein Gesuch beurteilt (Art. 6 OV-HFG; neben der Möglichkeit von Präsidialentscheiden gemäss Art. 7 OV-HFG); minimale Risiken bilden nur ein Kriterium für die Befreiung von der Sicherstellungspflicht (Art. 12 Abs. 1 Bst. b KlinV; siehe dazu aber auch die Vereinfachungen für Versuche der Kategorie A bezüglich des Prüfplans (Anhang 3) sowie Art. 30 KlinV [Ausnahme von der Bewilligungspflicht beim Institut (Swissmedic)], Art. 39 Abs. 3 KlinV [Befreiung von der Dokumentationspflicht für unerwünschte Ereignisse]).

Die dargelegten Unterschiede stellen keine echten Konflikte dar, da die unterschiedlichen Regelungen keine Angaben verlangen, die sich gegenseitig ausschliessen, wie sich nicht zuletzt aus den positiven Formulierungen der Anforderungen ergeben. Dementsprechend müssten Schweizer Forscher, die an europäischen Standorten Forschung betreiben möchten, das Protokoll mit den entsprechenden zusätzlichen Angaben ergänzen oder darauf im Bewusstsein verzichten, dass die Studienergebnisse für eine Arzneimittel-Zulassung oder für die Verwendung in einem späteren Antragsdossier für eine klinische Studie im europäischen Raum nicht anerkannt werden könnten. Umgekehrt müsste auch ein europäischer Prüfplan an die schweizerische Gesetzgebung angepasst werden, falls an diesem Standort Untersuchungen durchgeführt werden sollten.⁶⁶ Davon abgesehen besteht aber kein zwingender direkter Anpassungsbedarf auf Gesetzes- oder Verordnungsstufe. Etwas anderes gilt nur dann, wenn die EU zu dem Ergebnis käme, dass aufgrund der Summe dieser Unterschiede der Schutz der Probanden so deutlich von den Grundsätzen der VO 536 abweichen, dass die Äquivalenz verneint werden müsste.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass hinsichtlich der personellen Anforderungen an die am klinischen Versuch beteiligten Prüfpersonen kein Bedarf für eine Anpassung der Rechtsgrundlagen besteht: Dem Hauptprüfer wird in der VO 536 ein grosser Stellenwert

⁶⁶ Vgl. bspw. Art. 25 Bst. d Ziff. 7 KlinV.

eingräumt, insbesondere auf Grund der Tatsache, dass dessen Wechsel als wesentliche Änderung gilt und entsprechende Folgen nach sich zieht. Vergleichbar gilt nach schweizerischen Recht die Änderung unter anderem der koordinierenden Prüfperson oder der an einem Durchführungsort verantwortlichen Prüfperson als wesentliche Änderung (Art. 29 Abs. 3 Bst. d KlinV) mit den entsprechenden Folgen (Pflicht zur Bewilligung durch Ethikkommission, Art. 29 Abs. 1 KlinV).

4.2.4. Schutz der Prüfungsteilnehmer und Einwilligung nach Aufklärung

4.2.4.1. Im Einzelnen zur VO 536/2014

In der EU finden sich die allgemeinen Bestimmungen zum Schutz der Prüfungsteilnehmer in den Artikeln 28 und 29 der VO 536.

Art. 28 VO 536 listet die Voraussetzungen auf, die erfüllt sein müssen, damit eine klinische Prüfung durchgeführt werden darf:

- Gemäss Absatz 1 Bst. a muss der erwartete Nutzen für die Prüfungsteilnehmer oder für die öffentliche Gesundheit die vorhersehbaren Risiken und Nachteile rechtfertigen; die Einhaltung dieser Bedingung muss ständig überwacht werden. Die Teilnehmer (oder ggf. ihre gesetzlichen Vertreter) wurden aufgeklärt (Abs. 1 Bst. b) und haben ihre Einwilligung *nach* Aufklärung gemäss Art. 29 VO 536 erteilt (Abs. 1 Bst. c). Die klinische Prüfung wahrt die Rechte der Teilnehmer auf geistige und körperliche Unversehrtheit, sowie auf Achtung ihrer Privatsphäre und des Schutzes ihrer Daten (Abs. 1 Bst. d); sie muss darüber hinaus so geplant sein, dass sie mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und anderen vorhersehbaren Risiken für die Prüfungsteilnehmer verbunden ist, und sowohl die Risikoschwelle als auch das Ausmass der Belastung im Prüfplan eigens definiert (*specifically defined*) und ständig überprüft werden (Abs. 1 Bst. e). Für die medizinische Versorgung der Prüfungsteilnehmer steht ein verantwortlicher Arzt mit geeigneter Qualifikation bereit (Abs. 1 Bst. f). Teilnehmer (oder ggf. ihre gesetzlichen Vertreter) haben die Kontaktdaten einer Stelle erhalten, die ihnen gegebenenfalls weitere Informationen erteilt (Abs. 1 Bst. g); sie werden keiner unzulässigen Beeinflussung, etwa finanzieller Art, ausgesetzt,⁶⁷ um sie zur Teilnahme an der Prüfung zu bewegen (Abs. 1 Bst. h).
- Gemäss Abs. 2 kann der Sponsor den Teilnehmer oder seinen gesetzlichen Vertreter um die (wiederum jederzeit widerrufliche) Einwilligung ersuchen, dass seine Daten

⁶⁷ Da bei besonders schutzbedürftigen Probandengruppen (etwa nicht einwilligungsfähige Personen und ihren Vertretern) ausdrückliche finanzielle Anreize ausgeschlossen werden, die über eine Entschädigung für prüfungsbedingte Ausgaben und Einkommensausfälle hinausgehen, ist hier *contrario* davon auszugehen, dass eine übliche „Aufwandsentschädigung“ zulässig ist.

ausserhalb des Prüfplans der klinischen Prüfung, jedoch ausschliesslich zu wissenschaftlichen Zwecken, verwendet werden können. Die Forschung, für welche die Daten verwendet werden, wird dabei gemäss geltendem Datenschutzrecht durchgeführt.

- Gemäss Abs. 3 hat jeder Teilnehmer das Recht, die Teilnahme an der klinischen Prüfung *jederzeit* durch Widerruf der Einwilligung zu beenden. Der Widerruf wirkt *ex nunc*, und hat insbesondere keine Auswirkungen auf die Verwendung der vor dem Widerruf erhobenen Daten.

Art. 29 VO 536 regelt detailliert die „Einwilligung nach Aufklärung“:

- Art. 29 Abs. 1 VO 536 verlangt in der Regel die schriftliche, datierte und unterzeichnete Einwilligung des Prüfungsteilnehmers oder ggf. eines gesetzlichen Vertreters nach mündlicher⁶⁸ und schriftlicher⁶⁹ Aufklärung;⁷⁰ diese ist zu dokumentieren. Dem Prüfungsteilnehmer ist eine angemessene Frist zu gewähren, damit er vor seiner Entscheidung hinreichend abwägen kann („*consider*“, „nachdenken“). Dem Prüfungsteilnehmer (oder ggf. seinen gesetzlichen Vertretern) ist eine Ausfertigung der Einwilligung zu übergeben: der Prüfungsteilnehmer soll auch nachträglich erneut überprüfen können, worauf er oder sie sich eingelassen hat, um ggf. vom jederzeitigen Widerrufsrecht gemäss Art. 28 (3) VO 536 Gebrauch zu machen; nutzt er dieses Recht, erwachsen dem Prüfungsteilnehmer keinerlei nachteiligen finanziellen Folgen.
- Art. 29 Abs. 2 VO 536 listet die Anforderungen auf, denen eine Aufklärung genügen muss, damit eine Einwilligung „nach Aufklärung“ vorliegt: die Informationen müssen den Teilnehmer oder seinen gesetzlichen Vertreter „umfassend, knapp, klar, zweckdienlich und [in] für Laien verständlich[er]“ Sprache so informieren, dass er in die Lage versetzt wird, das Wesen, die Ziele, der Nutzen, die Folgen, die Risiken und die möglichen Nachteile der klinischen Prüfung zu erkennen, sowie zu verstehen, welche Rechte und Garantien dem Prüfungsteilnehmer zu seinem Schutz zustehen, insbesondere das Recht der jederzeitigen (sanktions- und folgenlosen) Beendigung. Die Aufklärung muss die Bedingungen nennen, unter denen die klinische Prüfung durchgeführt wird; dies schliesst die erwartete Dauer der Teilnahme an der klinischen Prüfung ein. Darüber hinaus ist über alternative Behandlungsmöglichkeiten aufzuklären, sowie über etwaige Nachsorgemassnahmen im Falle des ausserplanmässigen Abbruchs der Teilnahme an der klinischen Prüfung.

⁶⁸ Art. 29 (2) Bst. c VO 536.

⁶⁹ Art. 29 (3) VO 536.

⁷⁰ Ist der Prüfungsteilnehmer nicht in der Lage, seine Einwilligung nach Aufklärung schriftlich zu erteilen, kann die Einwilligung in geeigneter alternativer Weise in Anwesenheit mindestens eines unparteiischen Zeugen erteilt und aufgezeichnet werden. In diesem Fall unterzeichnet und datiert der Zeuge das Dokument zur Einwilligung nach Aufklärung.

- Eine wirksame Aufklärung liegt nur dann vor, wenn die unter Art. 29 Abs. 2 Bst. a VO 536 beschriebene Informationen oder Einwilligung vor dem Beginn der klinischen Prüfung vorgenommen wurde. Die Aufklärung muss von einem qualifizierten Mitglied des Prüfungsteams vorgenommen werden (Art. 29 Abs. 2 Bst. c VO 536); dabei ist insbesondere über die Möglichkeit der Entschädigung im Schadensfall zu informieren. Darüber hinaus sind Informationen zu erteilen, die bei späteren Problemen zur Rechtsverfolgung wichtig sind, etwa die EU-Prüfungsnummer sowie Informationen über die elektronische Verfügbarkeit der Ergebnisse der klinischen Prüfung (Art. 29 Abs. 2 Bst. d und e VO 536).
- Den besonderen Informationsbedürfnissen bestimmter Prüfungsteilnehmer oder Prüfungsteilnehmergruppen ist besondere Aufmerksamkeit zu widmen (Art. 29 Abs. 4 VO 536), wobei stets zu überprüfen ist („verified“, „sichergestellt“), dass der Prüfungsteilnehmer die Informationen verstanden hat (Art. 29 Abs. 5 VO 536). Die Prüfungsteilnehmer werden auch darüber informiert, dass die Ergebnisse der klinischen Prüfung und eine für Laien verständliche Zusammenfassung in der EU-Datenbank bereitgestellt werden (Art. 29 Abs. 6 VO 536). Nationales Recht, welches nicht einwilligungsfähigen Personen und Minderjährigen zusätzlichen Schutz bietet, bleibt durch die VO 536 unberührt (Art. 29 Abs. 7 und 8 VO 536).

Zum Schutz der Teilnehmer sieht Art. 9 VO 536⁷¹ vor, dass die den Antrag validierenden und bewertenden Personen keinen Interessenkonflikten ausgesetzt sind, funktional unabhängig sind, und Entscheidungen stets von einer angemessenen Anzahl von Personen (unter Einschluss eines Laien) vorgenommen werden, damit (wenn nicht in jeder einzelnen Person, so doch jedenfalls) im Gremium die erforderlichen Qualifikationen und Erfahrungen vorhanden sind.

Bei minimalinterventionellen Prüfungen mit bereits zugelassenen Prüfpräparaten mit Gruppen von Prüfungsteilnehmern („Cluster-Prüfungen“), die ausschliesslich in einem Mitgliedstaat der EU durchgeführt werden, kann gem. Art. 30 VO 536 ein vereinfachtes Verfahren für die Einwilligung nach Aufklärung durchgeführt werden, sofern die Voraussetzungen des Art. 30 Abs. 3 VO 536 vorliegen und dies nicht dem nationalen Recht widerspricht.

Zum Schutz nicht einwilligungsfähiger Prüfungsteilnehmer auferlegt Art. 31 VO 536 Prüfern und Sponsoren über die in Art. 28 Abs. 1 und 29 Abs. 2 bis 6 VO 536 angesprochene Beteiligung der gesetzlichen Vertreter hinaus (siehe aber auch Art. 31 Abs. 1 Bst. a VO 536) besondere Pflichten. Sonderregelungen finden sich auch in Art. 10 VO 536.

⁷¹ Siehe auch Erwägungsgrund 18.

- Der nicht einwilligungsfähige Prüfungsteilnehmer erhält die für eine Einwilligung an sich erforderlichen Informationen in einer Form, die seiner Fähigkeit, diese zu begreifen, angemessen ist (Art. 31 Abs. 1 Bst. b VO 536);
- die ausdrückliche Weigerung oder der Widerruf eines nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmers, der indes befähigt ist, sich eine Meinung zu bilden und ihm zur Verfügung gestellten Informationen zu beurteilen, ist vom Prüfer zu beachten (Art. 31 Abs. 1 Bst. c VO 536);
- nicht einwilligungsfähige Prüfungsteilnehmer (und, *nota bene*, ihre Vertreter) erhalten keine finanziellen oder anderweitigen Anreize, die über eine Entschädigung für prüfungsbedingte Ausgaben und Einkommensausfälle hinausgehen (Art. 31 Abs. 1 Bst. d VO 536);
- die klinische Prüfung muss im Hinblick auf nicht einwilligungsfähige Prüfungsteilnehmer unerlässlich sein; Daten von vergleichbarer Aussagekraft können nicht anderweitig, etwa durch klinische Prüfungen an einwilligungsfähigen Personen, gewonnen werden (Art. 31 Abs. 1 Bst. e VO 536);
- die klinische Prüfung steht im direkten Zusammenhang mit einem klinischen Zustand, unter dem der Prüfungsteilnehmer leidet (Art. 31 Abs. 1 Bst. f VO 536). Zudem muss es wissenschaftliche Gründe dafür geben, einen *direkten* Nutzen für den nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmer anzunehmen, der Risiken und Belastungen überwiegt. Ist dies nicht der Fall, kann der nicht einwilligungsfähige Proband nur unter einer vierfachen Voraussetzung an einer klinischen Prüfung teilnehmen:
 - (1) Es ist zumindest ein indirekter Nutzen für den nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmer erkennbar, indem hinsichtlich der von ihm "repräsentierten Bevölkerungsgruppe" Erkenntnisse („Nutzen“) gewonnen werden, sofern
 - (2) die klinische Prüfung im direkten Zusammenhang mit einem lebensbedrohlichen oder zu Invalidität führenden klinischen Zustand steht, unter
 - (3) dem der Prüfungsteilnehmer leidet, und
 - (4) sofern die Prüfung den betroffenen, nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmer im Vergleich zur Standardbehandlung seiner Krankheit nur einem minimalen (zusätzlichen) Risiko und einer minimalen Belastung aussetzt (Art. 31 Abs. 1 Bst. g VO 536).
- Gewisse strengere nationale Regelungen bleiben gemäss Art. 31 Abs. 2 VO 536 unberührt.
- Gemäss Art. 31 Abs. 3 VO 536 wird der Teilnehmer so weit als möglich in den Einwilligungsprozess einbezogen.

- Art. 10 Abs. 2 VO 536 sieht hinsichtlich nicht einwilligungsfähiger Prüfungs-teilnehmern zusätzlich vor, dass bei der Bewertung des Antrags auf Genehmigung Fachwissen zu der spezifischen Erkrankung oder der betreffenden Patientengruppe herangezogen oder Beratung im Hinblick auf die klinischen, ethischen und psychosozialen Probleme speziell im Zusammenhang mit der spezifischen Erkrankung und der betreffenden Patientengruppe eingeholt wird.

Für klinische Prüfungen mit Minderjährigen sieht Art. 32 VO 536 zusätzlich zu den Voraussetzungen in Art. 28 und 29 VO 536 vor, dass neben der bereits dort vorgesehenen Einwilligung nach Aufklärung durch den gesetzlichen Vertreter (Art. 32 Abs. 1 Bst. a VO 536):

- die Aufklärung der Minderjährigen durch Fachleute und in altersgerechter Weise zu erfolgen hat (Art. 32 Abs. 1 Bst. b VO 536) und der ausdrückliche Wunsch eines Minderjährigen, die Teilnahme zu verweigern oder zu beenden, vom Prüfer respektiert wird, sofern der Minderjährige in der Lage ist, sich eine eigene Meinung zu bilden und die Informationen nach Art. 29 Abs. 2 VO 536 zu beurteilen (Art. 32 Abs. 1 Bst. c VO 536).

Teilnehmer oder gesetzliche Vertreter erhalten keine finanziellen oder anderweitigen Anreize, die über die Erstattung von prüfungsbedingten Ausgaben und Einkommensausfälle hinausgehen (Art. 32 Abs. 1 Bst. d VO 536). Ziel der Prüfung ist die Erforschung von Behandlungen für einen klinischen Zustand, welcher nur Minderjährige betrifft; alternativ reicht aus, dass die Prüfung für die Bestätigung von anderweitig gewonnenen Daten im Hinblick auf Minderjährige unerlässlich ist (Art. 32 Abs. 1 Bst. e VO 536). Die Prüfung muss in unmittelbarem Zusammenhang mit dem klinischen Zustand stehen, unter dem der Prüfungsteilnehmer leidet, oder nur mit Minderjährigen durchgeführt werden können (Art. 32 Abs.1 Bst. f VO 536). Weiterhin muss für den Teilnehmer aus wissenschaftlichen Gründen ein direkter Nutzen erwartet werden können, der die Risiken und Belastungen überwiegt (Art. 32 Abs. 1 Bst. g(i) VO 536); sofern alternativ „nur“ ein Nutzen für die Bevölkerungsgruppe zu erwarten steht, zu der der minderjährige Teilnehmer gehört, ist zu gewährleisten, dass der betroffene Minderjährige im Vergleich zur Standardbehandlung seiner Krankheit durch die klinische Prüfung nur einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung ausgesetzt wird (Art. 32 Abs. 1 Bst. g(ii) VO 536).

- Nach Art. 32 Abs. 2 VO 536 wird der Minderjährige seinem Alter und seiner Reife entsprechend in den Prozess der Einwilligung nach Aufklärung einbezogen.
- Erreicht der Minderjährige während der Prüfung die Volljährigkeit, muss nach Art. 32 Abs. 3 VO 536 *ex nunc* seine „Einwilligung nach Aufklärung“ eingeholt werden, bevor er weiter an der klinischen Prüfung mitwirken kann.

- Art. 10 Abs. 1 VO 536 sieht zusätzlich vor, dass bei der Bewertung des Antrags auf Genehmigung klinischer Prüfungen mit Minderjährigen pädiatrisches Fachwissen herangezogen oder Beratung im Hinblick auf die klinischen, ethischen und psychosozialen Probleme im pädiatrischen Bereich eingeholt wird.

Klinische Prüfungen mit schwangeren oder stillenden Frauen sind, zusätzlich zu den Voraussetzungen in Art. 28 und 29 gemäss Art. 33 VO 536 nur zulässig, sofern

- die Prüfung das Potential („*has the potential*“) eines direkten Nutzens für die schwangere oder stillende Frau oder ihren geborenen oder ungeborenen Nachwuchs hat, der die Risiken und Belastungen einer Prüfungsteilnahme überwiegt (Art. 33 Bst. a VO 536). Ist ein solcher potentieller direkter Nutzen nicht ersichtlich, darf eine klinische Prüfung nur durchgeführt werden, sofern i) eine klinische Prüfung mit Frauen, die nicht schwanger sind oder nicht stillen, keine vergleichbaren Ergebnisse versprechen würde; ii) die klinische Prüfung dazu beiträgt, Ergebnisse zu gewinnen, die für schwangere oder stillende Frauen oder für Frauen im Zusammenhang mit der Fortpflanzung oder für andere Embryonen, Föten oder Kinder von Nutzen sein können, und iii) sie für die betroffene Frau und ihren Nachwuchs nur ein minimales Risiko birgt und nur eine minimale Belastung darstellt. Bei Forschungsvorhaben mit stillenden Frauen ist in besonderem Masse dafür Sorge zu tragen, dass eine Beeinträchtigung der Gesundheit des Kindes ausgeschlossen ist (Art. 33 Bst. c VO 536). Finanzielle oder anderweitige Anreize, die über eine Entschädigung für Ausgaben und Einkommensausfälle hinausgehen sind unzulässig (Art. 33 Bst. d VO 536).
- Art. 10 Abs. 3 VO 536 sieht zusätzlich vor, dass bei der Bewertung des Antrags auf Genehmigung klinischer Prüfungen mit schwangeren oder stillenden Frauen das Fachwissen zum betreffenden gesundheitlichen Problem und zu der durch die betreffende Prüfungsteilnehmerin repräsentierten Bevölkerungsgruppe besonders berücksichtigt wird.

Art. 34 VO 536 sichert den Bestand (nicht den Neuerlass!) von weitergehenden mitgliedstaatlichen Schutzvorschriften zugunsten von Pflichtwehrdienstleistende, Personen im Freiheitsentzug, Personen, die aufgrund einer gerichtlichen Entscheidung nicht an einer klinischen Prüfung teilnehmen dürfen, oder die in einem Pflegeheim untergebracht sind.

Art. 35 VO 536 erlaubt unter strengen Voraussetzungen in Notfällen ausnahmsweise ohne vorherige Einwilligung klinische Prüfungen durchführen zu dürfen. Eine solche Massnahme setzt zunächst voraus, dass die Entscheidung getroffen wurde, den Prüfungsteilnehmer in die klinische Prüfung einzubeziehen, und diese Entscheidung zu dem Zeitpunkt der ersten Behandlung am Prüfungsteilnehmer gemäss dem Prüfbericht für diese klinische Prüfung getroffen wurde. Sodann müssen alle folgenden Voraussetzungen kumulativ erfüllt sind:

- Demnach darf die Prüfung nur in Notfällen ohne vorherige Aufklärung vorgenommen werden, wenn dies aufgrund der Dringlichkeit der Situation, die sich aus einem plötzlichen lebensbedrohlichen oder einem anderen plötzlichen schwerwiegenden Gesundheitszustand ergibt, und der Prüfungsteilnehmer nicht im Voraus eine Einwilligung nach Aufklärung erteilen und Informationen über die klinische Prüfung erhalten konnte (Art. 35 Abs. 1 Bst. a VO 536). Weiter müssen wissenschaftliche Gründe für die Erwartung bestehen, dass die Teilnahme des Prüfungsteilnehmers an der klinischen Prüfung einen direkten klinisch relevanten Nutzen für den Prüfungsteilnehmer zur Folge haben könnte: eine nachweisbare gesundheitsbezogene Verbesserung, die das Leiden des Prüfungsteilnehmers lindert und/oder seine Gesundheit verbessert oder mit dem die Diagnose seiner Krankheit ermöglicht wird (Art. 35 Abs. 1 Bst. b VO 536) und keine Möglichkeit bestand, die „Einwilligung nach Aufklärung“ des gesetzlichen Vertreters einzuholen (Art. 35 Abs. 1 Bst. c VO 536). Der Teilnehmer darf zuvor keine Einwände gegen die Teilnahme geäußert haben (Art. 35 Abs. 1 Bst. d VO 536); weiter muss die klinische Prüfung in direktem Zusammenhang mit dem klinischen Zustand des Teilnehmers stehen, der die Einholung der Einwilligung unmöglich machte, und aufgrund ihrer Art ausschliesslich in Notsituationen durchgeführt werden können (Art. 35 Abs. 1 Bst. e VO 536). Im Vergleich zur Standardbehandlung darf die Prüfung nur mit einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung verbunden sein (Art. 35 Abs. 1 Bst. e VO 536).
- Nach der ersten notfallmässigen Intervention ist für die weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung gemäss Art. 35 Abs. 2 VO 536 weitgehend das normale Verfahren nach Art. 29 Abs. 2 VO 536 einzuhalten. Für nicht einwilligungsfähige Personen und Minderjährige wird die Einwilligung unverzüglich beim gesetzlichen Vertreter eingeholt, und die Informationen werden dem Teilnehmer und seinem gesetzlichen Vertreter „so bald wie möglich“ übergeben (Art. 35 Abs. 2 Bst. a VO 536). Für andere Personen wird die Einwilligung unverzüglich entweder vom Teilnehmer oder seinem gesetzlichen Vertreter eingeholt, je nachdem wo das früher möglich ist, und die Informationen werden „sobald wie möglich“ demjenigen von ihnen übergeben, bei dem dies früher möglich ist. Wurde die Einwilligung vom gesetzlichen Vertreter eingeholt, wird dies so rasch wie möglich beim Teilnehmer nachgeholt (Art. 35 Abs. 2 Bst. b VO 536).
- Wird die Einwilligung verweigert, sind gemäss Art. 35 Abs. 3 VO 536 Teilnehmer bzw. gesetzlicher Vertreter darüber zu informieren, dass Teilnehmern das Recht zusteht, der Nutzung der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten *ex tunc* zu widersprechen.
- Art. 10 Abs. 5 VO 536 sieht bei Anträgen auf *Genehmigung* von klinischen Prüfungen, die in Notfällen durchgeführt werden, vor, dass insbesondere die Umstände der

Durchführung der klinischen Prüfung näher betrachtet werden („*specific consideration shall be given to the circumstances of the conduct of the clinical trial*“).

4.2.4.2. Im Einzelnen zu HFG/KlinV

Die Schweizer Rechtsordnung hält vorweg in Art. 7 HFG fest, dass Forschung am Menschen nur durchgeführt werden darf, wenn die betroffene Person nach hinreichender Aufklärung eingewilligt oder nach entsprechender Information von ihrem Widerspruchsrecht Gebrauch gemacht hat. Die betroffene Person behält dabei das Recht, ihre Einwilligung jederzeit ohne Begründung zu verweigern oder zu widerrufen.

Die Schweizer Rechtsordnung kennt kein Verbot der Entschädigung (kein „Entgelt oder einen anderen geldwerten Vorteil“) der Versuchspersonen für die Teilnahme an einem Versuch ohne direkten Nutzen, sondern schränkt diese nur auf eine „angemessene“ Entgeltung ein (Art. 14 Abs. 1 Satz 2 HFG). Hingegen verbietet sie die Entschädigung bei direktem Nutzen (Art. 14 Abs. 1 Satz 1 HFG).

Allgemeine Bestimmungen zum Schutz der teilnehmenden Personen finden sich in Kapitel 2 HFG: Art. 16-18 HFG sowie in Art. 7 ff. KlinV: i.d.R. schriftliche Einwilligung des Prüfungsteilnehmers nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung.

In den folgenden Bestimmungen zur Forschung mit besonders verletzlichen Personen werden erhöhte Anforderungen an ihren Schutz gestellt:

- Gemäss Art. 7 HFG dagegen darf Forschung am Menschen nur durchgeführt werden, wenn die betroffene Person nach hinreichender Aufklärung einwilligt. Die betroffene Person behält dabei das Recht, ihre Einwilligung jederzeit ohne Begründung zu verweigern oder zu widerrufen. Sowohl Einwilligung als auch vorangehende Aufklärung bedürfen in der Regel der Schriftform; Ausnahmen sind nur in besonderen Fällen zulässig (Art. 7 / 8 KlinV). Siehe auch die Templates von Swissethics für die Erstellung einer schriftlichen Studieninformation für Studien unter Einbezug von Personen gemäss HFG/KlinV resp. für Angehörige / Eltern / gesetzliche Vertreter;⁷² in beiden Templates wird die Datierung und Unterzeichnung verlangt.
- Art. 22 HFG: Forschung mit Kindern benötigt zusätzlich schriftliche Einwilligung nach hinreichender Aufklärung der gesetzlichen Vertretung.
- Art. 23 HFG: Forschung mit Jugendlichen benötigt zusätzlich schriftliche Einwilligung nach hinreichender Aufklärung der gesetzlichen Vertretung.

⁷² Siehe unter: <http://www.swissethics.ch/templates.html> (11.09.2018).

- Art. 24 HFG: Forschung mit urteilsunfähigen Erwachsenen benötigt schriftliche Einwilligung nach hinreichender Aufklärung der gesetzlichen Vertretung, einer bezeichneten Vertrauensperson oder der nächsten Angehörigen und Ausbleiben einer erkennbaren Ablehnung der Forschungshandlung durch das Verhalten der betroffenen Person.
- Art. 25 HFG verbietet Forschungsprojekte, die eine Änderung von Eigenschaften des Embryos oder des Fötus ohne Bezug zu einer Krankheit haben.
- Art. 26 HFG: Forschung mit schwangeren Frauen sowie an Embryonen und Föten in vivo
- Art. 28 HFG: Forschung mit Personen im Freiheitsentzug.
- Art. 30/31 HFG: Nach der Forschung in Notfallsituationen wird die betroffene Person hinreichend aufgeklärt und kann nachträglich ihre Einwilligung erteilen oder verweigern.

Detaillierte Ausführungen zu den Anforderungen an die Aufklärung vor der Einwilligung finden sich in Art. 7 KlinV.

Art. 33 Abs. 2 HFG lässt schliesslich unter bestimmten Voraussetzungen einen sogenannten Generalkonsent (GK) für die Weiterverwendung nichtgenetischer gesundheitsbezogener Personendaten in verschlüsselter Form zu Forschungszwecken zu:

² Nichtgenetische gesundheitsbezogene Personendaten dürfen in verschlüsselter Form zu Forschungszwecken weiterverwendet werden, wenn die betroffene Person beziehungsweise die gesetzliche Vertretung oder die nächsten Angehörigen vorgängig informiert worden sind und nicht widersprochen haben. Für den Widerspruch gelten die Artikel 22-24 sinngemäss.

Eine Arbeitsgruppe von SAMW und Swissethics hat eine Vorlage für diesen Generalkonsent erarbeitet. Darin heisst es insbesondere:

Erleichterte Regelungen gelten für die verschlüsselte Verwendung Ihrer nicht-genetischen Gesundheitsdaten (z.B. Alter, Geschlecht) und die Anonymisierung Ihrer Proben. Hier ist keine schriftliche Einwilligung erforderlich, sondern es genügt, wenn Sie nicht widersprochen haben. Einen solchen Widerspruch können Sie Ihrem behandelnden Arzt mitteilen oder bei der Kontaktstelle (siehe letzte Seite) geltend machen. Wenn Sie keine Entscheidung am Ende dieses Dokuments angeben, wird davon ausgegangen, dass Sie mit dieser Art der Verwendung einverstanden sind.⁷³

Ein Widerspruch direkt auf dem Aufklärungsformular soll jedoch gemäss dieser Vorlage nicht genügen, sondern zusätzlich muss die Versuchsperson ein Gespräch mit dem behandelnden Arzt verlangen oder nach einer Kontaktstelle suchen. Deswegen wird die Vorlage nicht von allen Ethikkommissionen akzeptiert.

⁷³ Siehe unter: https://swissethics.ch/doc/swissethics/general_consent/template_gk_samw_d.docx (11.09.2018).

4.2.4.3. Abweichungen der EU-Rechtsordnung von der Schweizer Rechtsordnung

Der Vergleich der Rechtsordnungen in der Schweiz und der EU weist einige Bestimmungen in der EU-Rechtsordnung auf, für die wir (bisher) keine Pendant in der Schweizer Rechtsordnung finden:

- Art. 29 Abs. 2 Bst. c VO 536: vorangehendes Gespräch mit angemessen qualifiziertem Mitglied des Teams. Art. 7 Abs. 3 / 4 KlinV: Aufklärung in Etappen, zusätzlich „in anderer als der Textform“ möglich; und es ist durch geeignete Massnahmen sicherzustellen, dass die betroffene Person die wesentlichen Aufklärungsinhalte versteht, nötigenfalls neben der Schriftform eben auch mündlich.
- Art. 31 Abs. 1 Bst. a-e VO 536: Zusätzliche Anforderungen bei nicht einwilligungsfähigen Personen. Art. 21 und 24 HFG: Besondere Anforderungen bzgl. urteilsunfähige Erwachsene mit Abweichungen von VO 536 im Detail.
- Art. 32 VO 536: Zusätzliche Anforderungen bei Minderjährigen. Art. 21 HFG und Art. 22-23 HMG: Besondere Anforderungen bzgl. Kinder und Jugendliche, mit Abweichungen von VO 536 im Detail.
- Art. 33 VO 536: insbesondere auch Bst. c) in Bezug auf stillende Frauen. Keine Entsprechung in HFG / KlinV, dafür in Art. 28 Abs. 1 HFG Einschränkungen von Forschungsprojekten mit schwangeren Frauen.
- Art. 35 VO 536: Voraussetzung für klinische Versuche ohne Einwilligung: dringliche Situation, die sich aus einem plötzlichen lebensbedrohlichen oder anderem schwerwiegenden Gesundheitszustand ergibt. Art. 31 HFG: Nachträgliche oder stellvertretende Einwilligung bei Forschungsprojekten mit Personen in Notfallsituationen.
- Art. 35 Abs. 2 Ziff. 3 VO 536 sieht die Widerspruchslösung bzgl. der Nutzung der Daten, die im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnen wurden, vor, zwar beschränkt auf Daten aus klinischen Prüfungen in Notfällen, dafür auch für nicht verschlüsselte oder anonymisierte Daten einschliesslich genetischer Daten.
Die Widerspruchslösung sieht das HFG dagegen nur für die Weiterverwendung von anonymisiertem biologischem Material oder anonymisierten genetischen Personendaten (Art. 17 Abs. 3 KlinV) sowie von verschlüsselten nichtgenetischen Personendaten (Art. 18 Abs. 2 KlinV) vor.
- Art. 28-29 HFG: Erhebliche Einschränkungen für Forschungsprojekte mit Personen im Freiheitsentzug. VO 536 verweist in ihrem Art. 34 lediglich auf die diesbezüglichen mitgliedstaatlichen Schutzvorschriften.

- Eine Diskrepanz zum HFG ergibt sich bezüglich Entschädigungen für die Versuchsteilnahme. Das HFG schliesst solche für Versuche mit besonders schutzwürdigen Personen nicht aus, hingegen für Versuche mit einem direkten Nutzen für die Versuchsperson generell (Art. 14 Abs. 1 HFG). Für Versuche ohne direkten Nutzen sind dagegen beschränkte finanzielle Anreize zulässig,⁷⁴ wobei die EKs einzelfallbezogen entscheiden, ob diese in der Höhe angemessen sind (siehe dazu den Leitfaden von Swissethics „Finanzielle Zuwendungen an Patienten für die Teilnahme an Forschungsprojekten, ein ethisch begründeter Leitfaden“⁷⁵).

4.2.4.4. Bewertung der festgestellten Abweichungen der Schweizer Rechtsordnung von der EU-Rechtsordnung

4.2.4.4.1. Punktuelle Konflikte bezüglich der Aufklärung und Einwilligung

All das, was in der VO 536 in einem Gliederungspunkt zusammengefasst und dafür in Art. 6 Abs. 1 Bst. b VO 536 unter dem Titel des Inhalts des Bewertungsberichts Teil I im Einzelnen näher ausgeführt wird, nämlich Wesen, Ziele, Nutzen, Folgen, Risiken und Nachteile der klinischen Prüfung, wird im HFG (Art. 16 Abs. 2 HFG) in fünf verschiedene Gliederungspunkte (Art, Zweck, Dauer und Verlauf; voraussehbare Risiken und Belastungen; erwarteter Nutzen; Schutzmassnahmen; Rechte) aufgefächert. Das Weitere, was in der VO 536 (Art. 29 Abs. 2 Bst. a VO 536) unter verschiedenen Gliederungspunkten aufgelistet ist (Rechte und Garantien der Prüfungsteilnehmer; Bedingungen der Durchführung; alternative Behandlungsmöglichkeiten und Nachsorgemassnahmen), wird im HFG pauschal als Gliederungspunkt der Aufklärung über „ihre Rechte“ genannt. Erst in der KlinV werden diese Rechte, allerdings dann konkreter als in der VO 536 und als „zusätzliche“ Aufklärungspflichten bezeichnet, im Einzelnen umschrieben (Art. 7 Abs. 1 KlinV).

Klinische Versuche mit besonders verletzbaren Personen dürfen gemäss Art. 11 Abs. 2 HFG nur durchgeführt werden, wenn gleichwertige Erkenntnisse anders nicht gewonnen werden können; davon ging auch der Bundesrat aus.⁷⁶ Allerdings zählen stillende Frauen nur gemäss der VO 536 zu diesem Personenkreis. Bei Studien mit direktem Nutzen ist die schweizerische Rechtsordnung zudem bezüglich der Einschlusskriterien grundsätzlich weniger streng. Fehlt aber der direkte Nutzen, so sind die Anforderungen ähnlich. Schliesslich verlangt die VO 536, dass bei der Beurteilung von Studien mit besonderen Prüfungsteilnehmern spezielles

⁷⁴ Zu den Grenzen vgl. Botschaft HFG, 8105: „Dabei darf das Entgelt jedoch nicht so hoch sein, dass die Person dadurch verleitet wird, mögliche Risiken aus rein ökonomischen Überlegungen zu unterschätzen.“; vgl. auch die grundlegende Bestimmung des Art. 21 Bioethikkonvention.

⁷⁵ Siehe unter: <http://www.swissethics.ch/templates.html> (11.09.2018).

⁷⁶ Botschaft HFG, S. 8063.

Fachwissen vorhanden ist, resp. eingeholt wird (Art. 10 Abs. 1-3 VO 536); obwohl auch in der Schweiz über eine Patientenvertretung in den Ethikkommissionen diskutiert wird, sieht nur die VO 536 dies ausdrücklich vor.

Beim Einbezug von Personen in Notfallsituationen verlangt die VO 536 neben dem direkten Nutzen zusätzlich, dass die klinische Prüfung in direktem Zusammenhang steht mit dem klinischen Zustand, der die Einholung unmöglich machte (Art. 35 Abs. 1 Bst. d und e VO 536). Hingegen lässt die schweizerische Rechtsordnung Forschung mit direktem Nutzen unter weniger strengen Voraussetzungen zu, verlangt hingegen immer den Beizug eines vom Forschungsprojekt unabhängigen Arztes (Art. 30 Abs. 1 Bst. c HFG).

Unterschiede zwischen VO 536 und Humanforschungsgesetzgebung ergeben sich vor allem mit Bezug auf die Art, wie die Aufklärung durchgeführt und dokumentiert werden soll. Zunächst gewinnen die Durchführungsmodalitäten durch eine ausführliche Regelung in der VO 536 stärkeres Gewicht als in der Humanforschungsgesetzgebung. Vor allem aber neigt die Regelung in der Humanforschungsgesetzgebung eher dazu, die Schriftlichkeitsregel zu lockern (Sprachschwierigkeiten), während die VO 536 insofern strikt ist. Zudem lässt die VO 536 keine Ausnahmen von der Schriftlichkeit zu, sondern verlangt, dass dem Informationsbedarf bestimmter Personengruppen und Personen „besondere Aufmerksamkeit gewidmet“ wird; diese besondere Aufmerksamkeit muss auch der schriftlichen Aufklärung gelten.

Ein wichtiger Punkt ist die Vertretung des Prüfungsteilnehmers durch einen gesetzlichen Vertreter. Die VO 536 geht davon aus, dass in jedem Fall entweder der Prüfungsteilnehmer selbst oder eine gesetzliche Vertretung informiert werden und einwilligen muss (mit Ausnahme des einstweiligen Einschlusses in Notfällen). Gemäss Art. 24 Abs. 1 Bst. b HFG darf ein klinischer Versuch mit erwachsenen, aber urteilsunfähigen Personen durchgeführt werden, wenn „die gesetzliche Vertretung, eine bezeichnete Vertrauensperson oder die nächsten Angehörigen nach hinreichender Aufklärung schriftlich eingewilligt haben, falls keine dokumentierte Einwilligung vorliegt“. Wer neben gesetzlichen Vertretern im engeren Sinn, nämlich Beistand oder Beiständin mit einem Vertretungsrecht bei medizinischen Massnahmen, zu den vertretungsberechtigten Vertrauenspersonen oder nächsten Angehörigen zählt, regelt Art. 378 Abs. 1 ZGB (Erwachsenenschutzgesetzgebung). Definieren die zuständigen EU-Instanzen den Begriff der „gesetzlichen Vertretung“ gemäss VO 536 so weit, dass darunter auch die nach Art. 24 Abs. 1 Bst. b HFG i. V. m. Art. 378 Abs. 1 ZGB zur Einwilligung berechtigten Vertrauenspersonen und nächsten Angehörigen fallen, ergeben sich keine Konflikte zwischen VO 536 und schweizerischem Recht. Wird der Begriff der gesetzlichen Vertretung gemäss VO 536 dagegen enger, analog dem Begriff des Beistands im Sinn des schweizerischen Rechts, definiert, müsste für alle urteilsunfähigen mündigen Personen, die

für die Teilnahme an einer klinischen Prüfungen vorgesehen sind, ein Beistandschaft gemäss ZGB errichtet werden, damit die Ergebnisse eines auf Einwilligung des Beistands basierenden klinischen Versuchs später für ein Zulassungsverfahren in der EU verwendet werden können.

Die formellen Anforderungen an die Einwilligung in der VO 536 stimmen mit denjenigen in der Humanforschungsgesetzgebung weitgehend überein. Die VO 536 geht jedoch weiter, indem sie die Aushändigung einer Ausfertigung und die Dokumentation durch den Prüfer verlangt. Zudem verlangt die VO 536 bei Minderjährigen (Art. 32 Abs. 1 Bst. b VO 536), dass die Aufklärung von einer speziell geschulten Person übernommen wird. Zwar verlangt die VO 536 nur deren Aufklärung, wogegen die Schweizerische Rechtsordnung auch deren Einwilligung vorsieht (Art. 22 Abs. 1 Bst. a und 23 Abs. 1 Bst. a HFG). Allerdings hält die VO 536 eindeutig fest, dass nichteinwilligungsfähige Personen in den Einwilligungsprozess einbezogen werden müssen (Art. 31. Abs. 3, 32 Abs. 2 VO 536), resp. deren ausdrücklicher Wunsch zu respektieren ist (Art. 32 Abs. 1 Bst. c VO 536). Bei Minderjährigen, die während der Studie volljährig werden, ist denn die Einwilligung auch *ex nunc* einzuholen (Art. 32 Abs. 3 VO 536).

Eine Einbusse könnte der Schutz der Prüfungsteilnehmer mit Bezug auf den Widerruf der Einwilligung erfahren, wenn die VO 536 für die Schweiz relevant wird. Widerruft der Prüfungsteilnehmer nämlich seine Einwilligung, müssen die gewonnenen Daten und das biologische Material abgesehen von spezifischen Ausnahmen nach Abschluss der Datenauswertung anonymisiert werden (Art. 9 KlinV; Ausnahmen in Art. 9 Abs. 2 KlinV), während sie gemäss VO 536-Regelung *tel quel* weiterverwendet werden dürfen. Auf Grund der heute möglichen Verfahren ist jedoch bei biologischem Material fraglich, inwieweit dieses überhaupt noch anonymisierbar ist; ist die Anonymisierung unrealistisch, ist die Einbusse geringfügig.

Was eine unzulässige Beeinflussung von Versuchspersonen mittels finanzieller Anreize betrifft, kann sich ein Konflikt ergeben, weil die VO 536 finanzielle Abgeltungen für Versuche mit besonderes schutzwürdigen Personen ausschliesst und eine Unterscheidung mit / ohne direkten Nutzen nur innerhalb von Gruppen von besonders schutzbedürftigen Versuchspersonen (z. B. schwangere und stillende Frauen) und zudem mit Bezug auf andere Aspekte als Entschädigungen macht. Das HFG dagegen schränkt finanzielle Vorteile für die Teilnahme an Versuchen ohne direkten Nutzen für die Versuchsperson zwar auf eine „angemessene“ Entgeltung ein, verbietet solche aber nur bei einem allfälligen direkten Nutzen eines Versuchs für die Versuchspersonen. Für den Schweizer Zweig einer transnationalen multizentrischen Studie müssen beide Einschränkungen kumulativ beachtet werden. Der Konflikt könnte gelöst werden, indem in Einzelentscheidungen und Standards der Praxis für Abgeltungen Maximalansätze so festgelegt werden könnten, dass durch tiefere Entschädigungen in der Schweiz kein Widerspruch zu EU-Recht entsteht. Voraussetzung dafür wäre eine

Interpretation von Art. 31 Abs. 1 Bst. d VO 536 dahingehend, dass nur eine Entschädigung unzulässig sein soll, die über Einkommensausfälle hinausgeht; ergibt die Auslegung dagegen, dass jegliche finanzielle Entschädigung ausgeschlossen sein soll, dürfen Forschende in der Schweiz für Versuche mit besonders schutzwürdigen Personen keinerlei Entschädigungen zahlen, wenn sie an einem entsprechenden internationalen multizentrischen Versuch teilnehmen und / oder sicherstellen wollen, dass die Ergebnisse ihres Versuchs für die Arzneimittelzulassung oder für die Verwendung in einem späteren Antragsdossier für eine klinische Studie innerhalb der EU anerkannt werden.

Umgekehrt führt die VO 536 gegenüber der Humanforschungsgesetzgebung auch zu etwas erhöhten Belastungen für Prüfer resp. Sponsoren und einem etwas erhöhten Schutz für die Prüfungsteilnehmer, weil sie keine partielle Aufklärung im Sinn von Art. 18 HFG kennt.

Insgesamt halten sich die potentiellen Konflikte zwischen Humanforschungsgesetzgebung und VO 536 mit Bezug auf die Aufklärung und Einwilligung in Grenzen. Es würde genügen, die Regelung der KlinV in einzelnen Details zu korrigieren oder zu ergänzen. Hingegen bleibt abzuwarten, ob die EU-Behörden die gesetzliche Vertretung verbindlich definieren, und wie weit die gesamte Regelung der Humanforschungsgesetzgebung und der VO 536 bezüglich der Aufklärung gegebenenfalls mit den Regelungen des Erwachsenenschutzrechts im ZGB konform ist. Nötigenfalls müssten spezifische Abweichungen von der Erwachsenenschutzgesetzgebung geprüft werden, sei es in Gestalt von Spezialvorschriften in der Humanforschungsgesetzgebung oder in der Erwachsenenschutzgesetzgebung selber.

4.2.4.4.2. Konfliktfreie Bereiche dank Vorbehalten für nationales Recht

Für manche Gegenstände, welche die Humanforschungsgesetzgebung regelt, enthält die VO 536 ausdrückliche Vorbehalte zugunsten des nationalen Rechts. Dies gilt namentlich mit Bezug auf die zusätzliche Einwilligung von urteilsfähigen Minderjährigen (siehe Erwägung 32 zur VO 536), auf zusätzliche Schutzmassnahmen für Prüfungsteilnehmer in einem Unterordnungs- oder faktischen Abhängigkeitsverhältnis (besonders Pflichtwehrdienstleistende, Personen im Freiheitsentzug, Personen die aufgrund richterlicher Entscheidung nicht an einer Prüfung teilnehmen können, wegen ihres Alters, einer Behinderung oder ihres gesundheitlichen Zustandes in einem Heim untergebrachte Personen), sowie für die Voraussetzungen der zivil- und strafrechtlichen Haftung der Prüfer und Sponsoren (einschliesslich Fragen der Kausalität, des Schadensumfangs und der Strafbemessung; siehe Erwägung 61 zur VO 536).

4.2.5. Datenbanken

4.2.5.1. Im Einzelnen zur VO 536/2014

Die VO 536 geht von der Existenz von vier Datenbanken aus und regelt detailliert zwei davon:

- Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA, Agentur) errichtet und unterhält gemäss Art. 40 Abs. 1 VO 536 eine elektronische Datenbank für die Sicherheitsberichterstattung gemäss den Artikeln 42 und 43 VO 536 (EMA-Datenbank). Diese Datenbank ist ein Modul der in Artikel 24 VO Nr. 726/2004 genannten „EudraVigilance-Datenbank“.
- Zur Straffung und Erleichterung des Informationsflusses zwischen Sponsoren und Mitgliedstaaten einerseits, sowie zwischen den Mitgliedstaaten andererseits, richtet die EMA in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten und der Kommission eine Datenbank ein und pflegt sie (Art. 81 Abs. 1 - 10 VO 536). Die EU-Datenbank enthält alle Daten und Informationen, die gemäss dieser Verordnung übermittelt werden. Daten können in diese sogenannte EU-Datenbank ausschliesslich über ein auf EU-Ebene eingerichtetes und unterhaltenes Portal („entry point“) eingespielt werden, Art. 80 Abs. 1 VO 536: Nur Daten und Informationen, die über dieses sogenannte EU-Portal übermittelt werden, werden gespeichert (Art. 80 Abs. 2 VO 536). Dieses Portal ist nicht identisch mit der in Art. 81 (8) VO 536 genannten Benutzerschnittstelle („user interface“). „EU-Portal“ und „Benutzerschnittstelle“ sind somit unterschiedliche Mechanismen, die zwar möglicherweise technisch teildentisch sind (die Benutzerschnittstelle als teils reduzierte, teils ergänzte Version des „grossen“ EU-Portals), aber rechtlich einem gänzlich anderen Regime unterliegen. Die Benutzerschnittstelle dient der allgemeinen Nutzung der Dokumentationsstelle „EU-Datenbank“, während das EU-Portal einen Zugang für die klinischen Prüfungen in der Union betreffende Daten darstellt (und auch nur durch die in der VO 536 definierten Akteure Mitgliedstaaten, Kommission, EMA, Sponsor, MAHs, und Prüfer genutzt werden kann).
- In Art. 81 Abs. 1 S. 2 VO 536 wird auf die EudraCT Bezug genommen. Dabei handelt es sich um eine Datenbank, in der derzeit (also vor der Anwendbarkeit der VO 536 sechs Monate nach voller Operationalität der EU-Datenbank) klinische Prüfungen gemäss geltendem Recht (d.h. Richtlinie 2001/20 i.V.m. nationaler Umsetzungsgesetzgebung) registriert werden. Obgleich die Richtlinie 2001/20 durch die VO 536 aufgehoben wird, soll die EudraCT-Datenbank weiter bestehen bleiben. Dies ergibt sich aus Art. 81 Abs. 1 VO 536, demzufolge die EMA „dafür verantwortlich [ist], dass eine unnötige Doppelerfassung von Daten in der [EU]-Datenbank und in den EU-Datenbanken EudraCT and EudraVigilance vermieden wird“.

Auch nach Ablauf der Übergangszeit wird die Datenbank EudraCT als Referenz erhalten bleiben.⁷⁷

- Bei dem EU Clinical Trials Register handelt es sich um ein sogenanntes Primärregister der Weltgesundheitsorganisation (WHO ICTRP)⁷⁸; Primärregister erfüllen spezifische Kriterien für Inhalt, Qualität und Gültigkeit, Zugänglichkeit, eindeutige Identifizierung, technische Kapazitäten und Verwaltung und erfüllen damit die Anforderungen der International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).⁷⁹ Bislang wurden aus der EudraCT-Datenbank zusammengefasste Informationen und Prüfpläne sowie Zusammenfassungen der Prüfungen in das EU Clinical Trials Register übernommen, wo es der Öffentlichkeit zugänglich war.⁸⁰ Gemäss einem Entwurf von EMA-Spezifikationen von EU-Portal und EU-Datenbank werden nach der vollen Anwendbarkeit der VO 536 hinsichtlich genehmigter klinischer Prüfungen weiterhin im bisherigen Umfang Informationen dem Registernetzwerk für klinische Prüfungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO ICTRP) übermittelt und dort veröffentlicht.⁸¹

Daten aus vorangegangenen klinischen Prüfungen (die vor dem Wirksamwerden der VO 536 begonnen wurden) können gemäss Art. 25 Abs. 6 VO 536 nur dann im Rahmen eines Antragsdossiers für eine neue klinische Prüfung übermittelt (und damit genutzt) werden, wenn

⁷⁷ Siehe auch: EMA, Draft proposal for an addendum, on transparency, to the "Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited – EMA/641479/2014", S. 8, Zeilen 265-268: "Once the existing legislation has been repealed and no further trials or 265 their result summaries remain to be registered, the EudraCT and EU CTR data content will be retained 266 as a reference for the competent authorities of the Member States, the Agency and the Commission on 267 the one hand and for the public on the other."

⁷⁸ EMA, Draft proposal for an addendum, on transparency, to the "Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited – EMA/641479/2014", S. 10, Zeile 313: "The current EU CTR (EU Clinical Trials Register) is a primary registry of the WHO ICTRP".

⁷⁹ Siehe Homepage der WHO mit einer Liste der anerkannten Primärregister: <http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/> (11.07.2017).

⁸⁰ EMA, Draft proposal for an addendum, on transparency, to the "Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited – EMA/641479/2014", S. 8, Zeilen 261- 263: "Clinical trials conducted under the current legislation – Directive 2001/20/EC – are registered in the EudraCT database and summary information on the protocols of those trials, and summaries of their results are included in EudraCT and made public in the EU Clinical Trials Register."

⁸¹ EMA, Draft proposal for an addendum, on transparency, to the "Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited – EMA/641479/2014", S. 10, Zeilen 313-317: "The current EU CTR (EU Clinical Trials Register) is a primary registry of the WHO ICTRP, and the new database should make public a similar level of information and provide it to the WHO ICTRP. Information should also be equivalent in nature (though may be differently arranged, with different fields) to that already made public for Phase II-IV adult and all paediatric clinical trials under the present EU legislation in the EU Clinical Trial Register."

die Prüfung vor Beginn in einem öffentlichen Register registriert wurde, das ein Primär- oder Partnerregister oder ein Datenlieferant des WHO ICTRP ist.

4.2.5.2. Im Einzelnen zur KlinV Schweiz

In der Schweiz werden neben den internen Datenbanken des BAG, der Swissmedic und der Swissethics drei Datenbanken vorgesehen: (1) In einem öffentlichen Register gemäss Art. 56 HFG wird ein Minimaldatensatz jedes bewilligten klinischen Versuchs registriert; die Registrierung soll in der Regel spätestens vor der Durchführung des klinischen Versuchs erfolgen (Art. 65 Abs. 1 KlinV; Ausnahme Art. 65 Abs. 2 KlinV). Als öffentliche Register gelten die „von der WHO anerkannten Primär-Register“ sowie das „Register der Nationalen Medizinbibliothek der Vereinigten Staaten von Amerika“ (Art. 64 Abs. 1 KlinV). Der Minimaldatensatz umfasst den Titel des klinischen Versuchs, die Zusammenfassung des Studienprotokolls in Laiensprache, die zu untersuchende Intervention, die Krankheit, den Gesundheitszustand, die Ein- und Ausschlusskriterien für Prüfungsteilnehmer sowie den Durchführungsort (Anhang 5 Ziff. 1 KlinV); (2) Darüber hinaus sieht Art. 64 Abs. 2 und Anhang 5 Ziff. 2 KlinV eine ergänzende Datenbank des Bundes vor, in welchem die eingereichten Studien des BASEC in Echtzeit angezeigt werden, sobald sie von der Ethikkommission bewilligt und durch die Forschenden zur Publikation freigeschaltet wurden; (3) Schliesslich verknüpft die in Art. 67 KlinV vorgesehene Datenbank, welche über das CH-Portal (SNCTP) zugänglich ist, die Daten aus dem ergänzenden und dem öffentlichen Register.

4.2.5.3. Divergenzen – Festzustellende Abweichungen der EU-Rechtsordnung von der Schweizer Rechtsordnung

Die wichtigste Divergenz besteht darin, dass die Schweiz über keine Datenbank verfügt, welche der in Art. 81 VO 536 vorgesehenen EU-Datenbank im Hinblick auf Speicherungsumfang, -zeitraum und -format gleichkäme. Der nach schweizerischem Recht in Datenbanken gespeicherte Datensatz ist nicht deckungsgleich mit demjenigen, der in der EU-Datenbank erfasst werden muss. Eine zusätzliche Abweichung liegt insofern vor, als die Schweiz über kein eigenständiges von der WHO anerkanntes Primärregister verfügt, sondern die international bestehenden Register nutzt.⁸²

⁸² Vgl. Erläuternder Bericht Verordnungen HFG, S. 52.

4.2.5.4. Bewertung der festgestellten Abweichungen der Schweizer Rechtsordnung von der EU-Rechtsordnung

Unterliegen die in den Datenbanken nach schweizerischem Recht registrierten Daten nicht den gleichen Transparenzanforderungen wie für die in der EU-Datenbank gespeicherten gelten und wird der weitere Umfang der in der EU öffentlich zugänglichen Daten und Informationen als grundlegenden Beitrag zum Schutz der öffentlichen Gesundheit verstanden, könnte bereits das Fehlen einer gleichwertigen Datenbank in der Schweiz für die Nichtanerkennung der Äquivalenz herangezogen werden (vgl. unten 4.2.6.2.1).⁸³ Darüber hinaus dient die EU-Datenbank auch der Vereinfachung der Marktzulassungsverfahren von Arzneimitteln in der EU.⁸⁴ Weil Speicherungsformate und -umfang der Datenbanken nach schweizerischem Recht von denjenigen der EU-Datenbank abweichen, ist die nach schweizerischem Recht übermittelte und registrierte Dokumentation von klinischen Studien nicht ohne weitere Anpassung für eine spätere Marktzulassung in der EU verwendbar, was zu zusätzlichem administrativen Aufwand für die Antragssteller führt.

Dass die Schweiz über kein eigenes WHO-Primärregister verfügt, sollte zu keinen Schwierigkeiten führen: Es werden die internationalen und damit dieselben Datenbanken wie in der EU benutzt, wodurch bei internationalen Studien die Informationen auf derselben Datenbank eingegeben werden können. Zudem können die länderspezifischen Informationen über dasselbe Portal recherchiert werden und sind damit einheitlich zugänglich.

⁸³ Die abweichende Ausgestaltung der Datenbanken führt zu unterschiedlichen Transparenzniveaus: Die EU-Datenbank soll u.a. *zum Schutze der öffentlichen Gesundheit*, öffentlich zugänglich sein und in einem leicht durchsuchbaren Format präsentiert werden, wobei zusammenhängende Daten und Dokumente durch die EU-Prüfungsnummer und mittels Hyperlinks verknüpft werden (Erw. 67 VO).

⁸⁴ Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited, 25 March 2015, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr., Compliance and Inspections, S. 6: "The EU portal and EU Database and associated workspace are to provide sponsors and applicants to a marketing authorization (including individuals, companies, institutions or organizations to whom any or all tasks have been delegated by the sponsor or by the applicant to a marketing authorization) the same as MSs, the Commission and the Agency with an effective network tool to streamline and facilitate the flow of information for the authorization and supervision of clinical trials in the EU and to support publication of information on clinical trials".

4.2.6. Transparenzfragen

4.2.6.1. Generelle Hinweise

4.2.6.1.1. Im Einzelnen zur VO 536/2014

Die unter 4.2.5 vorgestellten Datenbanken sind der Ort, in dem Meldungen und Bekanntmachungen hinsichtlich der in der Union durchgeführten klinischen Prüfungen eingespeist werden; als solche sind sie die elektronischen Dokumentationsstellen (Bibliotheken) der in der Union stattfindenden (bzw. stattgefunden habender) klinischer Prüfungen und von Arzneimittel-Wirkstoffen.

Im Vergleich mit der bisherigen Rechtslage gemäss RL 2001/20 wird der zu dieser Dokumentationsstelle zugelassene Benutzerkreis erheblich erweitert. Das betrifft insbesondere die soeben unter 4.2.5 (2) vorgestellte EU-Datenbank, die grundsätzlich der Öffentlichkeit zugänglich sein soll und sämtliche über das EU-Portal eingespielten Daten über klinische Versuche enthält: sie sollte somit ein vollständiges Abbild der Realität klinischer Versuche in der EU darstellen.

Die durch diese Öffentlichmachung der Daten zu schaffende „ausreichende“ Transparenz (Erw. 67) dient insbesondere dem Zweck, die öffentliche Gesundheit zu schützen. Dies soll durch erhöhte Belastbarkeit der Daten geschehen, die dadurch erreicht wird, dass 1) Sponsoren und Prüfern zur ständigen Sorgfalt angehalten werden, um sicher zu stellen, dass die EU-Datenbank ständig ein genaues elektronisches Abbild der von ihnen durchgeführten klinischen Prüfung darstellt und, 2) dass der interessierten Öffentlichkeit eine effektive Kontrollmöglichkeit offen steht. Zugleich dient diese Herstellung von Öffentlichkeit (durch Zugänglichmachung) dem (prospektiven) Patientenschutz (genauer: dem Schutz künftiger Probanden).

Bislang hat die EMA Unterlagen, die im Antragsdossier für eine Marktzulassung eingereicht wurden gestützt auf Art. 10 der Transparenz-VO 1049/2001⁸⁵ und ihre „policy-papers“⁸⁶ im Bereich Transparenz öffentlich zugänglich gemacht; eine autoritative Bestätigung der Rechtmässigkeit dieser Praxis steht bislang aus.⁸⁷ Eine Entscheidung des EuGH zur Tragweite der

⁸⁵ Verordnung (EG) Nr. 1049/2001 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 30. Mai 2001 über den Zugang der Öffentlichkeit zu Dokumenten des Europäischen Parlaments, des Rates und der Kommission, ABl. 2001 L 145, S. 43-48.

⁸⁶ EMA, European Medicines Agency policy on access to documents, vom 9. Februar 2017, Policy/0043, (EMA/729522/2016).

⁸⁷ Beschluss des Präsidenten des Gerichts vom 20. Juli 2016 in der Rs. T 718/15 PTC Therapeutics International / EMA, Rn. 58.

in Art. 81 VO 536 niedergelegten Transparenzbestimmung liegt bislang, mangels Wirksamkeit der VO 536, nicht vor. Allerdings deutet die Argumentation der in der *Rs. T-718/15 PTC Therapeutics International / EMA*⁸⁸ unterlegenden EMA eine Sicht der Dinge an, der zufolge Art. 81 VO 536 und insbesondere dessen Abs. 4 nach Wirksamwerden der VO 536 als Rechtsgrundlage für eine weitreichende Veröffentlichung von in klinischen Prüfungen erhobenen Informationen und Daten herangezogen werden kann.

Da diese Regelung deutlich über den bisherigen *status quo* hinaus geht und ganz offenkundig auf den ersten Blick kein Pendant im Schweizer Recht kennt, werden die folgenden Ausführungen sich insbesondere auf das neue rechtliche Regime der EU-Datenbank nach Art. 80 ff VO 536 konzentrieren.

Die der Sicherheitsberichterstattung dienende EMA-Datenbank (oben 4.2.5.1) weist weder gegenüber dem bisherigen Rechtszustand noch im Vergleich zur Schweizer Rechtsordnung besondere Abweichungen auf. Die Sicherheitsberichterstattungs-Datenbank ist gemäss Art. 40 VO 536 über die Informationsschnittstelle (*Safety-Portal*) ausschliesslich für die Kontaktstellen der EU-Mitgliedstaaten zugänglich.⁸⁹ Sie erfasst alle Meldungen („*reporting*“) von unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen (in der EU oder in Drittländern) gemäss Art. 42 Abs. 1 VO 536;⁹⁰ die Meldepflicht besteht bereits bei Vorliegen eines Verdachts

⁸⁸ Beschluss des Präsidenten des Gerichts vom 20. Juli 2016 in der *Rs. T 718/15 PTC Therapeutics International / EMA*, Rn. 73: „As regards the relevance, in the present case, of Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC (OJ 2014 L 158, p. 1), which the EMA maintains is intended to make publicly available information about all clinical trial applications assessed and all clinical trials conducted in the European Union, and thus provides, for the first time, a direct legal basis for the release of clinical trial results and clinical study reports, it is sufficient to note that the contested decision was not based on that regulation, which cannot therefore be properly relied on in these proceedings. Consequently it will be for the EU judicature to adjudicate, in any future dispute, on the compatibility of Regulation No 536/2014 with primary law, that is to say, Article 339 TFEU and Article 7 of the Charter of Fundamental Rights, and on the question as to whether that regulation forms part of the special body of rules mentioned above.“; Bestätigt durch den Beschluss des Vizepräsidenten des Gerichtshofs vom 1. März 2017 in der *Rs. C-513/16 P(R) Europäische Arzneimittel-Agentur gegen PTC Therapeutics International Ltd* Rn. 79: „Finally, the President of the General Court was correct to find, in paragraph 73 of the order under appeal, that Regulation No 536/2014 could not properly be relied on by the EMA to demonstrate that there was no prima facie case because the decision at issue was not adopted on the basis of that regulation, which the EMA has not disputed in this appeal. Moreover, it is clear from Article 99 of that regulation that it did not even apply on the date on which that decision was adopted. In those circumstances, it cannot be determined whether there is a prima facie case as to the legality of the decision at issue in the light of Regulation No 536/2014.“

⁸⁹ Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited, 25 March 2015, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr., Compliance and Inspections, p. 5.

⁹⁰ Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions; SUSARs.

(„mutmasslich“, „suspected“). Jährlich sind vom Sponsor Berichte zur Sicherheit jedes in einer klinischen Prüfung verwendeten Prüfpräparats (*Annual Safety Report; ASRs*) zu übermitteln, Art. 43 Abs. 1 VO 536.⁹¹ Daten und Informationen, welche die Sponsoren in die EU-Datenbank übermitteln, werden in zusammengefasster Form in die *EU Clinical Trials Register* eingetragen und über die WHO Plattform der Öffentlichkeit zugänglich gemacht. Das EU Clinical Trial Register dient als Primärregister des WHO ICTRP Registry Network.

4.2.6.1.2. Im Einzelnen zu HFG / KlinV

Ähnlich wie unter der VO 536 sieht die schweizerische Gesetzgebung (oben unter Ziff. 4.2.5.2) in Art. 56 HFG sowie Art. 64 und Anhang 5 Ziff. 1 und 2 KlinV vor, dass klinische Versuche in einem öffentlichen Register erfasst und in einem Primärregister gemäss WHO oder im Register der Nationalen Medizinbibliothek der USA zur Veröffentlichung registriert und jährlich aktualisiert (Art. 65 Abs. 3 KlinV) werden. Die registrierten Daten werden über ein schweizerisches Portal, das „Swiss National Clinical Trials Portal“ (SNCTP; Art. 67 KlinV), verknüpfbar und überdies der Öffentlichkeit zugänglich gemacht. Zur Förderung der Transparenz der Forschung am Menschen wird *Swissethics* regelmässig eine Liste⁹² aller in der Schweiz von den Ethikkommissionen bewilligten und laufenden Forschungsprojekte publizieren. In der Liste erscheinen nur Forschungsprojekte, die über das „Business Administration System for Ethics Committees“ (BASEC) eingereicht worden sind. Konkretere Auskünfte über klinische Studien sind auf dem SNCTP zu finden.⁹³ Zum Öffentlichkeitsprinzip der Swissmedic in Bezug auf Zulassungsverfahren von Arzneimitteln siehe Stellungnahme des Bundesrates vom 18.02.2009 zur Motion „Mehr Transparenz bei Swissmedic“.⁹⁴

Bezüglich Sicherheitsberichterstattung unterscheidet sich die Schweizerische Rechtsordnung in Hinblick auf die Transparenz über ASR-Daten (Daten der Annual Safety Reports) und Informationen (Art. 43 KlinV) nicht.

⁹¹ Öffentlich zugänglich gemäss Art. 24 und 28c der VO 726/2004; siehe auch http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/12/WC500218300.pdf.

⁹² http://swissethics.ch/doc/swissethics/active_research_projects_with_EC_approval.pdf (30.06.2017).

⁹³ <http://www.swissethics.ch/index.html> (30.06.2017).

⁹⁴ <https://www.parlament.ch/de/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaefte?AffairId=20083922> (3.07.2017).

4.2.6.2. Aufzeichnung, Speicherung und Aufbewahrung von Daten

4.2.6.2.1. Im Einzelnen zur VO 536/2014

Gemäss Art. 80 Abs. 2 und Art. 81 Abs. 1 Unterabs. 2 VO 536 werden alle Daten und Information, die über das EU-Portal übermittelt werden, in der EU-Datenbank gespeichert.

Als Archiv aller von der VO 536 geforderten Bekanntmachungen und Notifikationen spiegelt die EU-Datenbank die Pflicht der an klinischen Versuchen verantwortlich beteiligten Akteure eine Transparenz herzustellen, die deutlich über das bisherige Mass (innerhalb der EU und ausserhalb) hinausgeht. Im Folgenden werden, unter teilweiser Zugrundelegung der Terminologie, welche die EMA in ihrer Festlegung (gem. Art. 82 Abs. 1 VO 536) der Funktionsmerkmale von Portal und Datenbank („*Functional specifications for the EU portal and EU database*“)⁹⁵ verwendet die Daten und Informationen gelistet, die in die EU-Datenbank einzugeben sind:

- Dokument: Übermittlung des Antragsdossiers an betroffene Mitgliedstaaten (Art. 5 Abs. 1, Art. 11 und 14 Abs. 1 VO 536, zugleich Req. ID no. 3 gemäss EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Notifikation: Übermittlung der Mitteilung an Sponsor wer berichterstattender MS ist (Art. 5 Abs. 1 VO 536) (Req. ID no. 10, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Notifikation: Validierung und Mitteilung oder Mitteilung auf Unzuständigkeit oder Unvollständigkeit an Sponsor durch berichterstattenden Mitgliedsstaat (Art. 5 Abs. 3 und 5 VO 536) (Req. ID no. 14, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Dokument und Notifikation: Einreichung der Stellungnahme zum Antrag oder Ergänzung des Dossiers (Art. 5 Abs. 5 VO 536) (Req. ID no. 4, and 12 EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Notifikation: Übermittlung der Validierung/Nicht-Validierung des berichterstattenden Mitgliedsstaat (Art. 5 Abs. 5 i. V. m. Art. 5 Abs. 3 VO 536) (Req. ID no. 14, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Dokument und Notifikation: Übermittlung zusätzlicher Informationen zu Teil I (Einholung einzig durch den berichterstattenden Mitgliedsstaat) (Req. ID no. 4 and 12, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Dokument und Notifikation: Ersuchung um zusätzliche Information durch betroffenen Mitgliedsstaat in begründeten Fällen für Teil II des Bewertungsberichts (Req ID no. 4 and 12, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)

⁹⁵ Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited, 25 March 2015, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr., Compliance and Inspections.

- Dokument: Übermittlung des Teil II des Bewertungsberichts (Art. 7 Abs. 2 VO 536) (Req. ID no. 13, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Notifikation: Zurückziehen eines Antrags. Übermittlung der Gründe über das EU-Portal (Art. 12 VO 536) (Req. ID no. 6, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Dokument Übermittlung des endgültigen Teil I des Bewertungsberichts an den Sponsor und die übrigen betroffenen Mitgliedsstaat (Art. 6 Abs. 4 VO 536); "Berichtstag" (Art. 6 Abs. 6 VO 536) (Req. ID no. 13, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Notifikation: Mitteilung jedes betroffenen Mitgliedsstaats, ob er klinische Prüfung genehmigt, unter Auflagen genehmigt oder Genehmigung versagt (Art. 8 Abs. 1 und 2 VO 536) (Req. ID no. 14, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Oben genannte Informationen und Daten auch bei Änderungsverfahren
- Notifikation: Mitteilung des Sponsors über den Beginn der klinischen Prüfung in dem betreffenden Mitgliedsstaat, von der ersten Visite des Prüfungsteilnehmers in dem Mitgliedsstaat (Art. 36 Abs. 2 VO 536), über den Zeitpunkt der Rekrutierung von Prüfungsteilnehmer für eine klinische Prüfung sowie über den Zeitpunkt der Beendigung und Wiederaufnahme der klinischen Prüfungen in dem betreffenden MS (Art. 36 Abs. 3 VO 536) (Req. ID no. 6, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Aktualisierung der Prüferinformation (Art. 55, Art. 81(9) VO 536) (Req. ID no. 8, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Notifikation: Meldung schwerwiegender Verstöße gegen VO oder Prüfplan (Art. 52 VO 536) (Req. ID no. 6, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Notifikation: Meldung aller anderen als unter Art. 42 VO 536 mitgeteilten unerwarteten Ereignisse, die sich auf das Nutzen-Risiko Verhältnis der klin. Prüfung auswirken (Art. 53 VO 536) (Req. ID no. 6, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Dokument: Einreichung der Prüfungsergebnisse: Art. 37 Abs. 4 Unterabs. 1 i.V.m. Anhang IV VO 536
- Dokument: Einreichung der Zusammenfassung für Laien: Art. 37 Abs. 4 Unterabs. 2 und Abs. 8 i.V.m. Anhang V VO 536 (Req. ID no. 7, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Dokument: Einreichung des Studienberichts: bei klinischen Prüfungen, die dazu dienen sollen, eine Marktzulassung für ein Prüfpräparat zu erhalten (zusätzliche) Übermittlung des Studienabschlussberichts an die EU-Datenbank (Art. 37 Abs. 4 Unterabs. 4 VO 536) (Req. ID no. 9 EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Dokument: Art. 37 Abs. 4 Unterabs. 5 VO 536: (Freiwillige Übermittlung zusätzlicher Rohdaten)

- Dokument: Übermittlung Zwischenanalyse (Art. 37 Abs. 8 VO 536)
- Notifikation: Mitteilung von Ereignissen mit voraussichtlich schwerwiegenden Auswirkungen und ergriffenen Massnahmen (Art. 54 Abs. 2 VO 536) (Req. ID no. 6, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Notifikation: Informationen über Inspektionen (Art. 78 VO 536) (Req. ID no. 15, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Dokument: Übermittlung eines Inspektionsberichts durch betroffenen Mitgliedsstaat (Art. 78 Abs. 3 bis 6 VO 536) (Req. ID no. 16, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Dokument: Übermittlung von Drittlandbehörden erstellte Inspektionsberichte, die die klinische Prüfung betreffen (Art. 52 Abs. 2 VO 536) (Req. ID no. 5, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Dokument: Übermittlung der EU-Kontrollberichte: (Req. ID no. 17, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Notifikation: Bei vorübergehenden Aussetzung einer klinischen Prüfung in allen betroffenen Mitgliedsstaat: Sponsor unterrichtet alle betroffenen MS (Art. 37 Abs. 5 VO 536) (Req. ID no. 6, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Notifikation: Bei Wiederaufnahme einer ausgesetzten klinischen Prüfung: Sponsor unterrichtet alle betroffenen MS (Art. 37 Abs. 6 VO 536) (Req. ID no. 6, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Notifikation: Korrekturmassnahmen (Art. 77 VO 536) (Req. ID no. 14, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Notifikation: Sponsor unterrichtet jeden betroffenen Mitgliedsstaat vom Ende der klinischen Prüfung: Vorzeitiger Abbruch der Klinischen Prüfung (Art. 37 Abs. 7 Unterabs. 2 VO 536); (Req. ID no. 6, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Notifikation: Bei Abbruch aus Gründen der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer Mitteilung an betroffene Mitgliedsstaat, Art. 38 VO 536 (Req. ID no. 6, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)
- Sponsor unterrichtet jeden betroffenen Mitgliedsstaat vom Ende der klinischen Prüfung (Art. 37 VO 536) (Req. ID no. 6, EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr)

Damit wird ersichtlich, dass selbst unter Berücksichtigung der gem. Art. 81 (4) VO 536 von der Veröffentlichung ausgenommenen Informationen ein detaillierter Überblick sämtlicher klinischen Prüfungen geschaffen wird, der zudem parzellenscharf auch die Beobachtung der Versuche eines einzelnen Sponsors oder Prüfers ermöglicht, bzw. in die Lage versetzt, die einen bestimmten Wirkstoff oder bestimmte Patientengruppen betreffende Prüfungen

rasch und vollständig zu erfassen. Die Funktionsmerkmale des EU-Portals und der EU-Datenbank (EMA „specifications“),⁹⁶ welche die EMA in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten und der Kommission gestützt auf Art. 82 Abs. 1 VO 536 bereits erlassen hat, lassen erkennen, dass dieser Auftrag von der EMA in diesem Sinne verstanden wird.⁹⁷

4.2.6.3. Datenqualität und –integrität

4.2.6.3.1. Im Einzelnen zur VO 536/2014

Die die Prüfung durchführenden Akteure sind verpflichtet, die bei klinischen Prüfungen gewonnenen Daten so aufzuzeichnen, zu behandeln und aufzubewahren, „dass dadurch die Sicherheit und die Rechte der Prüfungsteilnehmer sowie die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten gewahrt bleiben und eine akkurate Berichterstattung und Auswertung sowie eine wirksame Überwachung durch den Sponsor und wirksame Inspektionen durch die Mitgliedstaaten sichergestellt sind“.⁹⁸ Eine wichtige Voraussetzung für die Genauigkeit der über das EU-Portal übermittelten Daten ist die Verpflichtung von Sponsoren und Prüfern, gemäss Art. 56 Abs. 1 VO 536 dafür Sorge zu tragen, dass „alle Daten zu einer klinischen Prüfung [...] so aufgezeichnet, verarbeitet, behandelt und gespeichert [werden], dass sie korrekt übermittelt, ausgelegt und überprüft werden können, wobei gleichzeitig die Vertraulichkeit der Unterlagen und der personenbezogenen Daten der Prüfungsteilnehmer gemäss dem geltenden Recht zum Datenschutz gewahrt bleibt“; damit wird zugleich ein wichtiger Beitrag zu Eigen- und Fremdkontrolle geleistet. Nach Art. 56 Abs. 2 VO 536 sind technische und organisatorische Massnahmen zu treffen, um die Daten vor unbefugtem Zugriff, Bekanntgabe, Verbreitung, Veränderung, Vernichtung oder zufälligem Verlust zu schützen, insbesondere wenn die Verarbeitung die Übertragung über ein Netzwerk umfasst. Sobald die Daten über das Portal (auch) in die EU-

⁹⁶ EMA, Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited (EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr); EMA, Draft proposal for an addendum, on transparency, to the "Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited (EMA/641479/2014); EMA, Draft Appendix to Draft proposal for an addendum, on transparency, to the "Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited" (EMA/768628/2014).

⁹⁷ EMA, Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited (EMA/42176/2014 Rev. 1, Corr); EMA, Draft proposal for an addendum, on transparency, to the "Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited (EMA/641479/2014); EMA, Draft Appendix to Draft proposal for an addendum, on transparency, to the "Functional specifications for the EU portal and EU database to be audited" (EMA/768628/2014).

⁹⁸ Erwägung 51 der VO 536.

Datenbank eingespielt worden sind, ergibt sich der Standard für die Aufzeichnung, Behandlung und Lagerung aus den Art. 80 ff. VO 536.

Davon unbeschadet sind die Sponsoren weiterhin verpflichtet, ihren Aufbewahrungspflichten nachzukommen. Art. 58 VO 536 sieht eine Aufbewahrungszeit des Master Files von 25 Jahren vor.

4.2.6.3.2. Im Einzelnen zur KlinV

Gemäss Art. 45 Abs. 1 KlinV muss der Sponsor sämtliche Daten, die einen klinischen Versuch mit Arzneimitteln betreffen, während mindestens 10 Jahren aufbewahren. Allerdings verlangen die KEK häufig, dass die Personendaten nach Ablauf der 10-jährigen Aufbewahrungsfrist gelöscht werden (aus datenschutzrechtlichen Überlegungen). Gemäss der VO 536 wird die Aufbewahrungspflicht von 25 Jahren jedoch insbesondere auch aus Gründen der „Sicherheit und Rechte der Prüfungsteilnehmer sowie der Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten“ gefordert, weil dadurch eine „akkurate Berichterstattung und Auswertung sowie eine wirksame Überwachung durch den Sponsor und wirksame Inspektionen durch die Mitgliedstaaten“ erst ermöglicht wird.⁹⁹ Dadurch entsteht ein Konflikt zwischen der EU-Regelung und der Schweizer Regelung.

4.2.6.4. Aktualisierung der Datenbank

4.2.6.4.1. Im Einzelnen zur VO 536/2014

Der Sponsor aktualisiert die EU-Datenbank laufend mit jeglicher Änderung der klinischen Prüfung, bei denen es sich nicht um wesentliche Änderungen handelt, die aber dennoch für die Überwachung durch betroffene Mitgliedstaaten relevant sind (Art. 81 Abs. 9 VO 536). Gemäss Art. 55 Abs. 2 VO 536 wird die Prüferinformation aktualisiert, sobald neue relevante Sicherheitsinformationen verfügbar werden, und mindestens einmal jährlich vom Sponsor überprüft.

4.2.6.4.2. Im Einzelnen zu KlinV

Die KlinV enthält keine Vorschriften zur Aktualisierung der Datenbank. Es gelten jedoch die Anforderungen der Datenschutzgesetzgebung, der zufolge namentlich alle bearbeiteten Daten berichtigt werden sollen, wenn sie sich im Hinblick auf den Zweck ihrer Beschaffung oder Bearbeitung als unrichtig oder unvollständig erweisen (Art. 5 DSG).

⁹⁹ Erwägung 51 der VO 536.

4.2.6.5. Der Öffentlichkeit zugängliche Daten und Informationen

4.2.6.5.1. Im Einzelnen zur VO 536/2014

Art. 81 VO 536 begründet die Rechtsgrundlage für die Aufsichtsbehörde, die in die EU-Datenbank übermittelten Daten zu veröffentlichen: Was in der Datenbank eingespeist wurde, ist gemäss Art. 81 VO 536 Abs. 2 und 4 der Öffentlichkeit zugänglich zu machen, soweit nicht die in Abs. 4 Bst. a-d, 5 und 7 geregelten Ausnahmen greifen.

Die gemäss Art. 81 (4) VO 536 öffentlich zugängliche EU-Datenbank soll „dazu beitragen, die öffentliche Gesundheit zu schützen, die Innovationsfähigkeit der europäischen medizinischen Forschung zu stärken und gleichzeitig den berechtigten wirtschaftlichen Interessen der Sponsoren Rechnung tragen.“¹⁰⁰

Unionsbürger können über die Datenbank Zugriff auf die bei klinischen Prüfungen gewonnenen Daten und klinische Informationen über Arzneimittel erhalten. Zu diesem Zweck sehen Art. 81 Abs. 2, 3. und 4. Satz VO 536 vor, dass alle Daten in der EU-Datenbank in einem Format dargestellt werden müssen, das sich problemlos durchsuchen lässt, alle in Bezug zu einander stehenden Daten aufgrund der einheitlichen EU-Prüfungsnummer als solches kenntlich sind, und in der EU-Datenbank und anderen von der Agentur verwalteten Datenbanken enthaltene Daten und Dokumente mittels Hyperlinks miteinander verknüpft werden, soweit sie in Bezug zueinander stehen. Von der öffentlichen Zugänglichkeit ausgenommen sind Daten, welche vertraulich zu behandeln sind (Art. 81 Abs. 4 Bst. a)-d) VO 536):

- a) Schutz personenbezogener Daten gemäss der Verordnung (EG) Nr. 45/2001;
- b) Schutz von Betriebs- oder Geschäftsgeheimnissen, insbesondere durch Berücksichtigung des Status der Zulassung des Arzneimittels, sofern kein übergeordnetes öffentliches Interesse an der Offenlegung besteht;
- c) Schutz vertraulicher Mitteilungen zwischen Mitgliedstaaten bezüglich der Ausarbeitung des Bewertungsberichts;
- d) Gewährleistung einer wirksamen Überwachung der Durchführung einer klinischen Prüfung durch die Mitgliedstaaten.

Gemäss Art. 81 Abs. 5 VO 536 sind in den Antragsunterlagen enthaltene Daten vor der Entscheidung über die klinische Prüfung nicht zugänglich, sofern kein übergeordnetes öffentliches Interesse an Offenlegung besteht. Personenbezogene Daten der Prüfungsteilnehmer werden der Öffentlichkeit nicht zugänglich gemacht (Art. 81 Abs. 7 VO 536).

¹⁰⁰ Erwägung 67 der VO 536; siehe auch Art. 81 (2) VO 536.

4.2.6.5.2. Im Einzelnen zu HFG / KlinV

Das Schweizerische Pendant zur EU-Datenbank bildet die ergänzende Datenbank des Bundes über die SNCTP (Art. 64 KlinV). Art. 67 Abs. 1 KlinV hält lediglich fest, dass der öffentliche Zugang zu Informationen über in der Schweiz durchgeführte klinische Versuche durch einen informatikbasierten Zugang zu einem Register oder mehreren Registern (Portal) sichergestellt wird:

¹ Der öffentliche Zugang zu Informationen über in der Schweiz durchgeführte klinische Versuche wird durch einen informatikbasierten Zugang zu einem Register oder mehreren Registern (Portal) sichergestellt.

Abs. 2 derselben Bestimmung umschreibt die Zwecke: des öffentlichen Zugangs wie folgt:

² Das Portal ermöglicht namentlich:

- a. die Verknüpfung der Daten der ergänzenden Datenbank des Bundes mit denjenigen der zulässigen Register nach Artikel 64 Absatz 1;
- b. die stichwortorientierte Suche nach klinischen Versuchen.

Der genaue Umfang der Veröffentlichung wird jedoch nicht geregelt. Wir gehen davon aus, dass Art. 67 Abs. 1 KlinV keine gesetzliche Grundlage für die Durchbrechung von Geheimhaltungsgewährleistungen und -pflichten enthält, sondern nur besagt, wie die Daten öffentlich zugänglich gemacht werden sollen, soweit diese öffentliche Zugänglichkeit anderweitig rechtlich vorgesehen ist. Ob eine vertiefte juristische Analyse zu einer anderen Auslegung führen würde, bleibe dahingestellt; diese Analyse liegt ausserhalb der Fragestellung der vorliegenden Untersuchung.

Näher geregelt ist nur die Datenbekanntgabe. Für diese gelten gemäss Art. 59 HFG folgende Regeln:

- Abs. 1: an für den Vollzug des HFG zuständigen Stellen sowie Organisationen und Personen des öffentlichen und privaten Rechts, die mit, durch das HFG übertragenen, Aufgaben betraut wurden.
- Abs. 2: an Zivil- und Strafgerichte.
- Abs. 3: Daten, die von allgemeinem Interesse sind und sich auf die Anwendung des HFG beziehen dürfen veröffentlicht werden (Art. 11 Abs. 3 OV-HF)
- Abs. 4: In übrigen Fällen an Dritte, sofern nicht personenbezogen und die Bekanntgabe einem überwiegenden Interesse entspricht oder sofern die Person im Einzelfall schriftlich eingewilligt hat.

Die Weiterverwendung von biologischem Material und gesundheitsbezogenen Personendaten für die Forschung regelt Art. 32 ff. HFG.

4.2.6.5.3. Abweichungen der EU-Rechtsordnung von der Schweizer Rechtsordnung

Die KlinV verweist „lediglich“ auf die ICH-GCP Leitlinien und regelt die Transparenz im Einklang mit der Deklaration von Helsinki. Zwar werden bereits in der Deklaration von Helsinki die Registrierung von Forschung sowie Publikation und Verbreitung von Prüfungsergebnissen als ethische Grundsätze angesprochen:

Research Registration and Publication and Dissemination of Results

[...] 36. Researchers, authors, sponsors, editors and publishers all have ethical obligations with regard to the publication and dissemination of the results of research. Researchers have a duty to make publicly available the results of their research on human subjects and are accountable for the completeness and accuracy of their reports. All parties should adhere to accepted guidelines for ethical reporting. Negative and inconclusive as well as positive results must be published or otherwise made publicly available. Sources of funding, institutional affiliations and conflicts of interest must be declared in the publication. Reports of research not in accordance with the principles of this Declaration should not be accepted for publication.

Im Rahmen der ICH-GCP Leitlinien wurden die Veröffentlichungsregeln der Deklaration von Helsinki jedoch nicht vollständig übernommen. Die Grundsätze der GKP gemäss ICH-Leitlinien erfassen „nur“ den Zeitraum der Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung. Die Veröffentlichung fällt nicht in dessen Geltungsbereich, da diese erst nach der Durchführung erfolgt, und durch die Leitlinien auch nicht explizit angesprochen wird.¹⁰¹

Anders verhält es sich unter der VO 536: Neben Registrierung, Aufzeichnung von Daten und Informationen, Umfang und Art der Speicherung, werden zusätzlich auch der Zugang zur Datenbank, Suchfunktionen und Darstellung der Suchergebnisse von der VO geregelt und vor allem auch der Zeitraum nach Abschluss der eigentlichen Prüfung erfasst. Art. 81 Abs. 2 VO 536 spricht von „problemloser“ Durchsuchbarkeit, die insbesondere durch die erleichterte Zuordenbarkeit der vielfältigen Information gewährleistet werden soll.

4.2.6.5.4. Bewertung der festgestellten Abweichungen der Schweizer Rechtsordnung von der EU-Rechtsordnung

In den Bereichen, in denen die Anforderungen der VO 536 über diejenigen der ICH-Leitlinien und der Deklaration von Helsinki hinausgehen, stellt sich zunächst die Frage, inwieweit die Transparenzvorgaben der VO 536 zu den von der VO 536 geschützten Grundsätzen der

¹⁰¹ <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (3.07.2017).

guten klinischen Praxis zählen.¹⁰² Da den ICH-GCP Leitlinien unter der VO 536 lediglich subsidiärer Charakter zukommt, finden zunächst die Grundsätze der guten klinischen Praxis Anwendung, wie sie in der VO 536 niedergelegt sind. Somit wird auch die Gleichwertigkeit der Schweizer Rechtsordnung hinsichtlich der Veröffentlichung von Daten am Massstab der Grundsätze der VO 536 gemessen und erst subsidiär an denen der ICH-Leitlinien. Sofern die Transparenzbestimmungen der VO 536 dort als Teil der guten klinischen Praxis zu verstehen sind, könnten gewisse Schweizer Akteure hinsichtlich der Veröffentlichungsbestimmungen im Hinblick auf die Anerkennung der Gleichwertigkeit strengeren Anforderungen unterliegen als bisher. Denn sofern in der Schweiz erhobene Daten in der EU genutzt werden sollen (sei es bei multizentrischen Versuchen oder als Grundlage für die Zulassung Schweizer Medikamente zum EU-Markt), würde es für die weitere Verwertbarkeit der Daten darauf ankommen, dass der Schweizer Akteur ein Verhalten gezeigt hat, das nach Einschätzung der EU oder ihrer Mitgliedstaaten der nach EU-Massstäben einzufordernden guten klinische Praxis gleichwertig („äquivalent“) ist. Eine parallele Regelung der öffentlichen Zugänglichkeit wie in VO 536 in der Schweiz wäre ein SNCTP Portal, welches im selben Umfang Zugang zu Daten für Schweizer Bürger verschaffen würde.

Allfällige äquivalenzbezogene (Art. 79, 25 Abs. 5 VO 536) Bedenken würden zerstreut, wenn die Transparenzvorschriften nicht als Vorschriften anzusehen sind, die Teil der guten klinische Praxis gemäss der VO 536 darstellen, und auch nicht schwerpunktmässig der Belastbarkeit der in die EU-Datenbank eingespielten Daten dienen, sondern dem (Konsumenten-) Schutz künftiger Patienten und Probanden Rechnung tragen. Unbeschadet des auch in diesem Falle zu bejahenden besonderen gesetzgeberischen Interesses seitens des EU-Gesetzgebers, würde das grundsätzliche Anliegen der VO 536 – der Schutz der Rechte, der Sicherheit, der Würde und des Wohls der Prüfungsteilnehmer, sowie die Lieferung zuverlässiger und belastbarer Daten (Art. 3 VO 536) – weniger tangiert.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass erstere Sicht der Dinge dem Handeln der zuständigen EU-Behörden zugrunde gelegt werden wird. In diesem Falle bestünde im Hinblick auf die Sicherstellung der Äquivalenz entsprechender Handlungsbedarf.

¹⁰² Nr. 8 des Anhangs I der RL 2001/83/EG i.V.m. Art. 96 Abs. 2 VO 536 verweist auf die Grundsätze der GKP gemäss der VO 536.

4.2.7. Datenschutz

4.2.7.1. Im Einzelnen zur VO 536/2014

Bei klinischen Prüfungen werden in erheblichem Masse personenbezogene Daten gewonnen und in mannigfaltiger Weise verarbeitet. *Personenbezogene Daten* erfassen insbesondere auch Informationen über eine bestimm**bare** Person, mithin über solche Personen, die direkt oder indirekt identifiziert werden können. Dies kann etwa durch Zuordnung zu einer Kennnummer oder anhand einer oder mehrerer spezifischer Elemente geschehen, die Ausdruck der physischen, physiologischen oder psychischen Identität einer Person sind (Art. 2 a) der Richtlinie 95/46/EG; im folgenden RL 95/46).¹⁰³ *Verarbeitung personenbezogener Daten* wird gem. Art. 2 b) RL 95/46 definiert als jeder „mit oder ohne Hilfe automatisierter Verfahren ausgeführten Vorgang oder jede Vorgangsreihe im Zusammenhang mit personenbezogenen Daten wie das Erheben, das Speichern, die Organisation, die Aufbewahrung, die Anpassung oder Veränderung, das Auslesen, das Abfragen, die Benutzung, die Weitergabe durch Übermittlung, Verbreitung oder jede andere Form der Bereitstellung, die Kombination oder die Verknüpfung sowie das Sperren, Löschen oder Vernichten“.

Damit gilt für die Verarbeitung personenbezogener Daten in den Mitgliedstaaten im Rahmen klinischer Prüfungen, die „unter Überwachung der zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten, insbesondere der von den Mitgliedstaaten benannten öffentlichen unabhängigen Behörden“ stehen, RL 95/46, während für die Verarbeitung personenbezogener Daten durch Kommission und EMA die Verordnung (EG) Nr. 45/2001¹⁰⁴ (VO 45/2001) gilt. Die neue Datenschutzgrundverordnung (DS-GVO),¹⁰⁵ die bereits vor der neuen VO 536 wirksam wurde, löste zum 25. Mai 2018 die RL 95/46 ab (Art. 94 (1) DS-GVO); Verweise auf RL 95/46 gelten als Verweise auf die neue DS-GVO (Art. 94 (2) DS-GVO). Gem. Art. 2(3) und 98 DS-GVO wird auch das die EU-Institutionen betreffende Datenschutzrecht in VO 45/2001 an die DS-GVO angepasst werden.

¹⁰³ Richtlinie 95/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 24. Oktober 1995 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr, Amtsblatt Nr. L 281 vom 23.11.1995, S. 31 – 50.

¹⁰⁴ Verordnung (EG) Nr. 45/2001 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2000 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten durch die Organe und Einrichtungen der Gemeinschaft und zum freien Datenverkehr, Amtsblatt Nr. L 8 vom 12.01.2001, S. 1 – 22.

¹⁰⁵ Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG (Datenschutz-Grundverordnung), Amtsblatt Nr. L 119, 4.5.2016, S. 1–88.

Die neue DS-GVO definiert in Art. 4 Ziff. 15 *Gesundheitsdaten* als „personenbezogene Daten, die sich auf die körperliche oder geistige Gesundheit einer natürlichen Person, einschliesslich der Erbringung von Gesundheitsdienstleistungen, beziehen und aus denen Informationen über deren Gesundheitszustand hervorgehen“¹⁰⁶ und enthält in Art. 9 (insb. Bst. i) und j) weitergehende Ausnahmen vom Verbot der Verarbeitung von Gesundheitsdaten zugunsten von Wissenschaft und Gesundheitsschutz. Das (neue) Datenschutzrecht der Union ist nicht Gegenstand dieser Analyse und des Abgleichs. Deshalb beschränken sich die diesbezüglichen Ausführungen auf die folgenden Punkte:

- Grundsätzlich findet in der EU Datenschutzrecht auch auf klinische Prüfungen Anwendung; dies folgt sowohl aus dem Verfassungsrecht der Mitgliedstaaten (in Deutschland etwa das Recht auf informationelle Selbstbestimmung)¹⁰⁷ und im Hinblick auf die Massnahmen der EU-Institutionen bzw. Massnahmen zur Umsetzung von Unionsrecht insbesondere aus der Grundrechtecharta (GrCh), die das Grundrecht auf Schutz personenbezogener Daten in Art. 8 GrCh ausdrücklich anerkennt.
- Zahlreiche der bereits vorgestellten Normen der VO 536 – insbesondere diejenigen zu den Einwilligungserfordernissen für Probanden und dem jederzeitigen Recht des Rücktritts – dienen der Verwirklichung dieses Anspruchs. So finden sich in der VO 536 zahlreiche Regelungen, durch die das Recht auf Schutz personenbezogener Daten gestärkt wird, etwa im Zusammenhang mit Zugang, Berichtigung und Löschung von Daten durch betroffene Personen.¹⁰⁸ Indes finden sich in VO 536 auch vereinzelt Beschränkungen des Rechts auf

¹⁰⁶ Siehe auch Ziff. 13: („genetische Daten“ personenbezogene Daten zu den ererbten oder erworbenen genetischen Eigenschaften einer natürlichen Person, die eindeutige Informationen über die Physiologie oder die Gesundheit dieser natürlichen Person liefern und insbesondere aus der Analyse einer biologischen Probe der betreffenden natürlichen Person gewonnen wurden“) sowie Ziff. 14 („biometrische Daten“ mit speziellen technischen Verfahren gewonnene personenbezogene Daten zu den physischen, physiologischen oder verhaltenstypischen Merkmalen einer natürlichen Person, die die eindeutige Identifizierung dieser natürlichen Person ermöglichen oder bestätigen, wie Gesichtsbilder oder daktyloskopische Daten“).

¹⁰⁷ Grundlegend BVerfG, Urteil v. 15. Dezember 1983, Az. 1 BvR 209, 269, 362, 420, 440, 484/83, BVerfGE 65, 1.

¹⁰⁸ Artikel 56 VO 536 zur Aufzeichnung, Verarbeitung, Behandlung und Speicherung von Informationen: „(1) Alle Daten zu einer klinischen Prüfung werden durch den Sponsor oder gegebenenfalls den Prüfer so aufgezeichnet, verarbeitet, behandelt und gespeichert, dass sie korrekt übermittelt, ausgelegt und überprüft werden können, wobei gleichzeitig die Vertraulichkeit der Unterlagen und der personenbezogenen Daten der Prüfungsteilnehmer gemäss dem geltenden Recht zum Datenschutz gewahrt bleibt.

(2) Es werden geeignete technische und organisatorische Massnahmen getroffen, um die verarbeiteten Informationen und personenbezogenen Daten vor unbefugtem oder unrechtmässigem Zugriff, unbefugter und unrechtmässiger Bekanntgabe, Verbreitung und Veränderung sowie vor

Schutz personenbezogener Daten. Dazu zählt insbesondere die Regelung, dass der Widerruf einer Einwilligung nach Aufklärung keine Auswirkungen auf die Ergebnisse bereits durchgeführter Tätigkeiten haben soll, wie etwa die Speicherung und Verwendung von Daten, die auf der Grundlage der Einwilligung nach Aufklärung vor deren Widerruf gewonnen wurden.¹⁰⁹ Damit soll die Belastbarkeit und Zuverlässigkeit von Daten aus klinischen Prüfungen, die zu wissenschaftlichen Zwecken benutzt werden, geschützt werden. Die verfassungsrechtlichen Grundlagen dieser Positionen finden sich unter anderem in Art. 13 GrCh (Freiheit der Wissenschaft) und Art. 35 GrCh (Gesundheitsschutz).“

- Danach steht fest, dass die eingangs besprochenen detaillierten Regelungen zum Datenschutz und zur informationellen Selbstbestimmung keine nachgeordneten *modi operandi* sind, sondern verfassungsrechtlich mandatierte, grundlegende Vorgaben, die der Sicherung der Rechte und der Würde (Art. 3 a) VO 536) der Prüfungsteilnehmer dienen.
- Des Weiteren ist im Lichte der auch in der Schweiz prominent geführten Diskussion um den Datenaustausch mit Drittstaaten (*Swiss-US Privacy Shield*¹¹⁰) die Vorschrift des Kapitels V („Übermittlungen personenbezogener Daten an Drittländer oder an internationale Organisationen“) und dort insb. des Artikel 44 (1) DS-GVO („Allgemeine Grundsätze der Datenübermittlung“) von Interesse:

Jedwede Übermittlung personenbezogener Daten, die bereits verarbeitet werden oder nach ihrer Übermittlung an ein Drittland oder eine internationale Organisation verarbeitet werden sollen, ist nur zulässig, wenn der Verantwortliche und der Auftragsverarbeiter die in diesem Kapitel niedergelegten Bedingungen einhalten und auch die sonstigen Bestimmungen dieser Verordnung eingehalten werden; dies gilt auch für die etwaige Weiterübermittlung personenbezogener Daten

Vernichtung oder zufälligem Verlust zu schützen, insbesondere wenn die Verarbeitung die Übertragung über ein Netzwerk umfasst“.

Artikel 81 VO 536 zur EU-Datenbank: „(1) – (9) ... (10) Die Agentur, die Kommission und die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass die betroffenen Personen ihre Informations-, Auskunfts-, Berichtigungs- und Widerspruchsrechte in Einklang mit der Verordnung (EG) Nr. 45/2001 und den nationalen Datenschutzvorschriften zur Umsetzung der Richtlinie 95/46/EG wirksam wahrnehmen können. Dazu gehört, dass die Betroffenen ihr Recht auf Auskunft über die sie betreffenden Daten und auf Berichtigung oder Löschung unrichtiger oder unvollständiger Daten tatsächlich ausüben können. Die Agentur, die Kommission und die Mitgliedstaaten stellen in ihrem jeweiligen Zuständigkeitsbereich sicher, dass unrichtige oder unrechtmässig verarbeitete Daten gemäss geltendem Recht gelöscht werden. Korrekturen und Löschungen von Daten werden schnellstmöglich, spätestens jedoch 60 Tage, nachdem die betroffene Person dies verlangt hat, vorgenommen“.

¹⁰⁹ Art. 28 Abs. 3 Satz 2 VO 536: „Unbeschadet der Richtlinie 95/46/EG hat der Widerruf der Einwilligung nach Aufklärung keine Auswirkungen auf Tätigkeiten, die auf der Grundlage der Einwilligung nach Aufklärung bereits vor deren Widerruf durchgeführt wurden, oder auf die Verwendung der auf dieser Grundlage erhobenen Daten.“

¹¹⁰ <https://www.edoeb.admin.ch/edoeb/de/home/datenschutz/handel-und-wirtschaft/uebermittlung-ins-ausland/datenuebermittlung-in-die-usa/swiss-us-privacy-shield--neuer-rahmen-fuer-datenuebermittlungen-.html> (22.10.2018), sowie EuGH, Rs. C-362/14, U. v. 6. Oktober 2015 (Maximilian Schrems ./ Data Protection Commissioner).

durch das betreffende Drittland oder die betreffende internationale Organisation an ein anderes Drittland oder eine andere internationale Organisation. Alle Bestimmungen dieses Kapitels sind anzuwenden, um sicherzustellen, dass das durch diese Verordnung gewährleistete Schutzniveau für natürliche Personen nicht untergraben wird.

Gemäss Art. 45 DS-GVO kann die Übermittlung personenbezogener Daten an ein Drittland oder eine internationale Organisation vorgenommen werden, “wenn die Kommission beschlossen hat, dass das betreffende Drittland, ein Gebiet oder ein oder mehrere spezifische Sektoren in diesem Drittland oder die betreffende internationale Organisation ein angemessenes Schutzniveau bietet”.

Gemäss Art. 45 (2) DS-GVO berücksichtigt die Kommission bei der Prüfung der Angemessenheit des gebotenen Schutzniveaus insbesondere

a) die Rechtsstaatlichkeit, die Achtung der Menschenrechte und Grundfreiheiten, die in dem betreffenden Land bzw. bei der betreffenden internationalen Organisation geltenden einschlägigen Rechtsvorschriften sowohl allgemeiner als auch sektoraler Art — auch in Bezug auf öffentliche Sicherheit, Verteidigung, nationale Sicherheit und Strafrecht sowie Zugang der Behörden zu personenbezogenen Daten — sowie die Anwendung dieser Rechtsvorschriften, Datenschutzvorschriften, Berufsregeln und Sicherheitsvorschriften einschliesslich der Vorschriften für die Weiterübermittlung personenbezogener Daten an ein anderes Drittland bzw. eine andere internationale Organisation, die Rechtsprechung sowie wirksame und durchsetzbare Rechte der betroffenen Person und wirksame verwaltungsrechtliche und gerichtliche Rechtsbehelfe für betroffene Personen, deren personenbezogene Daten übermittelt werden,

b) die Existenz und die wirksame Funktionsweise einer oder mehrerer unabhängiger Aufsichtsbehörden in dem betreffenden Drittland oder denen eine internationale Organisation untersteht und die für die Einhaltung und Durchsetzung der Datenschutzvorschriften, einschliesslich angemessener Durchsetzungsbefugnisse, für die Unterstützung und Beratung der betroffenen Personen bei der Ausübung ihrer Rechte und für die Zusammenarbeit mit den Aufsichtsbehörden der Mitgliedstaaten zuständig sind, und

c) die von dem betreffenden Drittland bzw. der betreffenden internationalen Organisation eingegangenen internationalen Verpflichtungen oder andere Verpflichtungen, die sich aus rechtsverbindlichen Übereinkünften oder Instrumenten sowie aus der Teilnahme des Drittlands oder der internationalen Organisation an multilateralen oder regionalen Systemen insbesondere in Bezug auf den Schutz personenbezogener Daten ergeben.

Gemäss Art. 45 (3) DS-GVO kann die Kommission auf dem Wege eines Durchführungsrechtsaktes nach der Beurteilung der Angemessenheit des Schutzniveaus beschliessen, dass ein Drittland oder eine internationale Organisation ein angemessenes Schutzniveau aufweisen. Falls ein solcher Beschluss nicht vorliegt, darf gemäss Art. 46 (1) DS-GVO ein Verantwortlicher oder ein Auftragsverarbeiter personenbezogene Daten an ein Drittland oder eine internationale Organisation nur übermitteln, sofern der Verantwortliche oder der

Auftragsverarbeiter geeignete Garantien vorgesehen hat und sofern den betroffenen Personen durchsetzbare Rechte und wirksame Rechtsbehelfe zur Verfügung stehen.

4.2.7.2. Im Einzelnen zu HFG / KlinV

Das HFG definiert gesundheitsbezogene Personendaten als Informationen über eine bestimmte oder bestimmbare Person, die sich auf deren Gesundheit oder Krankheit beziehen, einschliesslich ihrer genetischen Daten. Bei deren Weiterverwendung differenziert es zwischen unverschlüsselten, verschlüsselten und anonymisierten sowie zwischen genetischen und nichtgenetischen Daten (vgl. Art. 32 und 33 HFG) und nennt unterschiedliche Anforderungen. Sollen genetische Daten anonymisiert werden resp. nichtgenetische Daten in verschlüsselter Form weiterverwendet werden, so reicht es aus, dass die betroffenen Personen resp. deren Angehörige nach hinreichender Aufklärung nicht widersprochen haben. Eine eigentliche Einwilligung ist nicht erforderlich (Vgl. Art. 32 Abs. 3 und Art. 33 Abs. 2 HFG). Zudem besteht die Möglichkeit, die gesundheitsbezogenen Daten für Forschungszwecke zu verwenden, auch wenn keine Einwilligung vorliegt, wenn die Voraussetzungen von Art. 34 HFG erfüllt sind, nämlich wenn:

- a. es unmöglich oder unverhältnismässig schwierig ist, die Einwilligung einzuholen beziehungsweise über das Widerspruchsrecht zu informieren, oder dies der betroffenen Person nicht zugemutet werden kann;
- b. keine dokumentierte Ablehnung vorliegt; und
- c. das Interesse der Forschung gegenüber dem Interesse der betroffenen Person, über die Weiterverwendung ihres biologischen Materials und ihrer Daten zu bestimmen, überwiegt.

Liegt ein Auslandbezug vor, so hält das HFG in Art. 42 fest, dass genetische Daten nur ins Ausland verschickt werden dürfen, wenn die betroffene Person eingewilligt hat, bei nicht genetischen Daten reicht es aus, wenn die Voraussetzungen von Art. 6 DSGVO erfüllt sind, das heisst, insbesondere eine Gesetzgebung angemessenen Schutz gewährleistet (Vgl. Art. 6 Abs. 1 DSGVO).

Schliesslich regelt Art. 60 Abs. 1 HFG, dass vertrauliche Daten an ausländische Behörden und Institutionen sowie an internationale Organisationen nur weitergegeben werden dürfen, wenn:

- a. völkerrechtliche Vereinbarungen oder Beschlüsse internationaler Organisationen dies erfordern;
- b. dies zur Abwendung einer unmittelbar drohenden Gefahr für Leben oder Gesundheit notwendig ist; oder
- c. dies die Aufdeckung schwerwiegender Verstösse gegen dieses Gesetz ermöglicht.

Nach Widerruf der Einwilligung in eine klinische Studie, sind die Daten grundsätzlich zu anonymisieren (vgl. Art. 9 KlinV). Wurden im Rahmen eines klinischen Versuchs während einer Notfallsituation Daten erhoben so dürfen sie trotz fehlender Einwilligung verwendet werden, falls die Studie ansonsten stark beeinträchtigt würde. In diesem Fall sind die Daten zu anonymisieren. Der Widerspruch bleibt jedoch vorbehalten (Art. 17 KlinV).

4.2.7.3. Abweichungen der Schweizer Rechtsordnung von der EU-Rechtsordnung

Im Unterschied zur Situation in der EU differenziert die schweizerische Gesetzgebung zwischen genetischen und nicht genetischen Daten. Die „Ausfuhr“ von genetischen Daten unterliegt dementsprechend strengeren Anforderungen, da diese gemäss der schweizerischen Gesetzgebung nur nach hinreichender Einwilligung zulässig ist. Die europäische Rechtsordnung verlangt zudem nicht, dass die Daten nach Widerruf grundsätzlich zu anonymisieren sind. Auf der anderen Seite kennt sie die Möglichkeit der Verwendung der während einer Notfallsituation erhobenen Daten bei fehlender Einwilligung nicht. Sie kennt auch das Widerspruchsrecht für die Weiterverwendung von nichtgenetischen Daten oder für die Anonymisierung nicht, sondern verlangt in jedem Fall die Einwilligung.

4.2.7.4. Bewertung der festgestellten Abweichungen der Schweizer Rechtsordnung von der EU-Rechtsordnung

Sowohl die VO 536 als auch das HFG enthalten spezielle Datenschutzregeln *und* verweisen jeweils auf das einschlägige Datenschutzrecht (DSG, DS-GVO); dabei wird Datenschutz als Teil des Schutzes der Prüfungsteilnehmer angesehen (vgl. Art. 28 Abs. 1 Bst. d VO 536). Es ist indes nicht Aufgabe dieses Gutachtens, das Europäische Datenschutzregime mit der geltenden Humanforschungsgesetzgebung resp. mit der allgemeinen Datenschutzgesetzgebung der Schweiz abzugleichen. Es sei darauf hingewiesen, dass die geplante Revision des schweizerischen Datenschutzgesetzes unter anderem darauf abzielt, die Entwicklungen in der EU nachzuvollziehen, damit die Datenübermittlung zwischen Schweizer Unternehmen und solchen in der EU weiterhin möglich bleibt. Sollte die Gleichwertigkeit des DSG von der EU Kommission nicht wieder bestätigt werden, hätte dies die Auswirkung, dass der Datentransfer durch staatsvertragliche Vereinbarungen abgesichert werden müsste, was aufwändig, aber nicht ungewohnt wäre.

4.2.8. Herstellung und Einführung von Prüfpräparaten und Hilfspräparaten

4.2.8.1. Im Einzelnen zur VO 536/2014

Die „Herstellung“ von Prüfpräparaten wird in Art. 2 Abs. 2 Ziffer 24 VO 536 definiert als „die vollständige oder teilweise Herstellung sowie die verschiedenen bei Abfüllung, Abpacken und Etikettierung (einschliesslich Verblindung) eingesetzten Verfahren“ (*‘Manufacturing’ means total and partial manufacture, as well as the various processes of dividing up, packaging and labelling (including blinding)*). Art. 2 Abs. 2 Ziffer 5 VO 536 definiert ein „Prüfpräparat“ als „ein Arzneimittel, das in einer klinischen Prüfung getestet oder als Vergleichspräparat, auch als Placebo, verwendet wird“ (*‘Investigational medicinal product’ means a medicinal product which is being tested or used as a reference, including as a placebo, in a clinical trial*). Ein „Hilfspräparat“ ist gemäss Art. 2 Abs. 2 Ziffer 8 VO 536 „ein für die Bedürfnisse einer klinischen Prüfung entsprechend der Beschreibung im Prüfplan eingesetztes Arzneimittel, das jedoch nicht als Prüfpräparat verwendet wird“ (*‘Auxiliary medicinal product’ means a medicinal product used for the needs of a clinical trial as described in the protocol, but not as an investigational medicinal product*).

Für die Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten ist in der EU eine Erlaubnis erforderlich (Art. 61 Abs. 1 VO 536). Sie wird dem Antragsteller erteilt, wenn er darlegt, dass er die vorgesehenen Voraussetzungen erfüllt, insbesondere auf die Dienste mindestens einer sachkundigen Person zurückgreifen kann (Art. 61 Abs. 2 Bst. b) VO 536). Ausnahmen von der Erlaubnispflicht gelten für gewisse Tätigkeiten in Krankenhäusern, Gesundheitszentren, Kliniken oder Apotheken (Art. 61 Abs. 5 VO 536). Die sachkundige Person stellt sicher, dass jede Charge von Prüfpräparaten den Anforderungen der Verordnung entspricht und bescheinigt dies auf Verlangen des Sponsors (Art. 62 VO 536). Die Prüfpräparate sind gemäss der guten Herstellungspraxis (*‘good manufacturing practice’ – GMP*) herzustellen, nämlich so, dass ihre Qualität und damit die Sicherheit der Teilnehmer und die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der erhobenen Daten gewährleistet sind. Der Kommission wird die Befugnis übertragen, Grundsätze und Leitlinien für die gute Herstellungspraxis und die Einzelheiten der Inspektion zur Gewährleistung der Qualität festzulegen. Sie erlässt zudem ausführliche Leitlinien, die im Einklang mit der guten Herstellungspraxis stehen, und veröffentlicht und überprüft sie (Art. 63 Abs. 1 VO 536).¹¹¹ Der Entwurf eines delegierten Rechtsakts zur Ergänzung der VO 536 und zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der guten

¹¹¹ Diese werden laufend auf ihrer Homepage: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_de auf Englisch aktualisiert und basieren auf den ICH-Leitlinien zu GMP, abrufbar unter: <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html> (29.6.2017).

Herstellungspraxis gestützt auf Art. 63 Abs. 1 VO 536 liegt vor und wird sechs Monate nach der Veröffentlichung im Amtsblatt der Europäischen Union Geltung erlangen (Art. 27 des Entwurfs).¹¹²

Prüfpräparate, die aus einem Drittstaat in die EU eingeführt werden, müssen unter Verwendung von Qualitätsstandards hergestellt worden sein, die denen der guten Herstellungspraxis mindestens gleichwertig sind (Art. 63 Abs. 3 VO 536). Die Mitgliedstaaten haben dabei die Einhaltung dieser Vorschriften durch Inspektionen zu gewährleisten (Art. 63 Abs. 4 VO 536).

In der Regel dürfen in klinischen Prüfungen nur zugelassene Hilfspräparate zum Einsatz kommen, es sei denn, es gäbe kein solches in der EU, oder es könne nicht billigerweise vom Sponsor erwartet werden, ein solches zu verwenden (Art. 59 VO 536). Ist ein Hilfspräparat nicht zugelassen, muss es unter Anwendung der guten Herstellungspraxis oder eines mindestens gleichwertigen Standards hergestellt worden sein, um die geeignete Qualität sicherzustellen (Art. 65 VO 536).

4.2.8.2. Im Einzelnen zum MRA zwischen der EU und der Schweiz

Im MRA Schweiz-EU¹¹³ Kapitel 15 über die Inspektion der guten Herstellungspraxis (GMP) für Arzneimittel und Zertifizierung der Chargen erkennen die EU und die Schweiz gegenseitig die relevanten Rechtsvorschriften bezüglich Herstellung, Einfuhr und Kennzeichnung von Prüf- und Hilfspräparaten, für welche die Anforderungen an die gute Herstellungspraxis (*Good Manufacturing Practice, GMP*) gelten, als äquivalent an. Diese sind seitens der EU insbesondere (noch) die Richtlinie über die gute Herstellungspraxis,¹¹⁴ die Richtlinie über die gute klinische Praxis¹¹⁵ sowie die Richtlinie über die klinischen Prüfungen mit

¹¹² Siehe unter: [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1497366178761&uri=PI_COM:Ares\(2017\)203309](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?qid=1497366178761&uri=PI_COM:Ares(2017)203309) (21.6.2017).

¹¹³ SR 0.946.526.81, Abkommen zwischen der Schweizerischen Eidgenossenschaft und der Europäischen Gemeinschaft über die gegenseitige Anerkennung von Konformitätsbewertungen vom 21. Juni 1999 – Mutual Recognition Agreement (MRA) – Stand am 14. April 2015. Siehe ausführlich zum Abkommen: Die Rechtsbeziehungen der Schweiz und der Europäischen Union, Thomas Cottier, Nicolas Diebold, Isabel Kölliker, Rachel Liechti-McKee, Matthias Oesch, Tetyana Payosova und Daniel Wüger, Bern, 2014, S. 245-249. Über die Guillotineklausel in Art. 21 ist das MRA mit den anderen „Bilateralen I“ verknüpft.

¹¹⁴ Richtlinie 2003/94/EG zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate, ABl. L 262 vom 14.10.2003, S. 22-26.

¹¹⁵ Richtlinie 2005/28/EG zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der guten klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate sowie von

Humanarzneimitteln.¹¹⁶ Diese Richtlinien werden mit Wirksamwerden der VO 536 aufgehoben (Art. 96 Abs. 1 VO 536 sowie Art. 15 DVO 2017/556) und durch diese ersetzt.

Seitens der Schweiz werden insbesondere das Heilmittelgesetz (HMG),¹¹⁷ die Arzneimittelbewilligungsverordnung (AMBV),¹¹⁸ die Arzneimittelzulassungsverordnung (AMZV)¹¹⁹ sowie die Verordnung über klinische Versuche¹²⁰ für die Herstellung und Einfuhr von Prüf- und Hilfspräparaten massgeblich. Aufgrund des MRA anerkennt die EU die schweizerische Rechtsordnung bezüglich Herstellung, Einfuhr und Kennzeichnung von Prüf- und Hilfspräparaten – einschliesslich der Zertifizierung der Chargen – als ihrer eigenen gleichwertig.¹²¹ In der EU sind die GMP-Inspektorate der Mitgliedstaaten¹²² und in der Schweiz das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic Konformitätsbewertungsstellen.¹²³ Sind Prüf- oder Hilfspräparate auf dem Schweizermarkt von der Swissmedic zugelassen, können sie daher ohne weitere Zertifizierungsverfahren auf dem EU-Markt angeboten werden.

Die staatsvertragliche Anerkennung der Äquivalenz führt dazu, dass in Bezug auf die Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten und Hilfspräparaten zwischen den Rechtsordnungen in der EU und der Schweiz keine Abweichungen bestehen, die bewertet werden müssten.

4.2.9. Haftung, Sicherstellungspflicht und Schadensersatz

4.2.9.1. Im Einzelnen zur VO 536/2014

In der EU verweisen Art. 75 und 95 VO 536 auf die zivil- und strafrechtlichen Haftungsregelungen der Mitgliedstaaten und stellen klar, dass die Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über die zivil- und strafrechtliche Haftung von Sponsoren und Prüfer durch die Verordnung nicht berührt werden.

Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte, ABl. L 91 vom 9.4.2005, S. 13-19.

¹¹⁶ Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln, ABl. L 121 vom 1.5.2001, S. 34.

¹¹⁷ SR 812.21.

¹¹⁸ SR 812.212.1.

¹¹⁹ SR 812.212.22.

¹²⁰ SR 810.305.

¹²¹ Siehe Art. 1 i.V.m. Kapitel 15 Abschnitt I des Abkommens.

¹²² Aufgelistet unter: http://www.hma.eu/nationalcontacts_hum.html (24.01.2017).

¹²³ Siehe Art. 1 i.V.m. Kapitel 15 Abschnitt II des Abkommens.

Art. 76 VO 536 sieht indes vor, dass als haftungsrechtlicher Boden die Mitgliedstaaten für Verfahren zur Entschädigung für jeden Schaden sorgen, der einem Prüfungsteilnehmer durch seine Teilnahme an einer klinischen Prüfung auf ihrem Hoheitsgebiet entsteht. Dies hat in Form einer Versicherung oder einer Garantie „oder ähnlichen Regelungen“ zu geschehen, die hinsichtlich ihres Zwecks gleichwertig sind und der Art und dem Umfang des Risikos entsprechen (Abs. 1). Sponsor und Prüfer wenden das Verfahren entsprechend den nationalen Vorschriften an (Abs. 2).

Zur Deckungssumme äussert sich die VO 536 nicht explizit, sondern belässt es bei der Umschreibung „der Art und dem Umfang des Risikos entsprechen“.

Art. 76 Abs. 3 VO 536 sieht allerdings eine Ausnahme für Sponsoren und Prüfer einer minimalinterventionellen klinischen Prüfung vor. Demnach dürfen die Mitgliedstaaten keine zusätzliche Anwendung des Verfahrens gemäss Absatz 1 verlangen, wenn alle Schäden, die einem Prüfungsteilnehmer aus der Verwendung des Prüfpräparats gemäss dem Prüfbericht dieser klinischen Prüfung in dem Mitgliedstaat entstehen könnten, durch das bereits vorhandene anwendbare Entschädigungssystem abgedeckt sind.

4.2.9.2. Im Einzelnen zu HFG / KlinV

Art. 19 HFG regelt die Haftung für Schädigungen der teilnehmenden Personen. Die gesetzliche Voraussetzung ist dabei wie folgt umschrieben: „Wer die Durchführung eines Forschungsprojekts mit Personen veranlasst, haftet für den Schaden, den sie im Zusammenhang mit dem Projekt erleiden. Der Bundesrat kann Ausnahmen von der Haftpflicht vorsehen“ (Art. 19 Abs. 1 HFG).

Art. 20 HFG sieht vor, dass die Haftung bzw. die Leistung von Schadenersatz im Schadensfall durch Versicherung oder in anderer Form „angemessen“ sicherzustellen sei.

In Art. 14 KlinV werden diese Bestimmungen näher ausgeführt (Ausnahmen von der Haftpflicht, Verlängerung der Verjährung, Ausnahmen von der Sicherstellungspflicht, Anforderungen an die Sicherstellung, Schutz der geschädigten Person gegenüber Versicherern).

Auch gemäss der schweizerischen Rechtsordnung haftet mithin grundsätzlich nach Art. 19 HFG Abs. 1 derjenige, der ein Forschungsprojekt mit Personen durchführt, für den Schaden, den sie im Zusammenhang mit dem Projekt erleiden. Der Bundesrat kann jedoch Ausnahmen von der Haftpflicht vorsehen. Voraussetzungen für Ausnahmen von der Haftpflicht hat er in Art. 10 KlinV präzisiert. Demnach wird von der Haftpflicht befreit, wer den Nachweis erbringen kann, dass der Schaden zurückzuführen ist auf:

- a. die Verabreichung eines zugelassenen, gemäss der Fachinformation angewendeten Arzneimittels;

b. die Verabreichung eines zugelassenen Arzneimittels, wenn diese in einer nach international anerkannten Qualitätskriterien verfassten Leitlinie als Standard ausgewiesen ist; [...]

Nach Art. 10 Abs. 2 KlinV wird zudem von der Haftpflicht befreit, wer beweist, dass der Schaden nicht über ein nach dem Stand der Wissenschaft zu erwartendes Mass ausgeht und:

- a. ein vergleichbarer Schaden auch dann hätte eintreten können, wenn sich die geschädigte Person zur Behandlung ihrer Krankheit der üblichen Therapie unterzogen hätte; oder
- b. im Fall von unmittelbar lebensbedrohlichen Krankheiten, zu deren Behandlung keine Standardtherapie besteht.

Die Schweizer Rechtsordnung sieht in Art. 20 HFG auch eine Sicherstellung der Haftung durch eine Versicherung oder in anderer Form vor, wobei der Bund und seine öffentlich-rechtlichen Anstalten und Körperschaften von der Sicherstellungspflicht ausgenommen sind. Ebenfalls von der Sicherstellungspflicht ausgenommen sind gemäss Art. 12 KlinV Schäden, die gemäss Art. 10 KlinV von der Haftpflicht ausgenommen sind sowie klinische Versuche der Kategorie A, die mit nur minimalen Risiken und Belastungen verbundenen Massnahmen einhergehen. Anhang 2 der KlinV sieht Mindestanforderungen an die Deckungssummen vor und unterscheidet zwischen Versuchen der Kategorie A, die mit mehr als nur minimalen Risiken und Belastungen verbunden sind, und übrigen Versuchen.

Die KlinV sieht Ausnahmen von der Haftung und der Sicherstellungspflicht vor: Klinische Versuche der Kategorie A mit minimalen Risiken und Belastungen, bilden eine Unterkategorie der klinischen Versuche der Kategorie A mit Heilmitteln. Diese sind nicht nur von der Bewilligungspflicht durch Swissmedic ausgenommen, sondern für sie gelten auch weitere besondere Vorschriften (vgl. Art. 39 Abs. 3, Art. 41 Abs. 4, Art. 42 Abs. 3, Anhang 3 Ziff. 1 KlinV). Vor allem aber fallen solche Versuche zugleich in die Kategorie der klinischen Versuche mit Arzneimitteln gemäss Art. 19 KlinV. Als solche wiederum sind sie unter bestimmten Voraussetzungen von der Haftpflicht befreit, wobei die Beweislast für die Erfüllung dieser Voraussetzungen beim verantwortlichen Prüfer bzw. Sponsor liegt (Art. 10 KlinV). Schliesslich bilden sie eine eigene Unterkategorie klinischer Versuche der Kategorie A mit Arzneimitteln, eben der mit minimalen Risiken und Belastungen verbundenen Versuche; aufgrund dieser Qualifikation sind sie auch von der Sicherstellungspflicht für die Entschädigung der Versuchsteilnehmer im Schadensfall befreit (Art. 12 KlinV).

4.2.9.3. Abweichungen der Schweizer Rechtsordnung von der EU-Rechtsordnung

Wie bereits oben dargestellt, zeigen sich Unterschiede bei der Differenzierung zwischen regulären klinischen Studien und klinischen Studien der Kategorie A mit Arzneimitteln gemäss

Art. 19 Abs. 1 und Abs. 2 KlinV sowie klinischen Prüfungen und minimalinterventionellen klinischen Studien gemäss VO 536 (siehe oben unter 4.2.1.3.). Aufgrund der im Detail divergierenden Begriffsdefinitionen ist der Kreis von klinischen Versuchen, welche von der Haftungs- und der Sicherstellungspflicht befreit sind, nach schweizerischer und EU-Regelung nicht deckungsgleich.

4.2.9.4. Bewertung der festgestellten Abweichungen der Schweizer Rechtsordnung von der EU-Rechtsordnung

Für klinische Versuche der Kategorie A mit minimalen Risiken und Belastungen gemäss KlinV gelten Erleichterungen (Befreiung von der Bewilligungspflicht durch Swissmedic, unter spezifischen Voraussetzungen von der Haftpflicht und von der Sicherstellungspflicht). Doch es kommen keine mit VO 536 konfligierenden Anforderungen hinzu. Daher ist dem Prüfer oder Sponsor in der Schweiz nicht verwehrt, die Regeln der VO 536 zu beachten.

Die VO 536 beschränkt sich auf die Verpflichtung der Mitgliedstaaten, ein Verfahren zur Entschädigung der Prüfungsteilnehmer für Schäden sowie die Sicherstellung dieser Entschädigung einzurichten und die Prüfungsteilnehmer darüber zu informieren. Damit bleibt den Mitgliedstaaten ein gewisser Spielraum (siehe auch Erwägung 62 zur VO 536).

Während gemäss Humanforschungsgesetzgebung derjenige, der die Durchführung eines Forschungsprojekts mit Personen veranlasst, „für den Schaden, den sie im Zusammenhang mit dem Projekt erleiden“ haftet (Art. 19 Abs. 1 HFG), verlangt die VO 536 die Einrichtung eines Verfahrens zur Entschädigung „für jeden Schaden, der einem Prüfungsteilnehmer durch seine Teilnahme an einer klinischen Prüfung^[124] [...] entsteht“ (Art. 76 Abs. 1 VO 536). Angesichts des Umstandes, dass sich der Bundesgesetzgeber dazu entschieden hat, die frühere Formulierung in der Heilmittelgesetzgebung („den Schaden, den sie im Rahmen des Versuchs erlitten hat“, Art. 7 alt VKlin) durch die neue Formulierung „im Zusammenhang mit dem Projekt“ (Art. 19 Abs. 1 HFG) zu ersetzen, sind keine Anhaltspunkte dafür ersichtlich,

¹²⁴ Gemäss Art. 2 Abs. 2, Ziff. 2 VO 536 ist eine „klinische Prüfung“: „eine klinische Studie, die mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt: a) Der Prüfungsteilnehmer wird vorab einer bestimmten Behandlungsstrategie zugewiesen, die nicht der normalen klinischen Praxis des betroffenen Mitgliedstaats entspricht; b) die Entscheidung, die Prüfpräparate zu verschreiben, wird zusammen mit der Entscheidung getroffen, den Prüfungsteilnehmer in die klinische Studie aufzunehmen, oder c) an den Prüfungsteilnehmern werden diagnostische oder Überwachungsverfahren angewendet, die über die normale klinische Praxis hinausgehen.“; Gemäss Art. 2 Abs. 2, Ziff. 6 VO 536 ist die „normale klinische Praxis“ das „Behandlungsregime, dem üblicherweise zur Behandlung, Verhütung oder Diagnose einer Krankheit oder Gesundheitsstörung gefolgt wird“.

dass äquivalenzrelevante Diskrepanzen zwischen den Haftungsbestimmungen des Schweizer und des EU-Rechts bestehen.¹²⁵

Solange keine anderslautenden Auslegungen und Konkretisierungen der Haftungsvoraussetzungen gemäss HFG und VO 536 vorliegen, kann davon ausgegangen werden, dass diese Voraussetzungen gleichwertig sind. Anders verhält es sich mit Bezug auf die Ausnahmen von der Haft- und Sicherstellungspflicht, welche die KlinV, anders als die VO 536, gestützt auf Art. 19 Abs. 1 Satz 2 HFG in Art. 12 vorsieht; diese Ausnahmen führen zu einem tieferen Schutzniveau in der Schweiz, so dass insofern Äquivalenz infrage gestellt werden kann.

4.2.10. Organisation und Verfahren

4.2.10.1. Im Einzelnen zur VO 536/2014

4.2.10.1.1. Organisation

Gemäss Art. 2 Abs. 2 Ziff. 11 VO 536 ist eine Ethikkommission im Sinn der VO 536 „ein in einem Mitgliedstaat eingerichtetes unabhängiges Gremium, das gemäss dem Recht dieses Mitgliedstaats eingesetzt wurde und dem die Befugnis übertragen wurde, Stellungnahmen für die Zwecke dieser Verordnung unter Berücksichtigung der Standpunkte von Laien, insbesondere Patienten oder Patientenorganisationen, abzugeben“. Die wissenschaftliche und ethische Bewertung von klinischen Prüfungen in der EU erfolgt somit in den Mitgliedstaaten und obliegt dort unabhängigen nationalen Ethikkommissionen; in jedem Mitgliedstaat muss mindestens eine Ethikkommission für klinische Prüfungen eingerichtet werden. Der jeweilige Staat regelt die Kommission(en) nach seinem eigenen Recht (Art. 4 Abs. 1 Unterabs. 2 VO 536).

Zwar steht es jedem Mitgliedstaat frei, eine oder mehrere Kommission(en) einzurichten, doch muss zumindest eine Kommission für den Mitgliedstaat verbindlich und abschliessend entscheiden können; denn jeder betroffene Mitgliedstaat muss dem Sponsor innerhalb von 5 Tagen nach Abschluss der Bewertung in Gestalt einer einzigen Entscheidung mitteilen, ob er den Antrag für eine klinische Prüfung genehmigt, unter Auflagen genehmigt, oder nicht genehmigt.

Ein Mitgliedstaat kann seiner oder seinen Ethikkommission(en) die volle Bewertungskompetenz übertragen, aber auch nur die ethische Überprüfung zuweisen und die Bewertung der übrigen Aspekte von Teil I und Teil II des Bewertungsberichts anderen Instanzen vorbehalten. In jedem Fall ist die Unabhängigkeit der Überprüfung zu gewährleisten; Art. 9 Abs. 1

¹²⁵ Der Vollständigkeit halber sei darauf hingewiesen, dass soweit ersichtlich, bislang Gerichtsent-scheide zur genauen Bedeutung der Neuformulierung des Art. 19 Abs. 1 HFG fehlen.

VO 536 legt die Anforderungen an die Unabhängigkeit der an der Bewertung beteiligten Personen (einschliesslich der Mitglieder von Ethikkommissionen) fest:

Die Mitgliedstaaten sorgen dafür, dass die Personen, die den Antrag validieren und bewerten, keine Interessenskonflikte haben, unabhängig vom Sponsor, der Prüfstelle, den beteiligten Prüfern und Personen, die die klinische Prüfung finanzieren, sowie frei von jeder anderen unzulässigen Beeinflussung sind. Um Unabhängigkeit und Transparenz zu gewährleisten, sorgen die Mitgliedstaaten dafür, dass Personen, die den Antrag hinsichtlich der in Teil I und Teil II des Bewertungsberichts behandelten Aspekte zulassen und bewerten, keine finanziellen oder persönlichen Interessen haben, die Auswirkungen auf ihre Unparteilichkeit haben könnten. Diese Personen geben jährlich eine Erklärung über ihre finanziellen Interessen ab.

Art. 9 Abs. 2 und 3 VO 536 umschreiben die Zusammensetzung der an der Bewertung einer konkreten klinischen Prüfung oder wesentlichen Änderung (siehe Art. 24 VO 536, der auf Art. 9 VO 536 verweist) beteiligten Personen, etwa Mitglieder einer Ethikkommission oder eines anderen Gremiums. Die mit der Bewertung betrauten Personen haben für jede Überprüfung einer konkreten klinischen Prüfung oder wesentlichen Änderung insgesamt über die für die Bewertung erforderlichen Qualifikationen und Erfahrungen zu verfügen (Abs. 2).

Insbesondere nimmt gemäss Abs. 3 „an der Bewertung ... mindestens ein Laie teil.“¹²⁶ Die Berücksichtigung der Standpunkte von Laien bedeutet nicht nur, dass Laien bei der Bewertung beigezogen werden sollen, sondern dass in jeder Ethikkommission auch Laien als Mitglieder Einsitz nehmen sollen.¹²⁷ Diese Regelung gilt ausdrücklich auch für die Bewertung von wesentlichen Änderungen (vgl. Art. 24 i.V.m. Art. 9 VO 536).

Ein zentraler Punkt für die Bewertung von multizentrischen klinischen Prüfungen ist die Bestimmung eines einzigen berichterstattenden Mitgliedstaates, dessen Entscheidung über Anträge für klinische Prüfungen und wesentliche Änderungen auch für alle anderen betroffenen Mitgliedstaaten gilt, sofern sich diese nicht fristgerecht äussern.

¹²⁶ Siehe auch Erwägung 18 zur VO 536: Die Mitgliedstaaten „... sollten auch sicherstellen, dass das erforderliche Fachwissen vorhanden ist. Im Einklang mit den internationalen Leitlinien sollte die Bewertung von einer angemessenen Anzahl von Personen gemeinsam vorgenommen werden, die insgesamt über die erforderlichen Qualifikationen und Erfahrungen verfügen. Die die Bewertung vornehmenden Personen sollten unabhängig vom Sponsor, der Prüfstelle und den beteiligten Prüfern sowie frei von jeder anderen unzulässigen Beeinflussung sein.“

¹²⁷ Siehe die Erwägung (18) zur VO 536: „Die Bestimmung der an der Bewertung des Antrags auf Durchführung einer klinischen Prüfung zu beteiligenden geeigneten Stelle(n) und die Organisation der Beteiligung von Ethik-Kommissionen innerhalb der in dieser Verordnung festgelegten Zeitpläne für die Genehmigung dieser klinischen Prüfung sollten dem betroffenen Mitgliedstaat überlassen bleiben. Diese Entscheidungen hängen von der internen Organisation des jeweiligen Mitgliedstaats ab. Bei der Auswahl der geeigneten Stelle(n) sollten die Mitgliedstaaten darauf achten, dass auch Laien einbezogen werden, insbesondere Patienten oder Patientenorganisationen. [...]“.

Innerhalb eines Mitgliedstaates können zwar durchaus mehrere Stellen bei der Genehmigung einer klinischen Prüfung mitwirken, doch im Interesse der wirksamen und effizienten Zusammenarbeit zwischen den Mitgliedstaaten muss jeder Mitgliedstaat für die Abwicklung der in den Kapitel II und III (Bewertung von klinischen Prüfungen und Bewertung von wesentlichen Änderungen) geregelten Verfahren eine nationale Kontaktstelle bezeichnen (Art. 83 VO 536; E. 69). So sind im Aussenverhältnis unter den Mitgliedstaaten und gegenüber den EU-Behörden je ein Sponsor als Kontaktstelle für alle an einer klinischen Prüfung beteiligten Sponsoren (siehe vorne) und eine Kontaktstelle für alle an den staatlichen Genehmigungsverfahren beteiligten staatlichen Instanzen zuständig.

Im Fall des Co-Sponsorings können die Beteiligten laut Art. 72 VO 536 die Verantwortlichkeiten untereinander vertraglich aufteilen (Abs. 1). Im Aussenverhältnis gegenüber den staatlichen Instanzen müssen sie jedoch gemeinsam, erstens, einen Sponsor bestimmen, der „für die Einhaltung der in den Kapiteln II und III festgelegten Verpflichtungen des Sponsors im Rahmen der Genehmigungsverfahren verantwortlich ist“, zweitens, einen Sponsor bestimmen, der „als Kontaktstelle für sämtliche Fragen, die Prüfungsteilnehmer, Prüfer oder betroffene Mitgliedstaaten im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung fungiert, und für die Beantwortung dieser Fragen verantwortlich ist“, und, drittens, einen Sponsor für zuständig erklären, der „für die Durchführung von gemäss Artikel 77 getroffenen Massnahmen verantwortlich ist“ (Abs. 2). Die Formulierung im Text erlaubt, diese drei Funktionen ein und demselben Sponsor zuzuweisen.

Mit Bezug auf Schweizer Sponsoren ist wichtig, dass ein Sponsor, der nicht in der EU niedergelassen ist, eine natürliche oder juristische Person mit Niederlassung in der EU als rechtliche Vertreterin mandatieren muss (Art. 74 Abs. 1 VO 536). Nur wenn eine klinische Prüfung eines solchen Sponsors in der Schweiz als Drittland und auf dem Hoheitsgebiet eines einzelnen EU-Mitgliedstaates durchgeführt werden soll, kann der betroffene Mitgliedstaat darauf verzichten; in diesem Fall muss allerdings der betroffene EU-Mitgliedstaat sicherstellen, dass der Sponsor mindestens einen Ansprechpartner als Kontaktstelle auf seinem Hoheitsgebiet benennt, über welchen die gesamte in der VO 536 vorgesehene Kommunikation abgewickelt wird (Art. 74 Abs. 2 VO 536). Analog genügt ein Ansprechpartner, wenn ein nicht in der EU niedergelassener Sponsor eine klinische Prüfung in mehreren EU-Mitgliedstaaten durchführt und sämtliche betroffenen Mitgliedstaaten auf die Ernennung eines rechtlichen Vertreters verzichten (Art. 74 Abs. 3 VO 536).

4.2.10.1.2. Dossier

Der betroffene Mitgliedstaat bestimmt, in welcher Sprache das Antragsdossier oder Teile davon abgefasst sein müssen (Art. 26 Unterabs. 1 VO 536); für Dokumente, die nicht für die

Prüfungsteilnehmer bestimmt sind, sollen sie allerdings „eine in medizinischen Kreisen allgemein verstandene Sprache in Erwägung“ ziehen (Unterabs. 2); dies gilt, obgleich an der Bewertung von Anträgen (für Prüfungen und wesentliche Änderungen) auch „mindestens ein Laie teilnehmen muss“ (Art. 9 Abs. 3 VO 536).

4.2.10.1.3. Antragseinreichung (Validierungsphase)

Der Sponsor reicht den Antrag ein und schlägt einen der EU-Staaten als sogenannten berichterstattenden Mitgliedstaat vor (Art. 5 Abs. 1 Unterabs. 2 VO 536). Der vorgeschlagene Mitgliedstaat kann diese Funktion ablehnen, andere betroffene Mitgliedstaaten können sich zur Übernahme bereit erklären. Sind mehrere Staaten zur Übernahme bereit, sollen sie sich untereinander auf einen berichterstattenden Staat einigen. Kommt keine Einigung zustande, fällt die Funktion des berichterstattenden Mitgliedstaates dem vom Sponsor vorgeschlagenen Mitgliedstaat zu (Art. 5 Abs. 1 Unterabs. 3-7 VO 536).

Gemäss Art. 5 Abs. 3 VO 536 prüft der berichterstattende Mitgliedstaat, ob die beantragte klinische Prüfung in den Geltungsbereich der VO 536 fällt, und ob das Bewertungsdossier gemäss Anhang 1 zur VO 536 vollständig ist; das Ergebnis der Prüfung teilt er dem Sponsor mit (Validierung). Die übrigen betroffenen Mitgliedstaaten können dem berichterstattenden Mitgliedstaat während den sieben ersten Tagen Anmerkungen mitteilen, die dafür von Belang sind.

Die Frist für die Validierung eines Gesuchs beträgt regulär 10 Tage, verlängerbar um maximal 15 Tage: Die ersten 6 Tage der 10-tägigen (resp. 25-tägigen, siehe sogleich) Validierungsfrist dienen der Entscheidung darüber, ob ein anderer als der vom Sponsor vorgeschlagene Staat die Funktion des berichterstattenden Mitgliedstaats ausüben soll. Die betroffenen Mitgliedstaaten können dem berichterstattenden Mitgliedstaat innert 7 Tagen Anmerkungen mitteilen, die für diese Validierung von Belang sind. Die 10-tägige Frist verlängert sich um maximal 15 weitere Tage, wenn das Validierungsergebnis negativ ausfällt. Der berichterstattende Mitgliedstaat setzt dem Sponsor nämlich ab Mitteilung des Entscheids eine Frist von maximal 10 Tagen, um Stellung zu nehmen resp. das Bewertungsdossier zu ergänzen, und teilt diesem seinen definitiven Entscheid bzgl. Validierung innert weiterer 5 Tage mit (Art. 5 Abs. 5 VO 536).

Gemäss Art. 4 Abs. 1 Unterabs. 3 VO 536 sorgen die Mitgliedstaaten dafür, dass die Fristen und Verfahren für die Überprüfung durch die Ethikkommissionen mit den Fristen und Verfahren, welche die Verordnung für die Bewertung des Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung festlegt, vereinbar sind.

Die Fristen der Validierungsphase sind regelmässig Verfallsfristen in dem Sinn, dass eine in der VO 536 vorgesehene Lösung in Kraft tritt, wenn die zuständige(n) Instanz(en) bis zum Ablauf der Frist keine Entscheidung getroffen hat bzw. haben. Kommt etwa innerhalb der 6-tägigen Frist für die Einigung auf einen berichterstattenden Mitgliedstaat keine Einigung zustande, gilt der vom Sponsor vorgeschlagene Staat als berichterstattender Mitgliedstaat (Art. 5 Abs. 1 Unterabs. 6 VO 536). Teilt der berichterstattende Mitgliedstaat dem Sponsor nicht innerhalb der 10-tägigen Validierungsfrist mit, ob die Validierungsvoraussetzungen gemäss Art. 3 Abs. 1 VO 534 erfüllt sind, gilt die beantragte klinische Prüfung als in den Geltungsbereich dieser Verordnung fallend und der Antrag als vollständig (Art. 5 Abs. 4 VO 536). Gleiches gilt, wenn der berichterstattende Mitgliedstaat zwar feststellt, dass der Antrag unvollständig ist oder die Prüfung nicht in den Geltungsbereich der Verordnung fällt, dies dem Sponsor aber nicht innerhalb der Frist von 5 Tagen mitteilt (Art. 5 Abs. 5 Unterabs. 3 VO 536). Dagegen gilt der Antrag als hinfällig, wenn der berichterstattende Mitgliedstaat dem Sponsor mitgeteilt hat, dass der Antrag unvollständig ist oder die Prüfung nicht in den Geltungsbereich der Verordnung fällt, dieser aber innerhalb der 10-tägigen Validierungsfrist keine Stellungnahme oder Dossierergänzung nachreicht (Art. 5 Abs. 5 Unterabs. 4 VO 536).

4.2.10.1.4. Bewertungsverfahren (Prüfungsphase)

Die Bewertung erfolgt durch Instanzen der Mitgliedstaaten; die Bewertung unter ethischen Gesichtspunkten muss von Ethikkommissionen der Mitgliedstaaten vorgenommen werden (Art. 4 VO 536). Das Verfahren ist zweigeteilt; für Teil I liegt die Federführung beim berichterstattenden Mitgliedstaat, für Teil II bei jedem betroffenen Mitgliedstaat. Die Bewertungsverfahren für die beiden Teile laufen zeitlich parallel.

Das Bewertungsverfahren für Teil I ist in drei Phasen gegliedert, wenn eine klinische Prüfung in mehr als einem Mitgliedstaat durchgeführt wird, nämlich in die Phasen der Erstbewertung durch den berichterstattenden Mitgliedstaat, der koordinierten Überprüfung durch alle betroffenen Mitgliedstaaten sowie der Konsolidierung durch den berichterstattenden Mitgliedstaat (Art. 6 Abs. 5 VO 536). Die Ausgestaltung des Verfahrens für Teil II hingegen bleibt den betroffenen Mitgliedstaaten überlassen (Art. 7 VO 536).

In der VO 536 sind für beide Teile der Bewertung verbindliche Maximalfristen festgelegt. Diese können nur verlängert werden, wenn zusätzliche Informationen des Sponsors eingeholt werden müssen (Art. 6 Abs. 7, Art. 7 Abs. 3 VO 536).

In Teil I des Bewertungsberichts äussert sich der berichterstattende Mitgliedstaat über folgende Aspekte (Art. 6 Abs. 1 VO 536):

- normale oder minimalinterventionelle klinische Prüfung (Bst. a);
- Übereinstimmung mit den Anforderungen in Art. 28 VO 536 an den therapeutischen Nutzen und den Nutzen der klinischen Prüfung für die öffentliche Gesundheit (Bst. b i);
- Bewertung der Risiken und Nachteile für die Prüfungsteilnehmer (Bst. b ii);
- Erfüllung der Anforderungen an Herstellung und Einfuhr von Prüfpräparaten und Hilfspräparaten gemäss Kapitel IX (Art. 60-65 VO 536) (Bst. c);
- Erfüllung der Etikettierungsvorschriften gemäss Kapitel X (Art. 66-70 VO 536) (Bst. d);
- Vollständigkeit und Angemessenheit der Prüferinformation gemäss Anhang I Bst. e (Art. 55 VO 536).

Befindet der berichterstattende Mitgliedstaat, dass die Prüfung bzgl. Teil I des Bewertungsberichts vertretbar ist, gilt diese Schlussfolgerung als Schlussfolgerung aller betroffenen Mitgliedstaaten (Art. 5 Abs. 2 VO 536); hält er die Prüfung bzgl. Teil I nicht für vertretbar, gilt auch diese Schlussfolgerung als Schlussfolgerung aller betroffenen Mitgliedstaaten (Art. 8 Abs. 5 VO 536). Genehmigt er den Antrag, können die betroffenen Mitgliedstaaten zwar für ihr Gebiet davon abweichen und die Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaates ablehnen, jedoch mit Bezug auf Teil I des Bewertungsberichts nur aus spezifischen, abschliessend aufgezählten Gründen (Art. 8 Abs. 2 Unterabs. 2 VO 536), nämlich:

- Schlechtere Behandlung der Prüfungsteilnehmer als sonst gemäss „normaler klinischer Praxis im betroffenen Mitgliedstaat“,
- Verstoss gegen nationale Rechtsvorschriften über spezifische Arten menschlicher oder tierischer Zellen und Arzneimittel, die solche Zellen enthalten, über Arzneimittel zur Schwangerschaftsunterbrechung sowie über Arzneimittel mit Suchtstoff-Inhalten (Art. 90 Abs. 1 Unterabs. 1 VO 536),
- Bedenken bezüglich der Sicherheit der Prüfungsteilnehmer, und
- Bedenken bezüglich der Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen des Bewertungsverfahrens Teil I im Entwurf des berichterstattenden Mitgliedstaates enthaltenen Daten oder der vom Sponsor zusätzlich zum Antrag übermittelten Informationen (Verweisung auf Art. 6 Abs. 5 und 8 VO 536).

In Teil II des Bewertungsberichts bewertet jeder betroffene (also auch der berichterstattende) Mitgliedstaat den Antrag für sein Hoheitsgebiet nach folgenden Aspekten (Art. 7 Abs. 1 VO 536):

- Einhaltung der Voraussetzungen für die Einwilligung und Aufklärung gemäss Kapitel V (Art. 28-35 VO 536) (Bst. a);

- Übereinstimmung mit den Anforderungen über Vergütung oder Aufwandsentschädigung der Prüfungsteilnehmer gemäss Kapitel V (Art. 28 Abs. 1 Bst. h VO 536) und der Prüfer (Bst. b);
- Übereinstimmung mit den Anforderungen an die Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern gemäss Kapitel V (insbesondere Art. 31-35 VO 536) (Bst. c);
- Übereinstimmung mit der Richtlinie 95/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 24. Oktober 1995 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr (ABl. L 281 vom 23.11.1995, S. 31) (Bst. d);
- Eignung der an der Durchführung einer klinischen Prüfung mitwirkenden Personen gemäss Art. 49 VO 536 (Bst. e);
- Eignung der Prüfstellen gemäss Art. 50 VO 536 (Bst. f);
- Einhaltung der nationalen Vorschriften über die Gewährleistung der Entschädigung der Prüfungs-teilnehmer im Schadensfall (Versicherung, Garantie oder ähnliche Regelungen) gemäss Art. 76 VO 536 (Bst. g);
- Übereinstimmung mit den Bestimmungen über die Gewinnung, Lagerung und zukünftige Nutzung der vom Prüfungsteilnehmer genommenen biologischen Proben gemäss Art. 6 Abs. 1 Bst. b ii Ziff. 3 sowie Anhang I Ziff. 17 Bst. s und u VO 536 (Bst. h).

Genehmigt der berichterstattende Mitgliedstaat den Antrag in Bezug auf Teil II, können die betroffenen Mitgliedstaaten zwar für ihr Gebiet davon abweichen und die Schlussfolgerung des berichterstattenden Mitgliedstaates ablehnen, aber nur dann, wenn die entsprechenden Aspekte für ihr Gebiet nicht eingehalten werden oder eine Ethikkommission, deren Entscheidung für den gesamten Mitgliedstaat gültig ist, ablehnend entschieden hat (Art. 8 Abs. 4 VO 536).

Eine Genehmigung unter Auflagen ist zwar möglich, aber nur dann, wenn die Erfüllung dieser Auflagen tatsächlich erst in der Zukunft möglich ist (Art. 8 Abs. 1 VO 536); Bedingungen, die im Zeitpunkt der Genehmigung bereits erfüllt werden könnten, fallen mithin als Auflagen weg; eine Genehmigung unter Auflagen ist in diesen Fällen nicht statthaft, sondern nur die Genehmigung oder Nichtgenehmigung.

Der Tag der Übermittlung der Entscheidung an den Sponsor resp. im Fall der stillschweigenden Genehmigung der letzte Tag der fünftägigen Frist zur Übermittlung der Entscheidung gilt als Notifizierungstag (Art. 8 Abs. 8 VO 536).

Im Übrigen sieht die VO 536 vor, dass sich ein Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung zunächst bloss auf die in Teil I der Bewertung beurteilten Aspekte beziehen kann. Folgt

innerhalb der zwei folgenden Jahre kein Antrag bezüglich der in Teil II bewerteten Aspekte, gilt der Antrag bezüglich Teil I als hinfällig (Art. 11 VO 536).

Die Frist für die Bewertung und Notifizierung eines Prüfungsantrags beträgt regulär 45 Tage und, im Fall einer Verlängerung, maximal 76 Tage:

Innerhalb von 45 Tage müssen sowohl die Bewertung Teil I und die Bewertung Teil II abgeschlossen sein; die beiden Bewertungsteile laufen innerhalb dieser Frist parallel nebeneinander (Art. 6 Abs. 4 VO 536).

Die Frist für die Bewertung Teil I ist in drei Phasen eingeteilt (Art. 6 Abs. 5 Unterabs. 1 VO 536):

- Phase der Bewertung (berichterstattender Staat): 26 Tage;
- Phase der koordinierten Überprüfung (alle betroffenen Mitgliedstaaten): 12 Tage;
- Phase der Konsolidierung (berichterstattender Staat): 7 Tage.

Spätestens nach Ablauf dieser 45 Tage übermittelt der berichterstattende Mitgliedstaat dem Sponsor und den betroffenen Mitgliedstaaten den endgültigen Teil I des Bewertungsberichts, einschliesslich der Schlussfolgerung (Art. 6 Abs. 4 VO 536). Der Tag der Übermittlung gilt als Berichtstag im Sinn der VO 536 (Art. 6 Abs. 6 VO 536).

Eine Verlängerung der Frist ist zulässig aufgrund zusätzlichen Informationsbedarfs sowie für die Bewertung von neuartigen Therapien oder Arzneimitteln: Die reguläre Gesamtfrist von 45 Tagen gemäss Art. 6 Abs. 4 VO 536 kann wegen zusätzlichen Informationsbedarfs maximal 31 Tage verlängert werden, wobei im Rahmen des Bewertungsverfahrens für Teil I der berichterstattende und im Rahmen des Bewertungsverfahrens für Teil II die betroffenen Mitgliedstaaten zuständig sind (Art. 6 Abs. 8 Unterabs. 2 bzw. Art. 7 Abs. 3 Unterabs. 1 VO 536). Für die Bewertung von neuartigen Therapien oder Arzneimitteln gemäss Ziffer 1 des Anhangs zur Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (*Advanced Medicinal Therapy Products, ATMP*) kann der berichterstattende Mitgliedstaat die 45-tägige Frist gemäss Art. 6 Abs. 4 VO 536 um maximal weitere 50 Tage verlängern. Damit soll eine Beratung mit Sachverständigen ermöglicht werden. Die regulären Fristen für die koordinierte Überprüfung und die Konsolidierung verlängern sich in diesem Fall entsprechend (Art. 6 Abs. 7 VO 536).

Auch mit Bezug auf die Bewertungsphase gilt die Vorschrift in Art. 4 Abs. 1 Unterabs. 3 VO 536, wonach die Mitgliedstaaten dafür sorgen, dass die Fristen und Verfahren für die Überprüfung durch die Ethikkommissionen mit den Fristen und Verfahren, welche die Verordnung für die Bewertung des Antrags auf Genehmigung einer klinischen Prüfung festlegt, vereinbar sind.

Die Notifizierung, das heisst die Mitteilung an den Sponsor durch jeden betroffenen Mitgliedstaat, ob er die klinische Prüfung genehmigt, mit Auflagen genehmigt oder ablehnt,

erfolgt über das EU-Portal. Die Frist für die Notifizierung beträgt 5 Tage ab dem Berichtstag (also dem Tag, an welchem der berichterstattende Mitgliedstaat dem Sponsor und den übrigen betroffenen Mitgliedstaaten den endgültigen Teil I des Bewertungsberichts übermittelt, sei es nach maximal 45 Tagen oder, im Fall einer Verlängerung wegen zusätzlichen Informationsbedarfs nach maximal 76 oder bei neuartigen Therapien und Arzneimitteln nach maximal 95 oder allenfalls maximal 126 Tagen). Alternativ läuft die Frist ab dem letzten Tag der Bewertung durch den jeweiligen betroffenen Mitgliedstaat, wenn dieser im Rahmen des Bewertungsverfahrens für Teil II um zusätzliche Informationen ersucht und darum die Frist verlängert, der berichterstattende Mitgliedstaat aber die Frist im Rahmen der Bewertung von Teil I nicht oder um eine weniger grosse Zeitspanne erstreckt. Erfolgt die Übermittlung der Bewertung durch den betroffenen Mitgliedstaat in einem solchen Fall später als die Übermittlung des Bewertungsberichts durch den berichterstattenden Mitgliedstaat, gilt dieser spätere Bewertungstag für den Beginn der Frist für die Notifizierung (Art. 8 Abs. 1 Unterabs. 2 VO 536). Es sei aber daran erinnert, dass die Entscheidung eines betroffenen Mitgliedstaates bezüglich Teil II der Bewertung obsolet ist, wenn der berichterstattende Mitgliedstaat eine klinische Prüfung aufgrund des Teils I der Bewertung für nicht vertretbar beurteilt; denn dann gilt diese Schlussfolgerung zugleich als Schlussfolgerung aller betroffenen Mitgliedstaaten (Art. 8 Abs. 5 VO 536).

Eine analoge Regelung der Fristen gilt im Validierungs-, Bewertungs- und Notifizierungsverfahren bezüglich Anträge für eine wesentliche Änderung einer klinischen Prüfung.

Auch die Fristen für das Bewertungsverfahren und die Notifizierung sind Verfallsfristen: Teilt ein betroffener Mitgliedstaat seine Entscheidung nicht fristgerecht über das Portal mit, gilt die klinische Prüfung als stillschweigend genehmigt, sofern der berichterstattende Mitgliedstaat mit Bezug auf Teil I zu einer positiven Schlussfolgerung gelangt ist (Art. 8 Abs. 6 VO 536). Und wenn der zuständige Mitgliedstaat den Sponsor im Bedarfsfall um zusätzliche Informationen ersucht (Art. 6 Abs. 8 Unterabs. 2 bzw. Art. 7 Abs. 3 Unterabs. 1 VO 536) und dieser die Informationen nicht innert 12 Tagen ab Eingang des Informationsersuchens liefert, gilt der Antrag als hinfällig (Art. 6 Abs. 8 Unterabs. 3 und 5 VO 536 bzw. Art. 7 Abs. 3 Unterabs. 2 und 4 VO 536). Wenn schliesslich innert 2 Jahren nach Notifizierung in einem betroffenen Mitgliedstaat kein Prüfungsteilnehmer rekrutiert und keine Verlängerung beantragt und genehmigt worden ist, erlischt die Genehmigung des Antrags in diesem Mitgliedstaat (Art. 5 Abs. 2 VO 536). Analog regelt die VO 536 die nicht fristgerechte Lieferung von zusätzlichen Informationen durch den Sponsor für Teil II der Bewertung (Art. 7 Abs. 3 Unterabs. 4 in Verbindung mit Unterabs. 2 VO 536) sowie im Bewertungsverfahren nach späterer Hinzufügung eines zusätzlichen betroffenen Mitgliedstaates (Art. 14

Abs. 6 Unterabs. 5 in Verbindung mit Unterabs. 3 VO 536 für Teil I bzw. Abs. 8 Unterabs. 4 in Verbindung mit Unterabs. 2 VO 536 für Teil II).

4.2.10.1.5. Pflichten des Sponsors

Der Sponsor hat im Verfahren der Validierungs- und der Bewertungsphase verschiedene Pflichten, die besonders zu erwähnen sind, weil dafür eine Entsprechung im schweizerischen Recht nicht erkennbar ist:

- Der Sponsor informiert jeden betroffenen Mitgliedstaat über das EU-Portal, und zwar in allen Fällen innert 15 Tagen, über den Beginn der klinischen Studie (Art. 36 Abs. 1 Unterabs. 2 VO 536), über die erste Visite des ersten Prüfungsteilnehmers (Art. 36 Abs. 2 Unterabs. 2 VO 536), über die Beendigung der Rekrutierung von Prüfungsteilnehmern (Art. 36 Abs. 3 Unterabs. 2 VO 536), über das Ende der klinischen Prüfung im betreffenden Mitgliedstaat (Art. 37 Abs. 1 Unterabs. 2 VO 536), über die Beendigung der klinischen Prüfung in allen betroffenen Mitgliedstaaten (Art. 37 Abs. 2 Unterabs. 2 VO 536), über die Beendigung der klinischen Prüfung in allen betroffenen Mitgliedstaaten und in den betroffenen Drittländern (Art. 37 Abs. 3 Unterabs. 2 VO 536), über die vorübergehende Aussetzung einer klinischen Prüfung in allen betroffenen Mitgliedstaaten aus Gründen, die sich nicht auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis beziehen (unter Angabe der Gründe; Art. 37 Abs. 5 Unterabs. 2 VO 536), über die Wiederaufnahme einer vorübergehend ausgesetzten Prüfung (Art. 37 Abs. 6 Unterabs. 2 VO 536), über eine vorübergehende Unterbrechung und über den Abbruch einer klinischen Prüfung aufgrund einer Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses (Art. 38 Abs. 21 Unterabs. 2 VO 536).
- Der Sponsor hat innerhalb eines Jahres ab dem Ende der klinischen Prüfung in allen betroffenen Mitgliedstaaten über das EU-Portal eine Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Prüfung an die EU-Datenbank zu übermitteln, ergänzt mit einer für Laien verständlich formulierten Zusammenfassung gemäss Anhang V (Art. 37 Abs. 4 Unterabs. 1 und 2 VO 536). Ist es „aus im Prüfplan dargelegten wissenschaftlichen Gründen nicht möglich“, diese Frist einzuhalten, übermittelt er die Zusammenfassung, „sobald sie verfügbar ist“, wobei bereits im Prüfplan angegeben sein muss, wann die Ergebnisse übermittelt werden (Art. 4 Unterabs. 3 VO 536).¹²⁸ Ist allerdings im Prüfplan eine Frist für

¹²⁸ Siehe dazu VO 536 Erwägung 39: „Der Sponsor sollte eine Zusammenfassung der Ergebnisse der klinischen Prüfung zusammen mit einer für einen Laien verständlichen Zusammenfassung sowie gegebenenfalls den Bericht über die klinische Prüfung innerhalb der festgesetzten Fristen übermitteln. Wenn es aus wissenschaftlichen Gründen, z. B. wenn die klinische Prüfung in Drittländern noch andauert und Daten von diesem Teil der Prüfung nicht zur Verfügung stehen, weswegen eine

eine Zwischenanalyse vorgesehen und liegen die Daten vor, ist die Zusammenfassung dieser Daten innerhalb eines Jahres nach Ablauf der Frist für die Zwischenanalyse an die EU-Datenbank zu übermitteln (Art. 37 Abs. 8 VO 536).

- Der Sponsor übermittelt, wenn die klinische Prüfung als Grundlage für die Zulassung eines Arzneimittels dienen sollte, nebst diesen Zusammenfassungen innert 30 Tagen ab dem Tag der Zulassung auch den Studienabschlussbericht an die EU-Datenbank (Art. 37 Abs. 4 Unterabs. 4 VO 536).

Hinzu kommen Fristen für die Sicherheitsberichterstattung des Sponsors gegenüber der Agentur, welche in eine spezielle elektronische Datenbank eingespeist wird, die ein Modul der EudraVigilance-Datenbank bildet (Art. 40 Abs. 1 VO 536). Unterschiedliche Fristen gelten für die Meldungen des Sponsors an die Agentur über mutmassliche unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen, nämlich (Art. 42 Abs. 2 Unterabs. 2 VO 536):

- maximal 7 Tage ab Kenntnis bei tödlichen oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen,
- ebenfalls 7 Tage ab Kenntnis bei nicht tödlichen oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen, die sich aber später als tödlichen oder lebensbedrohlich erweisen, und
- maximal 15 Tage ab Kenntnis bei nicht tödlichen oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen.

Jährlich ab dem Tag der ursprünglichen Genehmigung einer klinischen Prüfung hat der Sponsor der Agentur über die erwähnte Datenbank einen Bericht zur Sicherheit jedes in der klinischen Prüfung verwendeten Prüfpräparats zu übermitteln (Art. 43 Abs. 1-3 VO 536).

Erfüllt ein Sponsor diese Pflichten nicht fristgerecht, verliert er zwar – anders als im Fall der dargestellten Verfallsfristen – nicht unmittelbar Rechte. Doch der betreffende Mitgliedstaat kann Korrekturmassnahmen ergreifen (Art. 77 VO 536) oder Sanktionen verhängen (Art. 94 VO 536), wenn ein Sponsor solche Fristen nicht einhält:

4.2.10.1.6. Rechtsschutz (Beschwerdephase)

Gegen eine ablehnende Entscheidung muss das nationale Recht der Mitgliedstaaten ein Rechtsmittelverfahren vorsehen (Art. 8 Abs. 4 letzter Satz VO 536). Der Fristenlauf dafür richtet sich nach dem nationalen Recht des jeweiligen Staates.

statistische Analyse nicht aussagekräftig wäre, nicht möglich ist, die Zusammenfassung der Ergebnisse innerhalb der festgesetzten Fristen zu übermitteln, sollte der Sponsor dies im Prüfplan erläutern und angeben, wann die Ergebnisse übermittelt werden.“

4.2.10.1.7. Nachträgliche Änderungen des Gesuchs

Die VO 536 sieht in den Artikeln 15 ff. ein spezielles Verfahren vor, welches bei wesentlichen Änderungen zur Anwendung kommt. Eine wesentliche Änderung ist „jede Änderung irgendeines Aspekts der klinischen Prüfung, die nach Mitteilung einer in den Artikeln 8, 14, 19, 20 oder 23 genannten Entscheidung vorgenommen wird und die vermutlich wesentliche Auswirkungen auf die Sicherheit oder die Rechte der Prüfungsteilnehmer oder auf die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen der klinischen Prüfung gewonnenen Daten nach sich ziehen wird“ (Art. 2 Abs. 2 Ziff. 13 VO 536). Die VO 536 unterscheidet zwischen Änderungen, welche einen in Teil I des Bewertungsberichts behandelten Aspekt und solche, welche einen in Teil II des Bewertungsberichtes behandelten Aspekt betreffen.

4.2.10.2. Im Einzelnen zu HFG / KlinV

4.2.10.2.1. Organisation

Für jeden klinischen Versuch im Sinn von Art. 3 Bst. I HFG ist die Bewilligung durch eine kantonale Ethikkommission erforderlich (Art. 45 HFG). Zuständig ist die Ethikkommission des Kantons, in dessen Gebiet die Forschung durchgeführt wird. Für multizentrische Versuche, d.h. gemäss Art. 45 Abs. 2 HFG Versuche, die „nach einheitlichem Plan, aber in verschiedenen Kantonen durchgeführt (multizentrisches Forschungsprojekt)“ werden, ist die sogenannte Leitkommission zuständig, also diejenige Ethikkommission, die am Tätigkeitsort der das Projekt koordinierenden Person zuständig ist; die Leitkommission holt zur Beurteilung der fachlichen und der betrieblichen Voraussetzungen in anderen Kantonen die Stellungnahme der betreffenden Ethikkommissionen ein. Sie ist an deren Stellungnahme gebunden (Art. 47 Abs. 2 und 3 HFG). Die Zuständigkeitsregelung gilt sinngemäss für die Bewilligung zum Umgang mit biologischem Material und gesundheitsbezogenen Personendaten nach Artikel 34, die nach einheitlichem Plan, aber in verschiedenen Kantonen weiterverwendet oder gesammelt werden (Art. 47 Abs. 4 HFG).

Art. 51 ff. HFG regeln die Aufgaben, die Unabhängigkeit, die Zusammensetzung, die Organisation und Finanzierung sowie die Koordination und Information der Ethikkommissionen. Die Ethikkommissionen führen ihre Aufgaben unabhängig aus, und allfällige Interessensverbindungen sind offenzulegen. Die Ethikkommissionen sollen aus Sachverständigen verschiedener Bereiche, insbesondere der Medizin, der Ethik und des Rechts, zusammengesetzt sein (Art. 53 Abs. 1 HFG; vgl. auch die Aufgaben der Kommission gemäss Art. 51 Abs. 1 und die Voraussetzungen zur Bewilligungserteilung gemäss Art. 45 Abs. 2 HFG). Des Weiteren

überlässt es das HFG den Kantonen, den Einsitz von Patientenvertretungen vorzusehen (Art. 53 Abs. 1 HFG). Die Ethikkommissionen sind kantonal resp. regional ausgestaltet.

4.2.10.2.2. Verfahren

Das Gesuch für klinische Versuche wird von der Prüfperson eingereicht; dies gilt auch für multizentrische Versuche (Art. 24 Abs. 1, Art. 27 Abs. 1 KlinV). Anstelle der Prüfperson kann in beiden Fällen der Sponsor das Gesuch einreichen. Er übernimmt diesfalls die Pflichten der Prüfperson bzgl. Strahlenschutz und Gesuchsänderungen (Art. 28 und 29 KlinV) sowie die Melde- und Berichterstattungspflichten gegenüber der zuständigen Ethikkommission. Die Gesuchsunterlagen müssen von der Prüfperson mitunterzeichnet werden (Art. 24 Abs. 3, Abs. 1 KlinV).

Die zuständige Ethikkommission bestätigt der Prüfperson bei monozentrischen klinischen Studien innerhalb von 7 Tagen den Eingang des Gesuchs und entscheidet innerhalb von 30 Tagen nach der Bestätigung des Eingangs der formal korrekten Gesuchsunterlagen (Art. 26 KlinV). Verlangt die Ethikkommission zusätzliche Informationen, so steht die Frist bis zu deren Eingang still.

Bei multizentrischen klinischen Versuchen verlängert sich gemäss Art. 27 KlinV die Frist. Die Leitkommission bestätigt der koordinierenden Prüfperson den Eingang des Gesuchs innerhalb von 7 Tagen. Die für die weiteren Durchführungsorte zuständigen Ethikkommissionen (beteiligte Ethikkommissionen) prüfen die lokalen Voraussetzungen und teilen ihre Bewertung der Leitkommission innerhalb von 15 Tagen mit. Die Leitkommission entscheidet innerhalb von 45 Tagen nach der Bestätigung des Eingangs des formal korrekten Gesuchs. (Art. 27 Abs. 5 KlinV).

Abgehen von dieser Regelung der Fristen richtet sich das Verfahren nach dem kantonalen Verfahrensrecht der zuständigen Ethikkommission. Doch wichtig ist der Auftrag an den Bundesrat in Art. 49 HFG, das Verfahren zu regeln, „um einen einheitlichen Vollzug und die Umsetzung nationaler und internationaler Regelungen sicherzustellen“ (wobei für Forschungsprojekte mit biologischem Material und genetischen Daten nach Artikel 32 sowie mit nicht-genetischen gesundheitsbezogenen Personendaten nach Artikel 33 erleichterte Anforderungen möglich sind; Art. 49 Abs. 2 HFG).

Im Hinblick auf die Regelungen in VO 536/2014 sei hervorgehoben, dass die Überschreitung der Fristen nach schweizerischem Recht keinen gesetzlichen Automatismus auslöst; wird eine Frist überschritten, verzögert sich die entsprechende Entscheidung, und nur in krassen Fällen wird eine Beschwerde wegen Rechtsverzögerung erfolgreich sein.

4.2.10.3. Abweichungen der EU-Rechtsordnung von der Schweizer Rechtsordnung

Die EU-Rechtsordnung verlangt mindestens eine nationale Ethikkommission pro betroffenen Mitgliedstaat, schliesst also nicht aus, dass – wie in der Schweiz – mehrere Kommissionen bestehen; und sie erlaubt den Mitgliedstaaten, andere als ethische Bewertungen anderen Instanzen als der Ethikkommission zu übertragen. Sie schliesst aber nicht aus, dass die Ethikkommissionen – wie in der Schweiz – eine umfassende inhaltliche Bewertung vornehmen. Die hauptsächliche Abweichung mit Bezug auf die Ethikkommissionen besteht darin, dass eine Laienvertretung für die Prüfung nach VO 536 vorgeschrieben ist, während die Schweizer Gesetzgebung keine derartige Vertretung in den kantonalen Ethikkommissionen vorschreibt.

Die VO 536 stellt inhaltlich umfassendere und strengere Anforderungen an die Unabhängigkeit der mit der Validierung und Bewertung von Anträgen befassten Personen als die schweizerische Gesetzgebung. Die Mitgliedstaaten sorgen gemäss Art. 9 VO 536 dafür, dass solche Personen „keine Interessenkonflikte haben, unabhängig vom Sponsor, der Prüfstelle, den beteiligten Prüfern und Personen, die die klinische Prüfung finanzieren, sowie frei von jeder anderen unzulässigen Beeinflussung sind“, und dass sie „keine finanziellen oder persönlichen Interessen haben, die Auswirkungen auf ihre Unparteilichkeit haben könnten. Diese Personen geben jährlich eine Erklärung über ihre finanziellen Interessen ab“. Demgegenüber verlangt Art. 52 HFG nur, dass die Ethikkommissionen „ihre Aufgaben fachlich unabhängig“ ausüben, ihre Interessenbindungen offenlegen und im Fall der Befangenheit in den Ausstand treten.

Sämtlicher Antrags-, Antragsbearbeitungs-, Informations- und Meldungsverkehr läuft gemäss VO 536 über das EU-Portal. Mit dem Portal verbunden ist eine zentrale Datenbank. Art. 81 VO 536 regelt die Einrichtung, Überprüfung der Funktionsfähigkeit und Inbetriebnahme dieser Datenbank, welche als Infrastruktur für die Zusammenarbeit zwischen den zuständigen Instanzen der Mitgliedstaaten und für die Kommunikation zwischen diesen Instanzen und Sponsoren dient. Art. 46 HFG sieht dagegen zwar vor, dass der Bundesrat mit Bezug auf Informations- und Meldepflichten „anerkannte internationale Regelungen“ „beachtet“, und Art. 37 ff. KlinV bestimmen, dass die Meldungen und Berichterstattung an die zuständige Ethikkommission und, im Fall von multizentrischen Versuchen, an alle beteiligten Ethikkommissionen zu richten sind. Die Gesuchseingaben sowie Meldungen besonderer Ereignisse müssen seit 1.1.2016 obligatorisch über das BASEC (*Business Administration System for Ethics Committees*) an die Ethikkommissionen geleitet werden, ein Portal, welches Swissethics gestützt auf Art. 67 KlinV eingerichtet hat. Diese Bestimmung verlangt, dass

„öffentlicher Zugang zu Informationen über in der Schweiz durchgeführte klinische Versuche ... durch einen informatikbasierten Zugang zu einem Register oder mehreren Registern (Portal)“ sicherstellt wird. Daneben müssen Gesuche zur Bewilligung auch bei Swissmedic eingereicht werden, und auch Meldungen über besondere Ereignisse gehen an Swissmedic. Die Schweiz kennt also kein für sämtliche Eingaben dienliches einziges Portal. Gesuche, Informationen und Meldungen für klinische Versuche in der Schweiz werden über das EU-Portal und die damit verbundene Datenbank nicht zugänglich, ausser vielleicht in jenen Fällen, in welchen es einem Sponsor mit Zugang zum EU-Portal gelingen würde, die Eingaben für den Schweizer Arm einer multizentrischen Prüfung in der EU mit Schweizer Beteiligung in das Portal einzuspeisen.

Weder die Gesetzgebung noch die Praxis verlangen in der Schweiz eine Unterteilung der Versuchsgesuche resp. der Prüfungsanträge entsprechend den in VO 536 vorgesehenen Teilen I und II. Für multizentrische Versuche in der Schweiz mit Beteiligten in verschiedenen Kantonen sieht die Schweizer Gesetzgebung eine Aufgabenteilung zwischen der Leitkommission und den anderen beteiligten Ethikkommissionen vor.

Die Fristen für Entscheidungen und Eingaben im Validierungs- und Bewertungsverfahren, die die VO 536 vorsieht, sind zumeist deutlich länger als die Fristen gemäss schweizerischer Gesetzgebung. Bei den Fristen gemäss VO 536 handelt es sich regelmässig um Verfallsfristen in dem Sinn, dass automatisch die in der Verordnung vorgesehene Folge eintritt, wenn eine Frist ungenutzt verstreicht. Wenn dagegen Fristen gemäss schweizerischem Recht ungenutzt ablaufen, kann sich das Verfahren über die gesetzlich vorgesehene Dauer hinaus in die Länge ziehen.

Gemäss EU-Recht soll nicht nur ein Sponsor als Kontaktstelle für alle an einer klinischen Prüfung beteiligten Sponsoren dienen, sondern Art. 83 VO 536 verlangt auch eine nationale Kontaktstelle für die Abwicklung der in den Kapitel II und III (Bewertung von klinischen Prüfungen und Bewertung von wesentlichen Änderungen) geregelten Verfahren (Art. 83 VO 536; E. 69 VO 536).

Unter dem Titel „Einmalige Zahlung für Tätigwerden eines Mitgliedstaats“ besagt Art. 87 VO 536: „Ein Mitgliedstaat verlangt für eine Bewertung gemäss den Kapiteln II und III nie mehrere Zahlungen an unterschiedliche an dieser Bewertung des Antrags beteiligte Stellen.“ Daraus ergibt sich, dass jeder Mitgliedstaat eine einzige Zahlungsstelle bestimmen muss. Eine derartige einzige Zahlstelle sieht die Schweizer Gesetzgebung nicht vor.

4.2.10.4. Bewertung der festgestellten Abweichungen der Schweizer Rechtsordnung von der EU-Rechtsordnung

Die festgestellten Abweichungen der Schweizer Rechtsordnung von der EU-Rechtsordnung führen zu keinen Normkonflikten. Sie können jedoch dazu führen, dass die Versuche in der Schweiz im Rahmen solcher Inspektionen nicht als mit der EU-Rechtsordnung äquivalent angesehen werden. Dies betrifft die Abweichungen in Bezug auf die Zusammensetzung der Ethikkommissionen (obligatorische Laienvertretung), die Unabhängigkeit der mit der Validierung und Bewertung von Anträgen befassten Personen (umfassendere und strengere Anforderungen) sowie die Pflichten des Sponsors zur fristgerechten Information der betroffenen Mitgliedstaaten über den Fortgang der klinischen Prüfung, zur Sicherheitsberichterstattung gegenüber der Agentur und zur jährlichen Berichterstattung zur Sicherheit jedes in der klinischen Prüfung verwendeten Prüfpräparats gegenüber der Agentur.

Was die Zugänglichkeit von Gesuchen, Informationen und Meldungen für klinische Versuche in der Schweiz angeht, lässt sich Folgendes festhalten: Wenn klinische Versuche in der Schweiz Bestandteil einer multizentrischen Prüfung eines Sponsors mit Sitz oder Vertretung im EU-Raum bilden, speist der Sponsor sämtliche von VO 536 verlangten Schweizer Daten einschliesslich Masterfile über das EU-Portal in die EU-Datenbank mit ein. Abweichungen sind daher ausgeschlossen. Wenn die klinischen Versuche in der Schweiz indes nach dem gleichen Prüfplan wie diejenigen der EU, aber organisatorisch unabhängig von diesen durchgeführt werden, können sich die Abweichungen der Schweizer Rechtsordnung von der EU-Rechtsordnung negativ auswirken; denn die Schweizer Gesetzgebung sieht weniger weitgehende Anforderungen an die Verfügbarkeit von Daten vor als das EU-Recht. Hat der Sponsor in der Schweiz nicht dafür gesorgt (vgl. etwa oben 4.2.5. sowie 4.2.6., Dauer der Aufbewahrungspflicht des Masterfiles), dass die Anforderungen des EU-Rechts erfüllt werden und die entsprechenden Informationen gesammelt und verfügbar sind, hängt die Anerkennung der Äquivalenz davon ab, wie vertieft und vollständig einer EU-Inspektion der Zugriff auf diese Daten ermöglicht werden muss.

Die fehlende Unterteilung der Versuchsgesuche resp. der Prüfungsanträge entsprechend den in VO 536 vorgesehenen Teilen I und II sowie die Unterschiede in Bezug auf die Aufgabenteilung zwischen der Leitkommission und den anderen beteiligten Ethikkommissionen in der Schweiz und zwischen berichterstattendem Mitgliedstaat und betroffenen Mitgliedstaaten gemäss VO 536 sind unter dem Gesichtspunkt der Äquivalenz unproblematisch, sofern die Prüfung *insgesamt* in Bezug auf die Rechte und Sicherheit der Prüfungsteilnehmer sowie die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen klinischer Prüfungen gewonnenen Daten äquivalent ist.

Die Fristen für Entscheidungen der Ethikkommissionen sind gemäss VO 536 zwar grundsätzlich so bemessen, dass sie mit den Fristen nach schweizerischem Recht kompatibel sind. Doch da die Fristen in der Schweiz nicht als Verfallsfristen ausgestaltet sind, können sich Entscheidungen in die Länge ziehen. Dies ist unproblematisch: die Genehmigung und die Durchführung der Versuche erfolgen dann gegebenenfalls einfach später als in der EU.

Das Fehlen einer nationalen Kontaktstelle für die Abwicklung der in den Kapitel II und III (Bewertung von klinischen Prüfungen und Bewertung von wesentlichen Änderungen) geregelten Verfahren in der Schweiz ist unter Äquivalenzgesichtspunkten unproblematisch, ebenso das Fehlen einer einzigen Zahlungsstelle.

Wie weit sich aus dem Nebeneinander von unterschiedlichen Organisations- und Verfahrensregelungen in der EU und in der Schweiz für die Forschung in der Schweiz faktische Schwierigkeiten ergeben, welche den Forschungsstandort Schweiz beeinträchtigen entzieht sich der juristischen Analyse. Dafür sei auf den nächsten Teil des Berichts (Stakeholder-Befragung) verwiesen.

Die Organisations- und Verfahrensunterschiede sind zwar rechtlich unerheblich. Aber es ist denkbar, dass sie für die Position von Prüfern in der Schweiz und damit dem Forschungsstandort Schweiz nachteilige Auswirkungen haben und / oder politisch relevante Wirkungen auslösen:

Sollte sich erweisen, dass die Ergebnisse des Schweizer Arms einer grenzüberschreitenden multizentrischen Studie regelmässig später zu erwarten sind als diejenigen des Arms in der EU, könnte die Attraktivität einer Schweizer Beteiligung für Sponsoren in der EU abnehmen. Zudem ist es Schweizer Forschenden, die nicht in der Lage sind, einen Sitz oder eine Vertretung im EU-Raum zu organisieren, verwehrt, die Funktion als Sponsor eines multizentrischen Versuchs, in der Schweiz und der EU zu übernehmen.

Die Schweiz kann mangels EU-Mitgliedschaft für multizentrische, grenzüberschreitende Versuche nicht die Rolle eines berichterstattenden oder betroffenen Mitgliedstaates übernehmen, ist also von der Verantwortung für die Validierung und die Bewertung von Prüfungsanträgen gemäss Teil I und II ausgeschlossen. Als Drittstaat kann die Schweiz im Rahmen des EU-Verfahrens keine Ablehnungsgründe für Teil I und II des Antrags geltend machen.

Vor dem Hintergrund der in den letzten Jahren beobachtbaren Entwicklung (Zusammenlegung von Ethikkommissionen) erscheint absehbar, dass sich wenige, für verschiedene Kantone zuständige zentrale Ethikkommissionen bilden werden, und dass nicht nur formale, sondern auch inhaltliche Entscheidungsfunktionen noch stärker als bisher bei professionellen Stäben der Ethikkommissionen konzentriert werden.

4.2.11. Querschnittsfragen: Zusammenfassung

- Die VO 536 beinhaltet teilweise strengere Vorgaben als HFG und ICH-GCP-Leitlinien. Das Risiko der Nichtanerkennung der Gleichwertigkeit kann dadurch minimiert werden, dass die Forschenden die doppelte Bürde der Beachtung zweier rechtlicher Regimes auf sich nehmen bzw. sich an das strengere von VO 536 halten. Es braucht dafür grundsätzlich keine Gesetzes- oder Verordnungsänderungen, sondern lediglich eine staatliche Hilfestellungen hinsichtlich der zusätzlichen Anforderungen der VO 536.
- Beim Einreichen eines Genehmigungsgesuchs verlangt die VO 536 detailliertere Unterlagen (insb. Prüfplan) als das schweizerische Recht. Schweizer Forschende, die auch an europäischen Standorten Forschung betreiben möchten, sollten deshalb ihre Versuchsunterlagen, die nicht in den Geltungsbereich des MRA Schweiz-EU fallen, mit den entsprechenden zusätzlichen Angaben versehen.
- Art. 58 der VO 536 sieht eine Aufbewahrungspflicht für das Masterfile von 25 Jahren vor, während die KlinV nur 10 Jahre festschreibt. Zudem gehen die Vorgaben des Art 57 VO 536 zum Inhalt des Masterfiles gemäss den Leitlinien der EMA über diejenigen der ICH-GCP-Leitlinien hinaus.
- VO 536 stellt höhere Anforderungen im Hinblick auf die Einbeziehung besonders schutzbedürftiger Personen in klinischen Versuchen. Bei urteilsunfähigen Personen verlangt VO 536 die Einwilligung durch einen „gesetzlichen Vertreter“, wobei nicht klar ist, ob die EU auch die nach Schweizer Recht vorgesehenen „vertretungsberechtigte Vertrauenspersonen“ oder „nächste Angehörige“ als äquivalent einstufen würde. Gemäss VO 536 sind ausserdem – anders als im schweizerischen Recht – finanzielle Anreize, die über eine Entschädigung für Ausgaben und Einkommensausfälle hinausgehen, bei besonders schutzbedürftigen Versuchspersonen unzulässig. Die dargelegten Abweichungen halten sich allerdings in engen Grenzen und würden sich durch eine Anpassung der KlinV unschwer beheben lassen. Ggf. müssten auch spezifische Abweichungen von der Erwachsenenschutzgesetzgebung in Betracht gezogen werden.
- Die Schweiz verfügt über keine Datenbank, welche der in Art. 81 VO 536 vorgesehenen EU-Datenbank im Hinblick auf Speicherungsumfang, -zeitraum und -format gleichkäme. Die Abweichung der schweizerischen Speicherungsmodalitäten von klinischen Versuchen könnte durch autonomen Nachvollzug dem EU-Rechtsstand angepasst werden. Dies würde nicht nur das Risiko einer Nichtanerkennung der Äquivalenz senken, sondern auch den zusätzlichen administrativen Aufwand für Antragssteller aus der Schweiz vermindern.

- Nach schweizerischem Recht unterliegen durch klinische Versuche gewonnene Daten nicht den gleich hohen Transparenzanforderungen, wie für in die EU-Datenbank eingespeiste Daten. Der erschwerte Zugang zu den gewonnenen Daten und Informationen könnte die Anerkennung der Äquivalenz gefährden, sofern die von der VO 536 angeordnete Transparenz von der EU als grundlegender Beitrag zur Belastbarkeit der Daten oder zum Schutz der öffentlichen Gesundheit angesehen werden sollte. Dieses Risiko könnte dadurch minimiert werden, dass die entsprechenden schweizerischen Offenlegungspflichten verstärkt würden.
- Die KlinV sieht für klinische Versuche der Kategorie A mit minimalen Risiken und Belastungen Ausnahmen von der Haft- und Sicherstellungspflicht vor sowie eine Befreiung von der Bewilligungspflicht durch Swissmedic vor; entsprechende Regelungen kennt die VO 536 nicht. Obwohl mit der VO 536 keine konfligierenden Anforderungen hinzukommen, könnte das tiefere Schutzniveau der Prüfungsteilnehmer in der Schweiz äquivalenzbezogene Fragen aufwerfen.
- Die VO 536 stellt inhaltlich umfassendere und strengere Anforderungen an die Unabhängigkeit der mit der Validierung und Bewertung von Anträgen befassten Personen auf als die schweizerische Gesetzgebung.

5. Auswirkungen der EU-Verordnung VO 536/2014 auf die klinische Forschung in der Schweiz*

5.1. Einleitung

5.1.1. Ausgangslage und Ziel

Die EU-Verordnung sieht einige wesentliche Änderungen gegenüber der heutigen Regelung mit der Richtlinie 2001/20/EG vor. Dem Bundesamt für Gesundheit ist es deshalb wichtig, einen möglichen Anpassungsbedarf auf Seiten der Schweizer Regulierung zu antizipieren. Es hat deshalb der Arbeitsgemeinschaft Universität Bern/Universität Bayreuth den Auftrag erteilt, die möglichen Auswirkungen der Neuregelung auf die Schweizer Forschungsinstitutionen und den Forschungsstandort Schweiz abzuklären. In diesem Rahmen führt INFRAS eine Befragung bei den Akteuren durch, die in klinische Versuche mit Arzneimitteln in der Schweiz involviert sind. Ziel der Befragung ist es, die Positionen und Erwartungen der wesentlichen Schweizer Stakeholder aus dem Bereich Arzneimittelforschung in Bezug auf die VO 536/2014 zu erheben. Im Vordergrund stehen folgende Fragestellungen:

- Welche und wie viele Akteure sind in der Schweiz von den Änderungen infolge der Einführung der VO 536/2014 betroffen?
- Wie reagieren die Akteure in der Schweiz auf die Einführung der VO 536? Inwieweit werden sie ihr Verhalten ändern? Welche Strategie (bspw. Nischenstrategie) gedenken sie zu verfolgen?
- Welche Aspekte der VO 536/2014 bergen nach Ansicht der Akteure Schwierigkeiten? Welche sind unproblematisch?
- Welche anderen direkten und indirekten Folgen erwarten die Akteure?
- Wie sind die Wirkungen der VO 536/2014 auf die Standortattraktivität der Schweiz einzuordnen?

5.1.2. Methodisches Vorgehen

Das methodische Vorgehen besteht im Wesentlichen aus einer qualitativen Befragung von 29 Personen von Organisationen und Institutionen aus dem Bereich klinische Forschung in der Schweiz (siehe Liste im Anhang):

Tabelle 1: Befragte Akteurgruppen

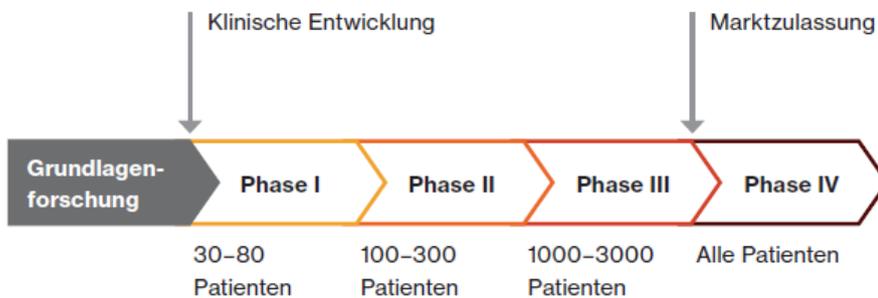
Akteurgruppe	Anzahl Interviews
Pharmaindustrie	10
Auftragsforschung (Contract Research Organisation)	2
Forschung	7
Ethikkommissionen	6
Behörden	3
Experten	1
Total	29

Die Befragung erfolgte in Form von telefonischen Gesprächen anhand eines akteurspezifischen Gesprächsleitfadens (siehe Anhang). Als Grundlage für den Gesprächsleitfaden dienten die von der Arbeitsgemeinschaft erstellte Rechtsanalyse und der ökonomische Teil zur Bedeutung der klinischen Forschung in der Schweiz. Die Gespräche wurden aufgezeichnet, zusammenfassend protokolliert und entlang der Fragestellungen ausgewertet.

5.2. Klinische Versuche

Klinische Versuche sind Voraussetzung für eine Marktzulassung. Sie überprüfen Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität von neuen Medikamenten bei ihrer Anwendung am Menschen. Die Entwicklung von Arzneimitteln bis zur Marktzulassung durchläuft typischerweise drei Phasen (siehe folgende Abbildung).

Abbildung 14: Klinische Versuche



Quelle: Novartis.

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung sind klinische Versuche mit Arzneimitteln. Dies in Abgrenzung zu anderen interventionellen Studien (mit Medizinprodukten etc.).¹²⁹ Im Vordergrund stehen ausserdem grenzüberschreitende klinische Versuche von Schweizer oder in der EU-ansässigen Sponsoren.

Akteure

In die klinischen Versuche sind unter anderem folgende Akteure involviert:

- Sponsoren wie Pharmafirmen und Forschungseinrichtungen (SAKK, Spitäler etc.) finanzieren klinische Versuche.
- Clinical Research Organisationen (CRO) planen und führen klinische Versuche im Auftrag von Sponsoren durch.
- Clinical Trials Unit (CTU) an den Universitätsspitalern unterstützen die Forschenden bei Forschungsprojekten und bei Anträgen an die Ethikkommission.
- Forschende an Spitalern führen die klinischen Versuche durch.

¹²⁹ Siehe unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/64080/Studientypen-in-der-medizinischen-Forschung>.

In den folgenden Abschnitten geben wir einen kurzen Überblick über die Relevanz der klinischen Versuche in der Schweiz aus Sicht der befragten Stakeholder. Die Zahlen in Klammern geben die Anzahl Nennungen an: E = Ethikkommissionen¹³⁰, B = Behörden, P = Pharma/CRO/Experte, F = Forschung/CTU.

Bewilligungsprozess

Klinische Versuche benötigen in der Schweiz eine Bewilligung der Ethikkommission und je nach Kategorie auch eine Bewilligung von Swissmedic.¹³¹ Die Fristen für diese Bewilligungen sind für klinische Versuche von zentraler Bedeutung:

- Für die Sponsoren von klinischen Versuchen seien kurze Fristen wichtig, weil die Zeitfenster für die Rekrutierung von Patienten in der Regel befristet seien und der Beginn einer neuen Versuchsphase jeweils auch ein Signal an Investoren sei (race to the market) (2P). Ausserdem laufe der Patentschutz während der Zeit, in der klinische Versuche durchgeführt würden und Pharmafirmen würden deshalb Arzneimittel möglichst schnell auf den Markt bringen wollen (1E). In grossen Pharma-Unternehmen mit mehreren Länderniederlassungen herrsche zudem eine interne Konkurrenzsituation: Standorte, die schneller PatientInnen rekrutieren, würden bei nachfolgenden Versuchen von der Konzernleitung priorisiert werden (3P). Ein Gesprächspartner betont zudem, dass Studien in Ländern mit längeren Fristen für die Gesuchsbearbeitung nicht unbedingt sicherer seien als Länder mit kürzeren Fristen (1P).
- Für die akademische Forschung seien die Fristen wichtig (2F, 1B), weil u.a. die Opportunitätskosten¹³² des Wartens hoch seien (1F).

Die Gesuche für klinische Versuche können in der Schweiz über eine zentrale Stelle, das BASEC-Portal (Business Administration System for Ethics Committees), eingereicht werden. Bei grenzüberschreitenden Studien übernimmt in der Regel die Pharmafirma die Gesuchseingabe in den EU-Ländern.

Zulassung

Klinische Versuche sind eine Voraussetzung für die behördliche Arzneimittelzulassung. Basis für die Zulassung können klinische Versuche aus der Schweiz oder aus dem Ausland sein. In

¹³⁰ Ethikkommissionen sind im Prinzip auch Behörden, werden in der Folge aber separat aufgeführt.

¹³¹ Zum Bewilligungsprozess siehe : <https://www.kofam.ch>.

¹³² Wir haben Opportunitätskosten so interpretiert, dass weniger PatientInnen profitieren können, je länger die Fristen sind, weil dadurch neue Indikationen später zugelassen würden.

der Schweiz sind Marktzulassungsgesuche bei der Arzneimittelbehörde Swissmedic einzureichen.

Anzahl und Finanzierung von klinischen Versuchen

Im Rahmen der Gespräche haben einige Interviewpartner Angaben zum Anteil und zur Art der klinischen Versuche gemacht. Vertreter von Ethikkommissionen bspw. schätzen den Anteil von grenzüberschreitenden multizentrischen Versuchen an allen Versuchen auf ca. 10-15%. In die gleiche Richtung gehen Aussagen von CTU, sie schätzen den Anteil ebenfalls als gering ein. Die Pharmaindustrie geht von einem höheren Anteil von ca. 50% aus. Die Differenz dürfte sich damit erklären, dass die Pharma wohl nur pharma-gesponserte Studien betrachtet, die von den Ethikkommissionen beurteilten Studien auch noch Versuche im Rahmen der akademischen Forschung umfasst. Ein Akteur weist darauf hin, dass die Zahl der klinischen Versuche rückläufig sei, weil die Pharmafirmen vermehrt Versuche im Ausland durchführen würden. Gründe seien die tieferen Kosten, aber auch ein grösseres Patientengut im Ausland (2E). Ein weiterer Grund sei, dass klinische Versuche mit Arzneimitteln immer komplexer und teurer würden, und die Anzahl deshalb generell sinken würde. (1P). Gleichzeitig erwähnt ein Befragter, dass die klinischen Versuche auch gezielter angegangen werden als früher, weswegen weniger Versuche nötig seien (1P).

Monozentrische Studien würden ausserdem häufig nur wenige Patienten einschliessen. Multizentrische Studien hingegen seien darauf ausgelegt, dass die Ergebnisse international verwendet werden können. Ein Einbezug von anderen Ländern sei deshalb für Schweizer Sponsoren eine Notwendigkeit (1E).

Bedeutung der klinischen Versuche für die Pharmafirmen

Für Pharmafirmen zählen klinische Versuche zum Kerngeschäft. Ohne klinische Versuche wird keine Marktzulassung erteilt. Für eine Zulassung in der Schweiz müssen die klinischen Versuche nicht zwingend in der Schweiz durchgeführt werden (4P). Auch für die befragten CROs bilden die klinischen Versuche einen beträchtlichen Bestandteil ihrer Portfolios (1P).

Darüber, ob der Ort der klinischen Versuche für die spätere Marktzulassung relevant sei, sind sich die befragten Stakeholder nicht abschliessend einig. Laut einem Pharmavertreter sei die Zulassung aber eher erfolgreich, wenn die klinischen Versuche in der Schweiz durchgeführt worden seien (1P). Andere hingegen bekunden, dass der Ort der Durchführung der klinischen Versuche für eine spätere Zulassung in der Schweiz nicht massgebend sei (1B). Einzelne Interviewpartner erachten vor allem Phase I-Studien als wichtig, weil dann die Chancen steigen, dass die Pharmafirmen auch die Phasen II und III-Studien in der Schweiz

durchführen lassen (1B). Dies erhöhe seinerseits die Wahrscheinlichkeit, dass Pharmafirmen früh eine Marktzulassung in der Schweiz beantragen.

Zur Relevanz der Schweiz für die klinischen Versuche gehen die Ansichten der Befragten auseinander. Grosse Pharmaunternehmen lassen verlauten, dass es aus globaler Sicht die Schweiz nicht braucht, um Medikamente herzustellen (2P)¹³³. Für andere, kleine Schweizer Pharmafirmen sind klinische Versuche in der Schweiz zentral, da dies auch der Heimmarkt sei. Werde ein neues Medikament auf den Markt gebracht, würden durch die zuvor getätigten klinischen Versuche bereits gute Beziehungen zu wichtigen Spitälern bestehen (1P).

Trotzdem geben auch grössere Pharmafirmen an, dass die Schweiz sich v.a. für klinische Versuche der frühen Phasen eigne (1P). Ferner sei die Schweiz für klinische Versuche bei der Onkologie besonders wichtig (3P) oder Versuche mit schwierigen Designs und «First in Man» Studien geeignet (1P). Dies liege an einem grossen Netzwerk an bewährten Partnerschaften mit «Key Opinion Leaders», auf das zurückgegriffen werden könne (1P). Andere hingegen führen in der Schweiz eher Studien der späteren Phasen II und III durch (2P). Dies liege bei international tätigen Unternehmen mit Hauptsitz im Ausland daran, dass die Konzerne die Versuche der früheren Phasen lieber in der Nähe des Hauptquartiers durchführen möchten (1P).

Bedeutung der klinischen Versuche für die Spitäler

Ein Interviewpartner stufte die Bedeutung von klinischen Versuchen in Spitälern als eher gering ein (1P). Zwei Interviewpartner (1B, 1F) haben aber darauf hingewiesen, dass Investigator Initiated Trials (IIT) wichtig seien für die akademische Karriere der Mitarbeitenden. Wichtig für jüngere Forschende sei dabei, dass sie an grenzüberschreitenden Versuchen teilnehmen können (1B).

Forschung in den Spitälern erlaube es auch, weitere Einsatzmöglichkeiten von Medikamenten zu prüfen, die von der Pharmaindustrie nicht erkannt worden seien.

¹³³ Bei diesen Firmen kommen ca. 0.6%-1% aller PatientInnen für klinische Versuche aus der Schweiz.

5.3. Ist-Situation

Um die Auswirkungen der neuen Regelung abschätzen zu können, ist ein Vergleich mit einem Referenzszenario (oder Referenzzustand) vorzunehmen. Im vorliegenden Fall entspricht das Referenzszenario der heute aktuellen Regelung.

5.3.1. Regulierung in der Schweiz und in der EU

Rechtsgrundlagen und Modalitäten in der Schweiz

Die Modalitäten für klinische Versuche sind in der Schweiz im Humanforschungsgesetz (HFG) und dessen Verordnungen geregelt (siehe Ausführungen in Rechtsanalyse und im ökonomischen Teil). Das HFG verweist auf die Standards für die gute klinische Praxis (good clinical practice GCP). GCP bezeichnet international anerkannte, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellte Standards für die Durchführung von klinischen Studien. Klinische Versuche benötigen eine Bewilligung der Ethikkommission und je nach Kategorie auch eine Bewilligung von Swissmedic.¹³⁴

Die Aufgabe der Ethikkommissionen ist es, die Patienten zu schützen. Sie haben sicherzustellen, dass die klinischen Versuche die patientenrechtlichen, ethischen und wissenschaftlich-formalen Anforderungen einhalten und ordnungsgemäss durchgeführt werden.

Rechtliche Grundlagen und Modalitäten in der EU

In der EU sind klinische Versuche und die gute klinische Praxis in der Richtlinie 2001/20/EG geregelt. Die Richtlinie schreibt u.a. eine einheitliche Genehmigungspflicht für klinische Versuche vor. Ansonsten konkretisieren die Mitgliedstaaten die Ziele in der nationalen Gesetzgebung (entsprechend der Natur einer Richtlinie). D.h. die Mitgliedstaaten sind relativ frei, die Verfahren zu regeln. Dies führt bspw. dazu, dass die Fristen je nach Land unterschiedlich sind.

Multinationale Studien müssen heute in allen beteiligten Ländern eine Genehmigung beantragen (mit einem eigenen Formular, in der jeweiligen Landessprache und je nach Land mit anderen beizufügenden Unterlagen). Dies hat zur Folge, dass eher grössere CRO multinationale Studien organisieren. Handelt es sich um eine akademische Forschung sind in der Regel keine CRO beteiligt.

Will ein Schweizer Sponsor eine klinische Studie in der EU durchführen oder an einer Studie teilnehmen, die in der EU durchgeführt wird, muss er sich an EU-Recht halten, unabhängig

¹³⁴ Zum Bewilligungsprozess siehe : <https://www.kofam.ch>.

von den rechtlichen Erfordernissen in der Schweiz. Sollte diese Studie auch Schweizer Prüfzentren einschliessen, so muss das Protokoll den EU Bedingungen entsprechen (und dort autorisiert sein), auch wenn die europäischen Anforderungen an die Studie über die Schweizer Regelungen hinausgehen. Pharmafirmen berücksichtigen dies, indem sie häufig über die rechtlichen Anforderungen in einzelnen Ländern hinausgehen.

5.3.2. Beurteilung der heutigen Situation durch die Akteure

Die heutige Situation mit dem HFG wird von den meisten Akteuren gelobt. Vor allem im Vergleich zur Situation vor dem HFG habe sich die Situation deutlich verbessert, u.a. in Bezug auf die Fristen.

Im Vergleich zur EU sehen die Befragten keine riesigen Unterschiede (2P, 1F). Allerdings sei das HFG umfassender als die EU-Regelung.

Stärken und Schwächen

Aus Sicht der befragten Akteure weist die Schweiz in Bezug auf klinische Versuche folgende Stärken auf:

- Hohe Kompetenz und Spezialisierung der Forschungseinrichtungen (Spitäler) bzw. deren Mitarbeitenden (5). Gemäss mehreren Interviewpartnern sei die Schweiz vor allem im Bereich Onkologie und in Nischen (pädiatrische Zentren) gut aufgestellt. (4)
- Hohe Qualität der klinischen Versuche (4), hervorgehoben werden etwa die Qualität der Studienprotokolle und die technische Durchführung. Ein Akteur betont, dass die hohe Qualität auch den CTU zu verdanken ist (1P).
- Im Vergleich mit anderen Ländern habe die Schweiz eher kurze Fristen (5). Noch kürzere Fristen hätten Österreich, Belgien und Spanien.
- Weitere Akteure betonen auch den klaren regulatorischen Rahmen des Forschungsstandortes Schweiz (1P) und das transparente und gut organisierte Vorgehen (1B, 1E). Das HFG stütze ausserdem auf einen umfassenden Begriff von Forschung, der neben Arzneimittel auch Medizinprodukte, Transplantate, Gentherapie, biologisches Material, gesundheitsbezogene Daten, etc. miteinschliesse (1P). Dieser sehr umfassende Geltungsbereich erleichtere in der Schweiz die Forschung in den zukunftssträchtigen Gebieten, z.B. in der Kombination von Arzneimitteln mit Medizinprodukten (sog. 'Drug-Device-Combinations') und in Verbindung mit z.B. der Entnahme von biologischen Proben und dem Einbezug gesundheitsbezogenen Daten. Für Kombinationen von Arzneimitteln und Medizinprodukten sei in der Schweiz nur ein Antrag nötig. Die EU-Regulierung dagegen

verfolge einen segmentierten Ansatz. Für eine klinische Studie mit einer Drug-Device-Kombination seien deshalb mehrere Gesuche notwendig.

Als Schwächen haben die befragten Personen folgende Faktoren genannt:

- Populationsgrösse beschränkt (10): Insbesondere bei seltenen Krankheiten finde sich in der EU ein grösseres Patientengut.
- Höhere Kosten (5): Für verschiedene Akteure liegen die Kosten in der Schweiz höher als in der EU. Ein Akteur betont allerdings, dass kein Sponsor nur aufgrund der Kosten entscheiden wird. Ein anderer Akteur schätzt die Kosten in den USA noch höher ein als in der Schweiz (1E). Ausserdem sei der Aufwand für die Gesuchseinreichung in der EU deutlich höher als in der Schweiz.
- Die gute medizinische Versorgung in der Schweiz führe dazu, dass Patienten, geringe Anreize hätten, um an klinischen Versuchen teilzunehmen.
- Mehrsprachigkeit (wurde auch als Vorteil genannt).
- Kein gemeinsamer Informed Consent.

5.4. Neue Regelung in der EU mit VO 536

5.4.1. Neuerungen

Die neue Verordnung (EU) Nr. 536/2014 zur Durchführung von klinischen Prüfungen löst die zurzeit noch gültige Europäische Richtlinie 2001/20/EG ab. Ziel der neuen Verordnung ist die weitere Harmonisierung der Genehmigungs- und Meldeverfahren zu klinischen Prüfungen und die Einführung eines gemeinsamen europäischen Assessments bei multinationalen klinischen Prüfungen in der EU. Die wesentlichen Neuerungen sind:

Antrag

- Die Antragstellung erfolgt vollständig papierlos über ein gemeinsames europäisches elektronisches Portal (EU-Portal). Dies betrifft sowohl multinationale als auch klinische Versuche, die nur in einem einzigen Land durchgeführt werden.
- Pro Studie genügt ein zentraler Antrag, der vom Sponsor über das Online-Portal eingereicht werden kann.
- Eine klinische Prüfung kann mehrere Sponsoren haben (Kosponsoring).

Genehmigungsverfahren

- Das Genehmigungsverfahren wird von einem berichterstattenden Mitgliedstaat (rMS) federführend administriert.
- Die Bewertung eines Antrages erfolgt schriftlich in Form eines europäisch harmonisierten Bewertungsberichts (Assessmentreport).
- Die Bewertung des Genehmigungsantrags erfolgt in zwei Teilen: Teil I umfasst allg. landesunabhängige Aspekte, Teil II mitgliedstaatspezifische Aspekte. Der Antrag zur Genehmigung von Teil II muss innerhalb von 2 Jahren nach erfolgter Genehmigung des Teils I gestellt werden.
- Die Bearbeitungsfristen sind harmonisiert und betragen:
 - Validierungsphase: max. 25 Tage
 - Bewertungsphase: max. 76 Tage
 - Entscheidung über die klinische Prüfung im Mitgliedstaat: max. 5 Tage
- Eine wesentliche Änderung einer klinischen Prüfung darf nur vorgenommen werden, wenn sie genehmigt wurde.

Schutzregelungen, Meldeverpflichtungen und Transparenz

- Klinische Prüfungen sind auch mit nichteinwilligungsfähigen Erwachsenen möglich.
- Sponsoren haben diverse Meldeverpflichtungen, u.a. über den Beginn und die Beendigung der Rekrutierung und der klinischen Prüfung, über schwerwiegende Verstöße, schwerwiegende Nebenwirkungen etc.
- Jegliche Kommunikation muss über das gemeinsame elektronische EU-Portal erfolgen.
- Der Sponsor muss eine laienverständliche Zusammenfassung bei der EU-Datenbank vorlegen.
- Alle Informationen der EU-Datenbank sind generell öffentlich zugänglich (mit Ausnahme von vertraulichen Daten und Informationen wie personenbezogenen Daten, Betriebs- oder Geschäftsgeheimnissen etc.).

5.4.2. Äquivalenz

In einer Rechtsanalyse vergleichen Prof. M. Hahn / Prof. Ch. Zenger von der Universität Bern das Humanforschungsgesetz (HFG) mit der neuen EU-Verordnung. Ihre Schlussfolgerungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Konflikte sind nicht auszuschliessen in Bezug auf Bestimmungen, deren Einhaltung die EU verlangt und die Schweiz keine oder nur eine weniger weitgehende Regelung kennt. Im schlechtesten Fall werden die Schweizer Regelungen von der EU bei der Marktzulassung, beim Einbezug früherer Daten oder bei Inspektionen als nicht äquivalent angesehen. Unsicherheiten auf mögliche Konflikte bestehen in Bezug auf die Datenbanken, die Transparenz und den Datenschutz (siehe Box unten).
- Die VO 536/2014 stellt teilweise höhere Anforderungen an die mitwirkenden Akteure von klinischen Prüfungen auf als die schweizerische Gesetzgebung in der Humanforschung. Eigentliche Rechtskonflikte im Sinne, dass die EU etwas vorschreibt, was die Schweiz verbietet, sind aber nicht ersichtlich.

Eine ausführliche Darstellung der Gründe findet sich im Teil Rechtsanalyse.

5.5. Auswirkungen der VO 536/2014 auf die Akteure

In diesem Kapitel geben wir als erstes einen Überblick über den Kenntnisstand der Akteure zur VO 536/2014. Anschliessend geben wir die Einschätzungen der Akteure zu den Auswirkungen der VO 536 wider. Die Zahl in der Klammer gibt die Anzahl der Aussagen an: E = Ethikkommissionen¹³⁵, B = Behörden, P = Pharma/CRO/Experte, F = Forschung/CTU.

5.5.1. Kenntnisse der VO 536/2014

Im Vorfeld des Gesprächs haben sich die befragten Stakeholder unterschiedlich stark mit der neuen EU-Verordnung auseinandergesetzt: Einige kannten die neue Verordnung insofern, dass ihnen die Eckwerte bekannt waren (3P, 1B). Bei anderen Stakeholdern – konkret Pharmaunternehmen und Behörden – ist die VO 536/2014 bereits Teil ihrer Arbeit in Form von internen Weiterbildungen (1P), Diskussionen darüber in Forschungsgremien (1B), Teilnahme an Hearings (1P), Testen der Plattform (1P) bzw. der Überprüfung, ob aktuelle Referenzen auf EU-Richtlinien angepasst werden müssen (1B).

Die Stakeholder in den Spitälern und die Ethikkommissionen haben sich hingegen noch wenig mit der neuen EU-Verordnung auseinandergesetzt (1B, 4F, 3E). Teilweise haben sich die GesprächspartnerInnen bzw. die hausinternen JuristInnen zum Zeitpunkt der Gesetzesrevision damit auseinandergesetzt. Insbesondere die Details seien noch zu wenig bekannt (1B).

Gründe für die unterschiedlich starke Auseinandersetzung mit dem Thema sind nach Aussage der Befragten folgende:

- **Fehlende Ressourcen:** Die ÄrztInnen in der akademischen Forschung hätten zu wenig Zeit und den Unispitälern und kleinen Pharmafirmen würden die fachlichen Ressourcen fehlen, um sich mit dem Thema auseinanderzusetzen (1B, 3F, 1P). Im Gegensatz dazu würden grössere Pharmafirmen über genügend zeitliche und personelle Ressourcen verfügen. Mit Gesetzen würden sich die Firmen erst beschäftigen, wenn sie strafbewehrt seien.
- **Andere Prioritäten:** Für die Stakeholder sei die neue Datenschutzverordnung zurzeit wichtiger als die neue EU-Verordnung VO 536/2014 (1E). Ein Akteur sieht Parallelen zur neuen Datenschutzverordnung. Auch hier hätten sich viele Betroffenen erst mit der Inkraftsetzung per 1.5.2018 mit der neuen Verordnung auseinandergesetzt. Eine Folge der neuen Datenschutzverordnung sei bspw., dass Pharmafirmen in grenzüberschreitenden Studien den Schweizer PatientInnen zwei Informed Consents beilegen würden, damit sie EU-konform sind (1E).

¹³⁵ Ethikkommissionen sind im Prinzip auch Behörden, werden in der Folge aber separat aufgeführt.

5.5.2. Beurteilung der VO536/2014

Bei der Beurteilung der VO 536/2014 durch die Stakeholder ist zu berücksichtigen, dass mehrere Befragte sich noch nicht vertieft mit der VO 536/2014 auseinandergesetzt haben (siehe oben). Ihre Antworten sind deshalb als erste Einschätzungen zu verstehen.

Eine befragte Person erachtet es als schwierig, die Auswirkungen abzuschätzen, da sie die Unterschiede zwischen der VO 536 und der Schweizer Gesetzgebung noch zu wenig kenne (1B). Der Interviewpartner schlägt vor, dass Akteure auf der operativen Ebene – bspw. CTU – die Differenzen herausarbeiten sollen.

5.5.2.1. Formelle Aspekte

Online-Portal

Ein zentrales Element der VO 536 ist das gemeinsame Portal (EU-Portal). Es ermöglicht den Antragstellern, Gesuche für klinische Versuche elektronisch und für mehrere Länder gleichzeitig einzureichen. Pro Studie genügt ein zentraler Antrag (Teil 2 des Antrages muss immer noch länderspezifisch erstellt werden).

Ein zentrales Portal mit nur einem Antrag sei ein grosser Mehrwert (3F, 1B).¹³⁶ Dennoch gibt es Stimmen, die zweifeln, ob durch die neue EU-Plattform Zeit bei der Antragsstellung eingespart werden könne (2P). Sie vermuten, dass den Anträgen eine rigide Struktur zugrunde gesetzt wird (1P). Akademische Forschende ihrerseits befürchten, dass der Aufwand gerade bei «Investigator Initiated Trials» zunehmen werde, da die harmonisierte Antragsstellung die Anforderungen aller Mitgliedstaaten an grosse klinischen Versuche mitberücksichtigen müsse (1F). Gleichzeitig gehen vereinzelt CTU davon aus, dass der administrative Aufwand der CTU mit einem einheitlichen EU-Portal für die Ethikkommission und die Bewilligungsbehörden bei den industriegesponserten Versuchen abnehmen werde. Bis anhin hätten Forschende Teile der Ethikanträge mitbearbeiten müssen, bei einem einheitlichen Portal würde dies durch die Industriepartner gänzlich übernommen (1F).

Vereinzelt Interviewpartner weisen darauf hin, dass die Nutzung des EU-Portals durch Schweizer Sponsoren noch zu klären sei (1F, 1E). Wenn ein Sponsor aus der Schweiz einen Antrag für einen klinischen Versuch in der EU stellen will, erhalten Sponsoren dann von der

¹³⁶ Einzelne international tätige Pharmaunternehmen haben bereits an Testläufen in Deutschland teilgenommen, bei denen die Prozesse der neuen Verordnung zusammen mit den Bewilligungsbehörden und Ethikkommissionen simuliert wurden (2P). Nachdem anfänglich etwas Lehrgeld habe bezahlt werden müssen, sei eine Umsetzung der neuen EU-Verordnung gut möglich gewesen (1P).

Schweiz aus Zugang zum EU Portal? Werden die BASEC-Unterlagen im neuen Portal von der EU anerkannt?¹³⁷

Ein Interviewpartner weist darauf hin, dass Behörden und Firmen-Filialen in der Schweiz unter der VO 536 keinen Zugang zum EU-Portal hätten (1P). Der Zugang zu EU-Datenbanken sei für nicht EU-Mitglieder generell nicht offen, es sei denn, der Nicht-EU-Mitgliedstaat habe sich über eine vertragliche Vereinbarung eingebunden. Der Zugang zum öffentlichen Teil der Datenbanken bleibe jedoch unabhängig von vertraglichen Regelungen möglich. Eine andere befragte Person geht davon aus, dass Pharmafirmen weiterhin Zugang zum EU Portal haben werden auch ohne EU-Vertretung (wie jetzt mit EudraCT).

Der Interviewpartner ist allerdings auch der Ansicht, dass für die Firmen die Fragen des vollen Zugangs meist nur untergeordnet seien. Die Firmen seien international aufgestellt und hätten so über ihre Firmensitze in einem der EU-Länder jeweils den Zugang zu den Datenbanken.

Einzelne Akteure befürchten, dass die Schweiz ohne Zugang an Attraktivität verlieren würde (1F). Weniger die Spitzenforschenden, weil diese über gute Netzwerke verfügen. Betroffen sein könnten vor allem jüngere Forschende.

Ein weiteres Problem sieht der Akteur darin, dass Sponsoren für klinische Versuche in der Schweiz einen zusätzlichen Antrag erstellen müssen, wenn die EU die Schweizer Gesuchunterlagen nicht akzeptiert, weil sie unterschiedlich sind (1F). Laut einem Pharmavertreter gibt es hier bereits Bestrebungen, dass die Schweiz Unterlagen aus der EU akzeptiert (1P). Ein Interviewpartner sieht es als problemlos an, wenn für die Schweiz ein separater Antrag gestellt werden müsste (1E).

Ein Pharmavertreter deutet die neue EU-Verordnung als Zugeständnis an grosse finanzkräftige Pharmafirmen mit breit angelegten internationalen klinischen Versuchen in der Phase III. Diese Unternehmen würden am stärksten davon profitieren, wenn sie für grenzüberschreitende Versuche nur noch einen Antrag einreichen müssten (1P). Für die Innovationskraft in der EU sei die VO 536 eher eine Gefahr, da gerade kleine Biotech-Unternehmen eher an unkomplizierten als an harmonisierten Rahmenbedingungen interessiert seien (1P).

¹³⁷ Einzelne Stakeholder stehen dem grossen IT-Projekt auch skeptisch gegenüber (2P), wobei sie sich durch die mehrfache Verschiebung der Lancierung der Plattform auch bestätigt fühlen (1E). Das Vorhaben sei insofern sehr komplex, weil die Gesetzgebung aller 27 EU-Mitgliedstaaten berücksichtigt werden müsse. Bereits in der Schweiz sei die Umsetzung des BASEC, so dass es die Anforderungen aller Kantone erfülle, ein grosser Aufwand gewesen (1F, 1P). Ein anderer Interviewpartner wiederum geht davon aus, dass die Umsetzung der Plattform schneller vorangehen werde als bei der Umsetzung des HFG in der Schweiz (1F).

Fristen

Die Stakeholder gehen davon aus, dass durch die Harmonisierung die Fristen in der EU insgesamt verkürzt werden (1F), was stark zu begrüßen sei (1P). Die Fristen in der Schweiz seien aber immer noch kürzer (1E).

Da die neuen Fristen für alle EU-Mitgliedstaaten verbindlich sind, würden dadurch aktuell schnelle (und meist kleinere) Länder wie Österreich und Belgien ausgebremst, während die aktuell langsameren (und in der Tendenz grösseren) EU-Länder zu schnelleren Beurteilungen gezwungen würden (4P).

Insbesondere in der Phase I und II tätige kleinere Biotech-Unternehmen bedauern die geringere Flexibilität bei den Fristen. Für sie sei zentral, dass Versuche möglichst rasch gestartet werden können. Bis anhin hätten sie hierfür v.a. Versuche in EU Ländern mit besonders kurzen Fristen durchgeführt. Dies sei nach Konsolidierung der Fristen nicht mehr möglich.

Transparenz/Offenlegung von Daten

Grösstenteils äussern die Stakeholder, vorwiegend die grösseren Pharmafirmen, wenig Bedenken zu den neuen Vorgaben, Daten offenzulegen. So seien sie so oder so an die Standards der «Good Clinical Practice» gebunden, nach der Daten – ähnlich wie bei der neuen EU-Verordnung gefordert – offengelegt werden müssen (4P, 1F). Einige Pharmafirmen geben zudem an, diese Daten bereits jetzt auf der Homepage offenzulegen (2P). Ein anderer Interviewpartner weist darauf hin, dass bereits eine Datenbank für klinische Versuche existiere (1P).

Grundsätzlich beurteilen die Interviewpartner die Offenlegung der Daten positiv, weil sie die Qualität der klinischen Versuche erhöhe (1P, 1F), insbesondere die Meldung von Komplikationen (2F) und die publizierten Inspektionsberichte (1F). Ausserdem lasse sich vermeiden, dass nicht-zielführende klinische Versuche aufgrund mangelnder Kenntnisse über bereits durchgeführte Versuche mehrmals durchgeführt werden (1P).

Ein Akteur mahnt allerdings, dass mit den verfügbaren Daten auf Seiten der Öffentlichkeit und der Behörden auch falsche Analysen betrieben werden könnten (1P).

Einzelne Stakeholder sehen die Offenlegung der Projektinhalte/Daten angesichts der Konkurrenz im Markt auch kritisch (2P). Andere bezweifeln hingegen, dass die Konkurrenz mit den zusätzlichen Informationen eine Idee kopieren könnten, da die entsprechenden Daten erst nach Bewilligung des Antrags offengelegt würden (1P).

Co-Sponsoring

Die Möglichkeit, mehrere Sponsoren für einen Versuch zu haben, wird von den befragten Stakeholdern durchwegs positiv beurteilt (3F, 1P), bspw. auch wenn kleinere Unternehmen gemeinsam klinische Versuche durchführen wollen (1P). Auch in der akademischen Forschung sei dies bei anderen Studien, die keine Arzneimittelstudien darstellen, verbreitet (1F).

5.5.2.2. Materielle Aspekte

Für einzelne Stakeholder ist es zum jetzigen Zeitpunkt nicht eindeutig, ob bei der neuen Verordnung die Bewilligungsverfahren strenger gehandhabt werden als dies aktuell in der CH der Fall ist (1P). Andere gehen davon aus, dass diese strenger ausfallen werden, da sie die Gesetzgebung von 28 EU-Mitgliedstaaten berücksichtigen müssten (1P).

Patientenrechte

Verschiedene Interviewpartner sind der Ansicht, dass die VO 536/2014 die Patientenrechte stärken (2P, 1F). Besonders vulnerable Personen wie bspw. Minderjährige werden spezifischer geregelt. Ein Stakeholder beurteilt dabei jedoch das «Wording» etwas kritisch: In der VO 536/2014 würden die Gefahren der klinischen Versuche für die PatientInnen stark betont, während der Nutzen für die PatientInnen und die klinische Forschung (Zugang zu neuen Therapien, Wissenstransfer) weniger unterstrichen würden (1P).

Risikokategorisierung

Die VO 536/2014 sieht neu eine Risikokategorisierung ähnlich wie diejenige im HFG vor. Ein CRU-Vertreter beurteilt dies positiv (1F), auch wenn die Einteilung nicht vollständig mit derjenigen des HFG übereinstimmt (1F). Ferner sei auch die Ergänzung von «Nicht-Interventionsstudien» in der EU Verordnung 536/2014, ähnlich wie dies bereits im HFG etabliert sei, wertvoll (1F).

Einheitliche Beurteilung

Ein Stakeholder begrüsst, dass mit der neuen EU-Verordnung 536/2014 Grundsatzfragen über die EU hinweg einheitlich geklärt werden (1F). Ein anderer Interviewpartner fragt sich allerdings, ob die Einführung eines Hauptantraglandes nicht auch Fehlanreize schaffen könnte. So könnten die Länder versucht sein, Anträge milde zu beurteilen, um möglichst viele Versuche anzuziehen (1P). Ein anderer Stakeholder ist nicht sicher, ob die einzelnen Länder überhaupt gewillt seien, ihre jetzigen Beurteilungspraxen anzupassen (1P). Allenfalls

liessen die Länder ihre Ansprüche vermehrt in Teil 2 des Antrags einfließen (1P). Schliesslich merkt ein Befragter von Seiten der Ethikkommissionen an, dass die EU-Länder nun ihre Praktiken bei der Beurteilung, welche auf jahrzehntelangen Traditionen beruhen, umstellen müssten (bspw. dass es nur noch eine Behörde geben soll). Dies sei kein einfacher und schneller Prozess (1E).

5.5.2.3. Gesamtbeurteilung

Einzelne Stakeholder beurteilen das Vorhaben, die Prozesse über die EU-Länder hinweg zu harmonisieren, generell als positiv (1P, 1F). Dadurch steige die Attraktivität des Forschungsplatzes EU (1F).

Insgesamt weisen diverse Akteure darauf hin, dass die neue EU-Verordnung an den Grundprinzipien der Bewilligung klinischer Versuche nichts ändert. Vielmehr finde einfach beim Prozess eine Veränderung statt (1E, 3P).

5.5.3. Szenarien

Um die Auswirkungen der VO 536 auf die Akteure zu beschreiben, unterscheiden wir zwei Szenarien. Diese zwei Szenarien leiten sich aus dem Rechtsgutachten der Universität Bern ab (siehe Teil Rechtsanalyse). Das Rechtsgutachten sieht keine eigentlichen Rechtskonflikte im Sinne, dass die EU etwas vorschreibt, was die Schweiz verbietet. Da die VO 536/2014 aber teilweise höhere Anforderungen an die mitwirkenden Akteure von klinischen Prüfungen stellt, sind Konflikte nicht auszuschliessen. Im schlechtesten Fall erlässt die EU-Kommission eine Empfehlung, dass einzelne Schweizer Regelungen als nicht äquivalent angesehen werden. Prinzipiell sind somit zwei Szenarien denkbar:

- Die EU anerkennt klinische Versuche aus der Schweiz.
- Die EU lehnt die Anerkennung von klinischen Versuchen aus der Schweiz ab. Im Extremfall betrifft dies nicht nur einzelne klinische Versuche, sondern den Grossteil der in der Schweiz durchgeführten Studien.

Gemäss Rechtsgutachten der Universität Bern ist die Frage der Anerkennung der Äquivalenz durch die Behörden der EU-Mitgliedstaaten hinsichtlich klinischer Versuche in der Schweiz zu unterschiedlichen Zeitpunkten relevant, wobei insbesondere folgende Zeitpunkte im Vordergrund stehen:

- Bei der Prüfung des Antragsdossiers in der EU könnte es sein, dass die zuständige Behörde die den Daten zugrundeliegenden klinischen Versuche in der Schweiz als nicht mit den in der VO 536/2014 niedergelegten Grundsätzen gleichwertig anerkennt, wodurch die Daten im Antragsdossier unzulässig werden.

- Bei den Inspektionen von grenzüberschreitenden Versuchen Schweiz-EU, weil die Durchführung des klinischen Versuchs in der Schweiz nicht den Anforderungen der EU entsprechen.
- Beim Antrag für eine Marktzulassung für ein Medikament besteht die Möglichkeit, dass die Europäische Arzneimittelagentur notwendige Daten und Informationen (Masterfiles, Studienprotokolle) nicht anerkennt, da diese aus einer in der Schweiz durchgeführten klinischen Versuch stammen, welcher den Grundsätzen der VO 536/2014 nicht entsprechen.

Einige befragte Personen hatten Schwierigkeiten, Aussagen zu den Auswirkungen zu machen. Sie begründeten dies damit, dass unklar sei, wie die Umsetzung der VO 536/2014 in der Praxis erfolge (1B). Andere betonten, dass für die Schweiz rein formalistisch nur die Schweizer Regulierungen relevant seien (1F, 1B, 1P).

Mehrere Interviewpartner waren dezidiert der Ansicht, dass sie eine Nicht-Äquivalenz als ein sehr unwahrscheinliches Szenario einschätzten. Einerseits seien die Neuerungen der VO 536/2014 vor allem formeller Natur (1P) und andererseits würde eine Nicht-Äquivalenz das Ende der klinischen Forschung in der Schweiz bedeuten (1P).

5.5.3.1. Szenario 1: Äquivalenz gegeben

Dieses Szenario beschreibt die Auswirkungen auf die Akteure unter der Annahme, dass die EU klinische Versuche in der Schweiz als äquivalent betrachtet.

Die Auswirkungen der VO 536 auf Schweizer Akteure zeigen sich einerseits beim Aufwand für die Antragsstellung und die Durchführung klinischer Versuche und andererseits bei der Zahl und der Art der in der Schweiz durchgeführten klinischen Versuche.

Aufwand für die Antragsstellung in der EU

Mehrere Pharmafirmen und CROs beurteilen die Neuerungen der VO 536 als Änderungen formeller Natur. Dies habe zur Folge, dass primär die internen Standardprozesse für die Gesuchseinreichung in der EU angepasst werden müssten¹³⁸ (4P). Andere gehen sogar davon aus, dass nur wenige Änderungen nötig sein werden, da die Organisation bereits jetzt nach internationalen Guidelines vorgehe (1F). Trotzdem gehen die Befragten davon aus, dass es zu Beginn mit Aufwand verbunden sein könnte, die internen Prozesse an die neue EU-Verordnung anzupassen (2P). Andere vermuten, dass die Anpassung der Prozesse an die neuen

¹³⁸ Für Versuche in der EU und ggf. bei Übernahme der VO 536/2014 durch die Schweiz, auch in der Schweiz.

EU-Verordnungen schnell möglich sei, dies sei bereits bei der Anpassung des HFG in der Schweiz schnell verlaufen (1P).

Wenn die EU Verordnung eingespielt ist, sehen internationale Pharmafirmen und CRO teilweise die Möglichkeit, die Antragsstellung zentralisierter durchzuführen (4P). Dies könnte auch zur Folge haben, dass an sich nicht mehr in allen EU-Mitgliedstaaten lokale Niederlassungen nötig wären (1P). Gleichwohl sei eine lokale Präsenz weiterhin nötig, insbesondere für die Durchführung und das Monitoring der Studien (2P). Auch sei es denkbar, dass Pharmafirmen dadurch für die Antragsstellung weniger CROs beauftragen müssen. Für das Monitoring wäre aber weiterhin die Zusammenarbeit mit CROs nötig (1F).

Eine weitere Herausforderung sehen einzelne Akteure auch bei den kürzeren Fristen (2P): Die Behörden hätten weniger Zeit, sich intern genau abzusprechen. Zudem bliebe bei kurzen Fristen den Antragstellern auch weniger Zeit, sich um festgestellte «Deficiencies» der Behörden zu kümmern (2P). Entsprechend müssten die internen Prozesse angepasst werden (1P).

Können Schweizer Sponsoren das EU-Portal nutzen, dürfte es die Arbeit für Schweizer Sponsoren erleichtern (1P). Sollte die neue Studien Datenbank von der WHO als Partner- oder Primärregister akzeptiert werden, würde sich auch die Registrierung der Studien in einem anderen Register (z.B. clinicaltrials.gov) erübrigen.

Aufwand für die Beurteilung der Gesuche in der Schweiz

Bei den Ethikkommissionen gehen die Ansichten auseinander: Ein Akteur ist der Ansicht, dass sich im Grundsatz nichts ändere. Die Ethikkommissionen müssten weiterhin die Gesuche basierend auf dem Schweizer Recht beurteilen (1P). Ein anderer Akteur hält es für denkbar, dass der Aufwand für die Ethikkommissionen steigen könnte (1B). Evtl. sei eine Aufstockung der Stellenprozente nötig. Gleichzeitig sei unklar, in welche Richtung sich die Gebühreneinnahmen entwickeln würden.

Aufwand für Datentransparenz

Die strengeren Vorgaben für die Rapportierung in der EU im Vergleich zur Schweiz sind für die Pharmafirmen kein Problem (5P). Diese würden die Protokolle bei internationalen Studien für die internen Prozesse so oder so entsprechend den Richtlinien des strengsten Landes erstellen. Multicenter-Studienprotokoll hätten auch bisher schon häufig die weitreichendsten Anforderungen aller beteiligten Länder erfüllt (1P).

Ein Akteur geht allerdings davon aus, dass es für die akademischen Forschenden aus Ressourcengründen schwieriger sein könne, die Daten offenzulegen (1P).

Anzahl und Art der klinischen Versuche

Grundsätzlich gehen verschiedene Akteure davon aus, dass die EU aufgrund der VO 536 für klinische Versuche attraktiver wird (3F, 2P, 2B). Über die Auswirkungen auf die Zahl der in der Schweiz durchgeführten klinischen Versuche gehen die Meinungen auseinander: Die einen sehen die klinischen Versuche wenig beeinflusst, die anderen sehen eher eine Verlagerung in die EU.

Die Beibehaltung der klinischen Versuche in der Schweiz begründen die Befragten wie folgt:

- Für die Wahl des Studienorts sei primär die Qualität der Daten und die Expertise in den Studienzentren massgebend (4P). Den administrativen Aufwand für eine separate Antragsstellung würden die Pharmafirmen auf sich nehmen (1P). Insbesondere für klinische Prüfungen der ersten Phasen sei das Expertenwissen ausschlaggebend (1P).
- Solange die Ethikkommissionen die Fristen einhalten und die Spitäler die Qualität bei der Durchführung der Versuche halten können, werde die Pharmaindustrie weiterhin klinische Versuche in der Schweiz durchführen (1P).
- Akademische Forschende seien in Bezug auf den Durchführungsort weniger flexibel, da diese die Versuche meist an ihren PatientInnen bzw. in ihren Strukturen durchführen möchten (1F). Akademisch Forschende würden sich zudem vor allem auf gute Beziehungen und ihr Netzwerk abstützen und weniger nach kommerziellen Zielen orientiert ihr Forschungsprojekt aufbauen. Auch dies sei ein Grund, weshalb die akademische Forschung sich weniger stark verlagern würde (1E, 1F). Dies gelte aber vor allem für Spitzenforscher. Für junge Forschende könnten sich die Forschungsbedingungen verschlechtern (1B).
- Für KMUs sei eine Verlagerung weg vom heimischen Markt schwieriger als für internationale Konzerne (1P).
- Tauchen bei Einführung des EU-Portals Probleme auf, so könnte dies dazu führen, dass europäische Sponsoren vermehrt Studien in der Schweiz durchführen. Ein simpler Antragsprozess in der Schweiz könnte eine Chance für die Schweiz sein, wenn sich das neue EU-Portal als besonders kompliziert herausstellen würde (1B, 1E).
- Die neue EU-Verordnung führt gemäss einem befragten Stakeholder auch innerhalb der Pharma- und CRO-Unternehmen zu einem anderen Verhalten. Da mit der neuen EU-Verordnung direkt über die Bewilligung in der ganzen EU entschieden würde, müssten Anträge nun ausgereifter sein und könnten nicht gemäss dem «Trial and Error» Prinzip einmal in einem Land eingereicht werden (1P). Hier sieht dieser Befragte auch eine Chance

für die Schweiz, indem die Schweiz eben durch eine schnelle und qualitativ gute Beurteilung weiterhin auch für «Trial and Error» Anträge genutzt werden könne (1P).

- Ein anderer Pharmavertreter sieht die Vorteile der Schweiz weiterhin in einem Nischenmarkt. D.h. bei komplexeren Versuchen, die nur von spezialisierten Zentren durchgeführt werden können (1P).
- Für eine Verlagerung sehen die Befragten folgende Gründe:
- Die neue VO 536/2014 harmonisiert und vereinfacht die Antragsstellung in der EU. Schweizer Sponsoren würden deshalb mehr internationale Versuche einreichen (1B).
- Wenn das einzureichende Dossier in der Schweiz sich massgeblich von demjenigen in der EU unterscheidet, sei es denkbar, dass die Schweiz für gewisse Indikationen weniger berücksichtigt wird, weil aus den harmonisierten EU-Märkten bereits genügend PatientInnen rekrutiert werden konnten (3P, 1F, 1B). Dies sei insbesondere für Versuche der Phase 3 relevant (1P).
- Die Notwendigkeit, für klinische Versuche in der Schweiz einen separaten Antrag einreichen zu müssen, könnte ausländische Pharmafirmen abschrecken. Auch wenn dies keinen grossen Zusatzaufwand bedeuten würde. Dies würde für eine Übernahme der VO 536/2014 durch die Schweiz sprechen (1P).
- Für Forschende sei es einfacher, wenn alle die gleichen Spielregeln haben (1B). Dass zwei Anträge notwendig seien, wenn die Schweizer Gesetzgebung von der EU abweiche, sei dabei nicht das grösste Problem. Vielmehr müssten die Forschenden während der gesamten Laufzeit der klinischen Versuche unterschiedliche Anforderungen beachten. Forschende in der EU hätten deshalb einen Anreiz, klinische Versuche nur noch in der EU durchzuführen.

5.5.3.2. Szenario 2: Nicht-Äquivalenz

Gefahr der Nicht-Äquivalenz

Nicht-Äquivalenz bedeutet, dass die EU in der Schweiz durchgeführte klinische Versuche nicht anerkennt.

Den meisten befragten Stakeholdern war die Möglichkeit einer Nicht-Äquivalenz nicht bewusst. Allerdings beurteilen die Akteure eine solche Nicht-Äquivalenz auch als sehr unwahrscheinlich (4P, 2E). Für andere Befragte ist dieses Szenario hingegen durchaus denkbar (3P, 1E). Ein Interviewpartner will sich nicht zur Nicht-Äquivalenz äussern, weil dafür mehr Details und Informationen notwendig wären (1P).

Dass das Szenario einer Nicht-Äquivalenz unwahrscheinlich sei, begründen die Befragten wie folgt:

- Pharmafirmen führen heute schon klinische Versuche entsprechend den ICH-Guidelines und den Vorgaben der GCP durch (2P). Falls diese Guidelines nicht mehr genügen würden, wären klinische Versuche auch aus anderen Nicht-EU Ländern wie bspw. der USA als nicht äquivalent einzustufen. Dies sei zu bezweifeln (2P).
- Gemäss einer Pharmafirma gehen die für die Zulassung relevanten Aspekte auf international vereinbarte Standards zurück (1P). Die Aspekte hingegen, die als nicht-äquivalent eingestuft werden könnten, seien für die Medikamentenzulassung nicht relevant (bspw. wie die Haftung geregelt sei oder wie die Ethikkommissionen zusammengesetzt würden) (2P).
- Einzelne Befragte weisen darauf hin, dass die Schweizer und EU-Normen (bzw. die nationalen Implementierungen in der EU) schon vor der Einführung der 536/2014 nicht völlig identisch waren und es Inkompatibilitäten gab (1P). Diese hätten immer schon aufgelöst werden müssen. Es hätte solche Inkompatibilitäten auch in der Interpretation und Implementierung der 2001/20 sowie der relevanten Datenschutzgesetzgebung gegen, die zur Ablehnung von Protokollen innerhalb der EU führte. Ausserdem würden etliche nationale Rechtsnormen bestehen bleiben (z.B. das Alter, ab dem Nicht-Volljährige verbindlich die Teilnahme an einer Studie ablehnen können).
- Explizit auf den Datenschutz bezogen, habe die Schweiz seit dem Jahr 2000 mit der EU ein Abkommen, wonach die Schweiz für die EU ein Land mit äquivalentem Datenschutzniveau sei (1E).¹³⁹ So würden bspw. auch Daten aus den USA, wo das Datenschutzniveau

¹³⁹ Das Datenschutzgesetz werde im kommenden Jahr revidiert. Der befragte Stakeholder ist sich sicher, dass auch in Zukunft ein solches Abkommen zum äquivalenten Datenschutz abgeschlossen werden könne.

tiefer sei als in der Schweiz, in der EU weiterhin anerkannt (1E). Zudem stünde es den Pharmafirmen frei, sich in Sachen Transparenz der strengeren Gesetzgebung der EU anzupassen (1P). So sei dies für global tätige Pharmafirmen der Normalfall, dass sie ihre Versuche bzw. die Masterfiles und Studienprotokolle entsprechend der strengsten Gesetzgebung durchführen (1P).

- Einzelne Interviewpartner geben an, dass eine Nicht-Äquivalenz nur für die Arzneimittelzulassung relevant sei und somit die «Investigator Initiated Trials» nicht betreffe (1F), weil diese nicht auf eine Marktzulassung abzielen.
- Ein Interviewpartner äussert sich wie folgt: «...die Schweiz kann es sich schlicht nicht erlauben, auf dem Gebiet der klinischen Versuche eine zur EU nicht voll kompatible Lösung zu haben. Es ist eine masslose Selbstüberschätzung, wenn wir meinen, wir könnten ohne volle EU Kompatibilität in der klinischen Forschung kompetitiv bleiben. Wie die Schweiz die volle EU-Äquivalenz erreicht, ist eine politische Frage, aber sie muss erreicht werden. Bei allfälliger Nicht-Äquivalenz sind wir „weg vom Fenster“» (1E).
- Ein Interviewpartner weist darauf hin, dass Studien, die ganz oder teilweise ausserhalb der EU durchgeführt wurden, nachweisen müssen, dass diese im Einklang mit den Anforderungen an die GCP der 536/2014 (resp. ICH E6) durchgeführt wurden, damit ihre Daten bei der Marktzulassung akzeptiert würden. Die EMA und die Kommission hätten 2010 einen internationalen Workshop zu dieser Thematik durchgeführt. Demnach reiche es aus, dass eine nur in der Schweiz durchgeführte Studie von Swissmedic und einer Schweizer Ethikkommission autorisiert werde, damit die Ergebnisse aus diesen Studien in Europa akzeptiert werden. In Bezug auf die Akzeptanz der Ergebnisse von Studien durch die EU gehe es vor allem um den Schutz der Studienteilnehmenden und die Anwendung der ethischen und Qualitätsstandards von ICH und der Declaration of Helsinki. Beides sei durch die Schweizer Gesetzgebung gewährleistet. Äquivalenz bedeute nicht, dass die Prozesse identisch sein müssten.

In Bezug auf das EU-Portal weist ein Interviewpartner darauf hin, dass es schon bisher möglich war, Anträge für pädiatrische Studie ausserhalb der EU über das EUDRA CT-Portal einzureichen (auf Grund der pädiatrischen Regulierung 1901/2006) (1P). Die Person geht davon aus, dass eine entsprechende Möglichkeit auch für das neue Portal geschaffen wird. Sollte der Zugang über das Portal für nicht-EU Sponsoren nicht möglich sein (was als unrealistisch beurteilt wird), so müsste extra ein „Papier-Prozess“ oder ein Alternativzugang eingerichtet werden. Da Studien in der MAA in der EU über die EUDRACT Nummer (oder deren eventuellen Nachfolger) identifiziert werden, würde das den Prozess komplizieren.

Gründe für Nicht-Äquivalenz

Die im Rechtsgutachten dargelegten Unsicherheiten werden von den Befragten nicht als problematisch angesehen. So sehen sie keine Probleme bzgl. Äquivalenz bei der Haftung oder bei den Ethikkommissionen (3P, 1E).

Andere Interviewpartner geben an, dass sie die Frage, welche Aspekte Nicht-Äquivalenz auslösen könnten, mangels Detailkenntnisse nicht beantworten könnten (2P).

Formelle Unterschiede

Mehrere Interviewpartner gehen davon aus, dass sich die administrativen Vorgaben – bspw. in Bezug auf die Inhalte der Antragsdossiers – unterscheiden werden.

Verlagerungen der Aktivitäten

Eine mögliche Nicht-Äquivalenz beurteilen die Befragten als eindeutig schädlich für den Forschungsstandort Schweiz (6P, 1F, 3E). In diesem Fall würden die Pharmafirmen grösstenteils auf klinische Versuche in der Schweiz verzichten (5P, 3E, 1B), weil sie die Ergebnisse nicht für eine spätere Zulassung nutzen können (2P, 2E, 1B). Die Folge wäre eine Schliessung der Abteilungen für klinische Studien in der Schweiz (2P, 1E). Dieser Rückzug wäre für grosse Pharmafirmen zwar bedauerlich, aber grundsätzlich verkraftbar, da Daten aus der Schweiz für die Marktzulassung nicht zwingend seien (2P).

Ein Interviewpartner ist der Ansicht, dass Grossfirmen weniger betroffen wären, weil sie flexibler agieren können (1P). Kleine Unternehmen hingegen, die bis jetzt sehr am Standort CH geblieben hätten (Netzwerk, kannten ExpertInnen für Indikationen, etc.), wären stärker betroffen. Sie müssten sich überlegen, wie sie zu Daten kommen, die in der EU verwendet werden dürfen.

Auch für die akademischen Forschenden könnte eine Nicht-Äquivalenz unter Umständen Folgen haben. Einzelne Interviewpartner befürchten, dass wissenschaftliche Publikationen ihren Standard dem EU-Standard anpassen würden. Für Schweizer Forschenden könnte es damit evtl. schwieriger werden, die Ergebnisse in einer wissenschaftlichen Publikation veröffentlichen zu können (2E). Die Folge wäre, dass Forschende aus der Schweiz abwandern würden (1B). Dies wiederum könnte schlussendlich sogar Auswirkungen auf die Qualität der Gesundheitsversorgung in der Schweiz haben.

Einzelne Interviewpartner gehen ausserdem davon aus, dass die Bedeutung der Schweizer Ethikkommissionen im internationalen Bereich sinken würde (1B).

5.6. Anpassungsbedarf der Schweizer Regulierung

5.6.1. Anpassungsvarianten

Gemäss Rechtsgutachten der Universität Bern können Konflikte infolge der VO 536 nicht ausgeschlossen werden. Damit stellt sich die Frage, wie allfällige Differenzen beseitigt werden könnten. Basierend auf den Interviewaussagen gibt es folgende Möglichkeiten:

- Die Schweiz passt ihre Gesetzgebung teilweise der EU-Gesetzgebung an.
- Die Schweiz übernimmt die EU-Gesetzgebung.
- Die Schweiz verzichtet auf Anpassungen und behält ihre Gesetzgebung bei.

Ein Interviewpartner erwähnte, dass sich die Schweiz bei den Medical Devices an die EU-Regelung angepasst hätte (1E).¹⁴⁰ Hier hätten Firmen sich dafür eingesetzt, dass sich die Schweiz dem EU Recht anpasst. Dies hätte zur Folge gehabt, dass Swissmedic die Anforderungen der EU angeglichen hätte. Medizinprodukte sind indes nicht ohne weiteres mit klinischen Versuchen vergleichbar: Denn auf Medizinprodukte findet das Abkommen Schweiz – EU über die gegenseitige Anerkennung von Konformitätsbewertungen (Mutual Recognition Agreements, MRA) Anwendung. Hingegen besteht hinsichtlich Arzneimitteln kein Vertrag mit der EU.

Von den Interviewpartnern, die sich zu möglichen Anpassungsvarianten geäußert haben,

- sprechen sich einzelne für eine Übernahme des EU-Systems aus (2F, 1E). Dies sei die einfachste Lösung, um zukünftig allfällige Diskrepanzen beim gelten Recht zwischen der Schweiz und der EU zu umgehen. Einzelne Interviewpartner erwarten explizit keine Übernahme der EU-Regelung (1P).
- Ungefähr ein Dutzend Akteure, v.a. Pharmafirmen, Ethikkommissionen und CTUs sowie vereinzelt Behörden, befürworten eine teilweise Anpassung des geltenden Schweizer Rechts an die EU (7P, 3E, 3F, 3B). Welche Aspekte diese Interviewpartner anpassen bzw. welche sie unverändert beibehalten würden, ist im nachfolgenden Kapitel beschrieben. Einzelne Befragte sind der Ansicht, dass zuerst die Unterschiede identifiziert werden müssten, bevor über die Anpassungen gesprochen werden könne (1B, 1E). Probleme könnten erst erkannt werden, wenn die VO 536/2014 in Kraft ist (1E).

¹⁴⁰ Hinweis des BAG: Die Inkraftsetzung der Verordnung (EU) 2017/745 über Medizinprodukte (Regulation on medical devices, MDR) ist für Mai 2020 geplant und jene für die Verordnung (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika (Regulation on in-vitro diagnostic medical devices, IVDR) auf Mai 2022.

- Zwei Befragte plädieren dafür, die Schweizer Gesetzgebung nicht anzupassen (1P, 1F). Ein Akteur ist optimistisch, weil die EU das Schweizer Recht bisher immer akzeptiert hätte.

Unabhängig, welche Anpassungsvariante schlussendlich zum Zuge kommt, ist es den Akteuren wichtig, dass die Schweiz mit der EU kompatibel ist (2E, 2B, 1P).

5.6.2. Anpassungsbedarf nach Variante

5.6.2.1. Teilweise Anpassung

Die erste Variante sieht vor, dass die Schweiz ihre Gesetzgebung teilweise der EU-Gesetzgebung anpasst. Daraus folgt die Frage, welche Punkte angepasst werden sollen, damit die Stärken der Schweiz (insbesondere Fristen, breite Definition des HFG) bestehen bleiben (explizites «Cherry picking»).

Aus Sicht der befragten Akteure ist primär der Bewilligungsprozess zu harmonisieren. Die kürzeren Fristen sollte die Schweiz beibehalten. Ziel der Harmonisierung müsse sein, dass die EU klinische Versuche aus der Schweiz als äquivalent betrachtet (1P, 1E).

Einzelne Interviewpartner wollten infolge fehlender Detailkenntnisse keine Angaben dazu machen, welche Punkte anzupassen seien (1B).

Bewilligungsprozess

Aus Sicht der Befragten sollte der Bewilligungsprozess in der Schweiz soweit mit dem EU-Prozess harmonisiert werden, dass ein Antrag in der Schweiz ohne Zusatzaufwand erstellt werden kann (5P, 3F, 1B). Zu harmonisieren wären deshalb aus Sicht der Interviewpartner die Inhalte und die Struktur des Dossiers (1P). Die nationalen Prozesse und Zeitpläne sollten jedoch beibehalten werden.

Weiter fordern verschiedene Befragte einen Anschluss der Schweiz ans EU Portal (1P, 1F, 2E). Ein Zugang zum EU-Portal von der Schweiz aus ist für die Befragten hingegen nicht zwingend. International tätige Firmen hätten sowieso eine Niederlassung in der EU (3P). Kleinere Firmen würden wie bisher für grenzüberschreitende Versuche eine CRO vor Ort engagieren müssen (1E, 1P). Diese hätte Zugang zum EU-Portal.

Ein Akteur ist sodann der Ansicht, dass sich die Schweiz durch eine hohe Qualität bei der Gesuchsbearbeitung hervorheben müsse (1F). Die Schweiz könne sich gerade in möglicherweise turbulenten Übergangszeiten mit der neuen EU Plattform als «sicheren Hafen» mit klaren Regelungen etablieren (1P).

Ein Interviewpartner weist noch darauf hin, dass Schweizer Sponsoren bei der Planung von Entwicklungsprojekten, die Daten ausserhalb der EU generieren, die wissenschaftliche Beratung durch die EMA in Anspruch nehmen sollten.

Fristen

Die meisten befragten Stakeholder sprechen sich klar gegen eine Harmonisierung der Fristen aus. Die Schweiz solle die im Vergleich mit der neuen EU-Verordnung kürzeren Bewilligungsfristen beibehalten (7P, 2F, 1E) oder zumindest einheitliche Fristen zur EU anbieten (2P, 1F). Die kürzeren Fristen würden vor allem Versuche der frühen Phasen anziehen, da diese für die Unternehmen besonders zeitkritisch seien (1P). Davon könnten auch Schweizer Niederlassungen von internationalen Pharmafirmen profitieren. Kurze Fristen verschaffen einen Vorteil gegenüber anderen Länderniederlassungen wenn es darum geht, «First in Man»-Studien zu platzieren (1P).

Ein Akteur bezweifelt, dass die Fristen in der Schweiz aktuell kürzer seien als die der neuen EU-Verordnung. Er spricht sich deshalb für eine Harmonisierung der Fristen aus (1E).

Weitere Aspekte

Nach Ansicht einzelner Befragten sind ausserdem folgende Aspekte aus der Schweizer Gesetzgebung der VO 536 anzupassen:

- **Risikokategorisierung:** Eine Anpassung sei nötig, damit diese den tatsächlichen Risiken entspreche (1B, 1E). So gebe es Beispiele, bei denen trotz Bewilligung des Medikaments im Ausland oder einer Bewilligung für andere Indikationen die höchste Risikokategorie gewählt werde, wodurch auch bei Swissmedic ein Antrag nötig wird (1B).
- **Datentransparenz:** Zu prüfen sei vorab, ob die Anforderungen in der Schweiz mit denjenigen in der EU kompatibel sind (1P). Ferner sollte auch gesetzlich klar geregelt werden, ob und wie bereits existierende Daten (bspw. aus Krankenakten von verstorbenen PatientInnen) für klinische Versuche genutzt werden dürfen (1P).
- **Begrifflichkeiten:** Bspw. ob von Versuchen, Prüfungen, etc. gesprochen wird (2F, 2P, 1B).
- **Patientenrechte:** Ein Experte fordert, dass die Fristen vor allem für spezifische Gruppen – bspw. Komapatienten etc. – angepasst werden müssen.

Verkürztes Verfahren

In gewissen Aspekten stellt die VO 536 strengere Anforderungen an klinische Versuche als die Schweizer Gesetzgebung. Als Folge einer allfälligen Harmonisierung dürften damit auch die Anforderungen an klinische Versuche in der Schweiz steigen. Sponsoren, die nur in der

Schweiz Versuche durchführen, entstünde dadurch unter Umständen ein Mehraufwand. Es stellte sich deshalb die Frage, ob für nur in der Schweiz durchgeführte klinische Versuche ein vereinfachtes Verfahren eingeführt werden sollte. In den Gesprächen haben sich hierzu nur wenige Befragte geäußert. Für die Akteure scheint ein solch verkürztes Verfahren nicht zwingend. Ein Befragter gibt an, dass ein verkürztes Verfahren mit allen Vor- und Nachteilen der Doppelspurigkeit eventuell anzustreben sei (1F).

EU-Portal

Konkret hat die Schweiz im Rahmen der Bilateralen II und dem Abkommen zwischen der Schweizerischen Eidgenossenschaft und der Europäischen Union über die gegenseitige Anerkennung von Konformitätsbewertungen (dem MRA, 'Mutual Recognition Agreement') den Zugang zur Inspektionsdatenbank, der EudraGMDP-Datenbank erhalten.¹⁴¹

Möchte die Schweiz ebenfalls den vollen Zugang zur EudraCT¹⁴² und dem EU Clinical Trials Register (EU CTR) erhalten, so müsste zuerst eine vertragliche Zusammenarbeit vereinbart werden. Dazu wären zwei Wege denkbar: Die Good Clinical Practices, GCP sind nicht Teil des bilateralen Abkommens und könnten dort als weiteres sektorspezifisches Abkommen ergänzt werden. Der Abschluss eines umfassenden Rahmenabkommens könnte in ähnlicher Weise die Zusammenarbeit vertiefen.

5.6.2.2. Übernahme der EU-Regelung

Für eine Übernahme der EU-Regelung hat sich nur eine befragte Person ausgesprochen. Dies sei am einfachsten, um Konflikte mit der EU zu vermeiden (1F). Andere Akteure sprechen sich gegen eine Übernahme der EU-Regelung aus, weil die Schweiz bestehende Vorteile wie kürzere Fristen oder eine umfassendere Definition von klinischen Versuchen im HFG verlieren würde (1P).

5.6.2.3. Keine Anpassung

Die dritte Variante sieht vor, dass die Schweiz auf Anpassungen verzichtet und ihre Gesetzgebung beibehält. Diese Anpassungsmöglichkeit befürworten zwei befragte Personen. Einer der beiden Akteure begründet dies damit, dass die Schweizer Praxis sehr gut sei (1F).

¹⁴¹ <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/logonGeneralPublic.do>. Die Good Manufacturing Practices (GMP) sind Teil der sektorspezifischen Bestimmungen (15. Kapitel im Anhang des Abkommens), wo der Informationsaustausch und die Zusammenarbeit im Bereich der industriell gefertigten Arzneimittel die Inspektionen der guten Herstellungspraxis (GMP) für Arzneimittel und die Zertifizierung der hergestellten Chargen geregelt sind.

¹⁴² EU-Studienportal; <https://eudract.ema.europa.eu/index.html>.

5.6.3. Zuständigkeit

Auf die Frage, wer allfällige Nicht-Äquivalenzen beseitigen soll, gehen die Meinungen der Akteure auseinander:

- Verschiedene Befragte sind der Ansicht, der Bund bzw. das BAG sei hierfür zuständig (4P, 3E, 3F) bzw. dass nur der Gesetzgeber formelle Differenzen beseitigen könne (1P). Die Gesetzgebung müsse jedoch in Zusammenarbeit mit den Verbänden und Swissmedic erfolgen (2P). Ein Interviewpartner empfiehlt, dass das BAG bei rechtlichen Fragen die EMA / Kommission DG SANTE kontaktieren könnte.
- Einzelne Pharmavertreter sehen dies als Aufgabe der Sponsoren (3P). Diese müssten bei der Datensammlung selbst darauf achten, dass ihre Studienprotokolle – selbst wenn in der Schweiz gesammelt – den Anforderungen der EU auch entsprechen. Den Forschenden stünde es frei, die Vorgaben der Schweiz zu übertreffen. Grosse Pharmafirmen würden Dokumente in grenzüberschreitenden klinischen Versuchen jeweils der strengsten Gesetzgebung anpassen.
- Eine befragte Person hat hierzu keine Meinung (1F).

5.6.4. Weitere Anpassungsvorschläge

In den Interviews haben die Akteure weitere Vorschläge gebracht, damit die Schweiz für klinische Forschung attraktiv bleibt. Diese Vorschläge sind unabhängig davon, ob die VO 536 wirksam wird oder nicht.

Standortattraktivität/Werbung für klinische Versuche

Einzelne Vertreter der Pharmaindustrie schlagen vor, die Schweiz als Standort für klinische Versuche aktiv zu fördern. So könnte die Schweiz gezielt auf die Qualität und Expertise an den Schweizer Prüfzentren hinweisen (1P). Es sollte auch aufgezeigt werden, dass die Kostenunterschiede für klinische Versuche in der Schweiz und in den EU Ländern kleiner geworden seien und die Populationsgrösse der Schweiz mit denjenigen beliebter Prüfländer wie Belgien oder Österreich vergleichbar sei. Eine gezielte Vernetzung aller beteiligten Akteure (Prüfzentren und Sponsoren) sowie die gezielte Unterstützung und Aufbau von CTUs an Spitälern zur Unterstützung der PrüfärztInnen wäre eine weitere Möglichkeit zur Standortförderung. Den Sponsoren käme zudem zugute, wenn Verträge für die klinischen Versuche mit dem Prüfzentrum insgesamt und nicht mit jeder beteiligten Abteilung abgeschlossen werden könnten. Schliesslich sollten auch die klinischen Versuche in besserem Licht dargestellt

werden: Es sollte auch der Nutzen für die PatientInnen aufgezeigt werden und weniger stark auf die Risiken oder die Patientensicherheit fokussiert werden.

Struktur/Kompetenzen der Behörden

Einige Stakeholder – wiederum vorwiegend aus den Reihen der Pharmafirmen und CRO – fordern eine nochmals stärkere Zentralisierung der Ethikkommissionen (2P, 1F). Eine Ethikkommission müsste die Führung übernehmen und eine mit den weiteren involvierten Ethikkommissionen konsolidierte Bewilligung erteilen (1P, 1F).

Andere Voten betreffen die Behörden: Ethikkommissionen und Swissmedic seien mit genügend Ressourcen auszustatten, damit sie die Anträge fristgerecht bearbeiten (1P) und die Inspektionen adäquat ausführen zu können (1B). Auch die Möglichkeit, die Behörden nach einem «wissenschaftlichen Ratschlag» zu fragen, also einer Validierung, ob das geplante Vorhaben realistisch wäre, erachten die Stakeholder als Möglichkeit, dass der Forschungsplatz Schweiz an Attraktivität gewinnt (1P).

Einige Befragte wünschen sich in der Schweiz ein gemeinsames Portal der Ethikkommissionen und swissmedic (1B, 1F, 1P). Da swissmedic zudem die Inspektionen aller klinischen Versuche mit Heilmitteln – auch denjenigen Versuchen, die keine Bewilligung von swissmedic bedürfen – durchzuführen haben, wird ein Zugang von swissmedic zum Portal der Ethikkommissionen gefordert (1B).

Schliesslich weisen grössere Pharmaunternehmen auf neuere, zunehmend komplexere Therapien hin (Therapien mit Zell- und Genprodukten, neue Versuchsanordnungen, Versuche mit digitalen Tools). Es sei wichtig, dass die Behörden in diesen neuen Therapieformen möglichst bewandert seien, so dass diese flexibel auf neuartige Anträge reagieren könnten (2P).

Weitere Aspekte

- **Monitoring des gesamten Bewilligungsprozesses** durch die Behörden, um Flaschenhälse zu identifizieren und ggf. dort mehr Ressourcen zur Verfügung stellen (1P).
- **Zentralisierung der Leistungen** an den Spitälern, wodurch pro Prüfzentrum auch mehr PatientInnen rekrutiert werden könnten (1P).
- Ein Stakeholder sieht auch in der Vergabe einer «konditionalen Zusage», d.h. einer Zusage unter der Bedingung, dass gewisse Banalitäten noch angepasst werden, eine Möglichkeit die Wartezeiten, um mit der Rekrutierung beginnen zu können, zu verringern (1P).

5.7. Beurteilung durch INFRAS

In diesem Kapitel beurteilen wir die Auswirkungen der VO 536 aus unserer Sicht. Die Beurteilung erfolgt gestützt auf die Befragung der Stakeholder und entlang der Fragestellungen gemäss Kapitel 1.1.

5.7.1. Beurteilung der heutigen Situation

Aufgrund der Einschätzungen der befragten Akteure beurteilen wir die Relevanz von klinischen Versuchen in der Schweiz als hoch. Für Schweizer Pharmafirmen ist der Schweizer Markt für die Zulassung wichtig, für Forschende (an Universitätsspitalern) sind klinische Versuche eine wichtige Möglichkeit, sich in Fachpublikationen zu profilieren.

Das Gesuchsverfahren in der Schweiz beurteilen wir aufgrund der überwiegend positiven Rückmeldungen als befriedigend. Verbesserungspotenzial sehen wir allenfalls noch bei der Einhaltung der Fristen. Hier haben einzelne Befragte von Seiten der Pharmafirmen bemängelt, dass die gesetzlichen Fristen immer noch überschritten werden.

Die Schweiz ist attraktiv für klinische Versuche. Aus unserer Sicht weist der Forschungsstandort Schweiz verschiedene Stärken auf. Hervorzuheben sind die hohe Kompetenz und die Spezialisierung der Forschungseinrichtungen und die hohe Qualität bei der Durchführung von klinischen Versuchen. Aufgrund der Aussagen von vielen Befragten sehen wir auch die Fristen im Bewilligungsverfahren als Stärke, da sie kürzer seien als in vielen EU-Ländern. Schwächen des Schweizer Forschungsstandortes sind die beschränkte Populationsgrösse und die höheren Kosten für die Durchführung von klinischen Versuchen.

5.7.2. Betroffene Akteure

Von der VO 536 sind aus unserer Sicht alle befragten Stakeholder betroffen, wenn auch in unterschiedlichem Masse. Die Betroffenheit hängt ausserdem ganz wesentlich davon ab, ob die EU in der Schweiz durchgeführte klinische Versuche weiterhin anerkennt.

Unter der Annahme, dass klinische Versuche weiterhin von der EU anerkannt werden, sind aus unserer Sicht alle Akteure unmittelbar betroffen, die in EU-Ländern klinische Versuche durchführen. Dazu zählen die international tätigen Schweizer Pharmafirmen, aber auch die Auftragsforschungsinstitute (CRO). Unmittelbar weniger betroffen sind – bei weiterhin geltender Äquivalenz – Schweizer Pharmafirmen, die vor allem nationale mono- und multizentrische Studien durchführen. Für sie bleibt die Schweizer Regulierung massgebend.

Forschende an Spitälern sind aus unserer Sicht ebenfalls weniger betroffen. In grossen grenzüberschreitenden multizentrischen Versuchen erfolgt die Zusammenarbeit meist mit

einer Pharmafirma, die die Durchführung in EU-Ländern übernehmen. IIT sind häufig nationale klinische Versuche. Hier bleibt die Schweizer Regulierung massgebend. Das gleiche gilt unserer Meinung nach für die Ethikkommissionen und Swissmedic.

Die Betroffenheit verstärkt sich wesentlich, wenn die EU in der Schweiz durchgeführte klinische Versuche nicht mehr anerkennt. In diesem Fall erachten wir alle Akteure unmittelbar und in hohem Masse als betroffen.

Den Kenntnisstand der befragten Akteure zur VO 536 beurteilen wir unterschiedlich: Pharmafirmen verfügen aus unserer Sicht über gute Kenntnisse der VO 536, da sie über entsprechende personelle Ressourcen verfügen und die Verordnung in der Regel im Detail geprüft haben. Bei den Ethikkommissionen haben sich einzelne bereits eingehend mit der VO 536 beschäftigt. Am geringsten scheint uns der Kenntnisstand in den Spitälern bzw. bei den CTU. Die meisten haben zwar schon von der VO 536 gehört, sie haben sich aber noch nicht vertieft mit der Verordnung auseinandergesetzt.

5.7.3. Beurteilung einzelner Aspekte der VO 536

Aufgrund der Einschätzungen der befragten Stakeholder beurteilen wir folgende Bestimmungen der VO 536 als eher unproblematisch:

- EU-Portal: Aus unserer Sicht dürfte das EU-Portal für Schweizer Sponsoren wenig Probleme verursachen (sofern es denn funktioniert). Die meisten Sponsoren verfügen über Niederlassungen in der EU oder nehmen in der EU CRO in Anspruch. Damit wäre ihr Zugang zum EU-Portal sichergestellt, auch wenn der Zugang nur aus der EU möglich wäre.
- Fristen: Bei den Fristen gehen wir davon aus, dass sie sich verkürzen werden. Im Vergleich mit der Schweiz beurteilen wir die VO 536 aber als unproblematisch, weil die Fristen in der Schweiz immer noch kürzer sind. Inwieweit EU-Länder mit heute kürzeren Fristen sich den harmonisierten Fristen anpassen werden, lässt sich aus unserer Sicht zum heutigen Zeitpunkt nicht beurteilen. Dies muss die Erfahrung zeigen.
- Offenlegung von Daten: Die meisten befragten Stakeholder beurteilen diesen Punkt als wenig problematisch. Sie begründen dies damit, dass entsprechende Angaben heute schon veröffentlicht werden müssen. Rückmeldungen von der Uni Bern lassen aber vermuten, dass deutlich mehr Angaben offenzulegen sind als heute.

Die übrigen Aspekte der VO 536 – Co-Sponsoring, Patientenrechte etc. – erachten wir aufgrund der Gespräche als wenig problematisch für Sponsoren aus der Schweiz.

5.7.4. Beurteilung der Auswirkungen auf die Akteure

Bei der Beurteilung der Auswirkungen der VO 536 auf die Akteure sind zwei Szenarien zu unterscheiden:

- Die EU anerkennt klinische Versuche aus der Schweiz.
- Die EU lehnt die Anerkennung von klinischen Versuchen aus der Schweiz ab. Im Extremfall betrifft dies nicht nur einzelne klinische Versuche, sondern einen Grossteil der in der Schweiz durchgeführten Studien, die entweder für die Marktzulassung oder für eine Publikation verwendet werden sollen.

Im ersten Fall dürften sich die Auswirkungen auf die Akteure unserer Ansicht nach in Grenzen halten. Der Aufwand für die Antragsstellung in der EU dürfte sinken, weil nur noch ein Antrag notwendig ist. Gleichzeitig sehen wir keinen wesentlichen Zusatzaufwand für Sponsoren von klinischen Versuchen in der Schweiz. Auch bei der akademischen Forschung dürften die Auswirkungen vernachlässigbar sein.

Bei der Zahl und der Art der klinischen Versuche in der Schweiz erwarten wir keine grossen Veränderungen. Zwar dürfte die EU dank der zentralen Antragsstellung attraktiver werden. Die Schweiz dürfte jedoch ihre Stärken – hohe Qualität der Durchführung, sehr gute Kompetenzen und Spezialisierung der Forschenden, kürzere Fristen – weiterhin ausspielen können. Leichte Verlagerungen sind allenfalls bei Versuchen in der Phase III denkbar.

Im Falle, dass die EU in der Schweiz durchgeführte klinische Versuche nicht mehr anerkennt, wären die Auswirkungen wohl weitaus folgenschwerer. Wir gehen davon aus, dass bei einer Nicht-Äquivalenz alle klinischen Versuche in der Schweiz eingestellt würden, weil sie nicht für die EU-Zulassung verwendet werden können. Betroffen wären nicht nur Schweizer Pharmafirmen und grenzüberschreitende klinische Versuche, sondern evtl. auch die auf wissenschaftliche Publikationen ausgerichtete akademische Forschung. Im schlimmsten Fall könnten in der Schweiz jährliche Ausgaben in der Höhe von bis zu ca. 1 Mrd. CHF wegfallen.¹⁴³ Ob

¹⁴³ Der Betrag wird aus folgenden Angaben im Kapitel 3 Ökonomische Folgenabschätzung hergeleitet:

- Im Jahr 2015 hat die Pharmaindustrie rund 7 Mrd. CHF für Forschung und Entwicklung (F&E). Der Anteil der klinischen Forschung an den F&E-Ausgaben beträgt ca. 35%. Dies entspricht ca. 2.5 Mrd. CHF, die die Pharmaindustrie jährlich in die klinische Forschung steckt.
- Rund ein Viertel der im Rahmen der klinischen Forschung durchgeführten Studien betrifft Arzneimittel. Daraus lässt sich ableiten, dass sich die Ausgaben der Pharmaindustrie für klinische Versuche mit Arzneimitteln auf jährlich ca. 650 Mio. CHF belaufen dürften (25% von 2.5 Mrd. CHF).
- Die Privatwirtschaft finanziert ca. 2/3 aller F&E-Ausgaben. Daraus leitet sich ab, dass die akademische Forschung für klinische Versuche mit Arzneimitteln 1/3 ausmacht. Wenn wir davon ausgehen, dass sich diese 2/3 auch auf den Betrag von 650 Mio. CHF beziehen, dann lassen sich die

Schweizer Pharmafirmen bei einer Nicht-Äquivalenz ihren gesamten Standort schliessen würden, dürfte von der Bedeutung der klinischen Versuche für die einzelne Firma abhängen. Die Folgen für die akademische Forschung sind weniger klar. Für Schweizer Forschenden könnte es evtl. schwieriger werden, die Ergebnisse in einer wissenschaftlichen Publikation zu veröffentlichen, wenn sich diese am EU-Standard ausrichten würden.

Die Einwände der Akteure, dass eine Nicht-Äquivalenz unwahrscheinlich sei, können wir nicht beurteilen. Hier ist eine Einschätzung aus juristischer und/oder politischer Sicht notwendig.

5.7.5. Anpassungsbedarf

Die meisten Akteure befürworten eine teilweise Anpassung des Schweizer Rechts an die EU-Gesetzgebung. Aus Sicht der Akteure ist dabei vor allem der Bewilligungsprozess zu harmonisieren. Die Stärken der aktuellen Gesetzgebung – kurze Fristen, breite Definition des HFG – sollte die Schweiz nach Ansicht der Akteure beibehalten.

Der Forschungsstandort Schweiz liesse sich ausserdem durch weitere Massnahmen stärken, bspw. bessere Vernetzung der Akteure, stärkere Unterstützung der CTU an Spitälern oder eine stärkere Zentralisierung der Ethikkommissionen.

Ausgaben für die akademische Forschung für klinische Versuche mit Arzneimitteln auf ca. 300 Mio. CHF pro Jahr schätzen. Die Summe der von der Pharmaindustrie und der akademischen Forschung gesponserten Ausgaben beläuft sich damit auf jährlich bis zu 1 Mrd. CHF.

Annex

Befragte Akteure

Tabelle 2: Interviewpartner

Akteurgruppe	Name	Institution/Organisation
Pharmaindustrie	Jan Terwey	Amgen
	Simon Rotzler	Bayer
	Susanne Busta, Daniel Widrig, Martin Winiger	Bristol-Myers Squibb
	Lucile Epper, Roger Hafner, Mireille Muller	Novartis
	Ulrich Ewald, Rahel Troxler	Pfizer
	Didier Coquoz, Olivier Valdenaire	Mestex
	Georg Boonen, Catherine Zahner	Max Zeller Söhne
	Andreas Pfenninger	Interpharma
	Michael Altdorfer	Swiss Biotech Association
Auftragsforschung (CRO)	Raquel Billiones, Frank Wiercks	Clinipace
	Inés Engel, Antonio Mastrandrea	Five Office
Forschung	Jörg Willers	CTU Unispital Basel
	Sven Trelle	CTU Bern
	Jules Desmeules	CRC Genève
	Marc Froosaart	
	Annette Widmann	CTC Unispital Zürich
	Peter Durrer	SAKK
	Pascal Wenger	(persönliche Einschätzung)
Ethikkommissionen	Peter Meier-Abt	EK Kt. ZH
	Giovan Maria Zanini	EK Kt. TI
	Bernhard Hirschel	EK Kt. GE
	Christoph Beglinger	EK NW-/Z-CH
	Peter Kleist	EK Kt. ZH

Akteurgruppe	Name	Institution/Organisation
	Pietro Gervasoni	Swissethics
Experten	Detlef Niese	Dr. Niese Health Science & Policy
Behörden	Myriam Cevallos	SBFI
	Françoise Jaquet	Swissmedic
	Samuel Steiner	Gesundheitsdepartement Kt. BE

Tabelle INFRAS.

Gesprächsleitfaden

a) Aktuelle Regulierung

1. Welche Arten von klinischen Versuchen sind für Sie (als Pharmafirma, als Forschungsinstitution (Spital, CTU), als Clinical Research Organization (CRO)) besonders wichtig?
2. Wie relevant sind klinische Versuche – in der Schweiz, in der EU – für Sie? (Angaben bitte soweit möglich quantifizieren)
3. Wo sehen Sie heute die wesentlichen Unterschiede bei den Modalitäten für klinische Versuche zwischen der Schweiz und der EU?
4. Gibt es heute Faktoren, die klinische Versuche in der Schweiz bzw. grenzüberschreitende klinische Versuche behindern bzw. fördern?
5. Wie beurteilen Sie die gegenwärtig bestehende Regulierung betr. klinischer Versuche in der Schweiz? Wie beurteilen Sie die in der EU noch geltende Richtlinie 2001/20?
6. Welches sind die zukünftigen Herausforderungen bzgl. klinischer Versuche in der Schweiz und von grenzüberschreitenden klinischen Versuchen?

b) Neue Regulierung

7. Inwieweit ist Ihnen die neue EU-Verordnung 536 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln – 536/2014 – bekannt?
8. Welches sind die für Sie wichtigsten Veränderungen, die sich aus der 536/2014 ergeben und welche Folgen ergeben sich daraus für Sie in Bezug auf die Planung, Finanzierung und Durchführung von klinischen Versuchen in der Schweiz und in der EU?

(Angaben bitte soweit möglich auch quantifizieren, z.B. Anzahl klinische Versuche, Mehr-/Minderaufwand, Kosten, Erträge, Stellenprozente etc.)

9. Welche Folgen hätte eine Nicht-Äquivalenz auf die Anzahl und Art der klinischen Versuche in der Schweiz? (Mögliche Gründe für eine Nicht-Äquivalenz sind in der untenstehenden Box aufgeführt)
10. Inwieweit werden Sie von den oben aufgeführten Neuerungen betroffen sein und wie werden Sie darauf reagieren (Angaben bitte soweit möglich quantifizieren)?
11. Wie beurteilen Sie die 536/2014? Welche Chancen und Risiken sehen Sie für Ihre Institution, Ihr Unternehmen?

c) Regulierung

12. Wenn Nicht-Äquivalenzen auftreten würden, wäre es aus Ihrer Sicht notwendig, dass die Schweiz
 - ihre Gesetzgebung der EU-Gesetzgebung anpasst? Welche Punkte sollte die Schweiz – damit allfällige Vorteile erhalten bleiben – auf keinen Fall anpassen?
 - die EU-Gesetzgebung übernimmt?
 - ihre Gesetzgebung ohne Anpassungen beibehält?
13. Gibt es Punkte in der Schweizer Regelung, die aus Ihrer Sicht angepasst werden müssten, um allfällige negative Auswirkungen im Zusammenhang mit der 536/2014 zu mildern?
14. Wer soll dafür besorgt sein, dass keine Nicht-Äquivalenzen auftreten bzw. wer soll materielle bzw. formelle Differenzen beseitigen? Der Bund/das BAG? Die Akteure selber?

Potenzielle Gründe für Nicht-Äquivalenz

Die VO 536 weicht in verschiedenen Punkten von der schweizerischen Gesetzgebung ab bzw. ist strenger als die schweizerische Gesetzgebung. Dazu zählen u.a. folgende Punkte:

1. Gute klinische Praxis: Zusätzlich zu den ICH-GCP-Leitlinien eigene Standards, die zum Teil strengere Anforderungen vorgeben.
2. Prüfplan: VO 536 verlangt detailliertere Angaben im Prüfplan.
3. Schutz der Prüfungsteilnehmer:
 - VO 536 enthält höhere Anforderungen an die Forschung mit besonders schutzbedürftigen Personen, zu denen nicht einwilligungsfähige Personen, Minderjährige, schwangere und stillende Frauen sowie Prüfungsteilnehmer in Notfällen gehören.
 - Gemäss VO 536 muss entweder der Teilnehmer selbst oder ein gesetzlicher Vertreter informiert werden und einwilligen. Nach schweizerischem Recht ist nicht die Mündigkeit, sondern die Urteilsfähigkeit Voraussetzung für die Einwilligungsberechtigung.
4. Datenbanken:
 - Höhere Transparenzanforderungen an gespeicherte Daten
 - Grösserer Umfang der öffentlich zugänglichen Daten und Informationen (die bisher zu veröffentlichenden Daten sind auf einer A4-Seite festgehalten, die gemäss VO 536 zu veröffentlichenden Daten sind auf 100 Seiten definiert...)
5. Haftung: VO 536 sieht im Gegensatz zur Schweiz keine Ausnahmen von der Haft- und Sicherstellungspflicht vor.
6. Organisation und Verfahren:
 - Zusammensetzung der Ethikkommissionen (obligatorische Laienvertretung)
 - Weitergehende Anforderungen an die Verfügbarkeit von Daten (bspw. Dauer der Aufbewahrungspflicht des Masterfiles).

Abkürzungsverzeichnis

BAG	Bundesamt für Gesundheit
CRO	Contract Research Organisation (Auftragsforschungsinstitut) oder auch Clinical Research Organisation
CTU	Clinical Trials Unit
EK	Ethikkommission
EU	Europäische Union
GCP	Good clinical practice
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IIT	Investigator Initiated Trial
SAKK	Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung
VO	Verordnung

Literatur

Universität Bern 2018: Abweichungen der Schweizer Rechtsordnung von der EU-Rechtsordnung bezüglich klinischer Prüfungen mit Humanarzneimitteln. Entwurf vom 22. Januar 2018.

Ulrich V., A. Trauner 2018: Projekt Rechtsfolgeabschätzung HFG-VO 536 EU Ökonomischer Teil. Vorläufige Fassung, nicht zitierfähig. Bayreuth, Mai 2018.

Mende A., M. Frech, C. Riedel 2017: Grundzüge der EU-Verordnung 536/2014 Was wird sich ändern? Bundesgesundheitsbl 2017, 60:795–803.

6. Bewertende Schlussbetrachtung

Ziel dieser Schlussbetrachtung ist zunächst, dem eiligen Leser eine Zusammenfassung der in den drei vorherigen Kapiteln erarbeiteten Analyse vorzustellen, die über das kurze *Executive Summary* hinausgeht. Vor allem aber soll dem Auftraggeber eine synthetisierende Betrachtung angeboten werden, welche die Erkenntnisse nicht nur zusammenfasst, sondern auch die möglichen Handlungsoptionen für die Bewältigung der für 2020 zu erwartenden Geltung der Verordnung der EU 536/2014 über klinische Prüfungen mit Arzneimitteln auf die klinische Forschung in der Schweiz vorstellt.

6.1. Analyse der volkswirtschaftlichen Bedeutung klinischer Versuche in der Schweiz

Die jährlichen Ausgaben von Pharmafirmen und weiteren Akteuren für klinische Versuche mit Arzneimitteln in der Schweiz könnten sich schätzungsweise auf bis zu 1 Mrd. CHF belaufen.¹⁴⁴ Von der VO 536/2014 sind grundsätzlich alle untersuchten Schweizer Stakeholder (MNU, KMU, akademische Forschung) betroffen, wenn auch in unterschiedlichem Ausmass. Da KMU eher national ausgerichtet sind, sind sie weniger betroffen. Ausschlaggebend für die Wahl des Studienorts sind hier nach wie vor zuvörderst Qualität und Know-how in den Studienzentren. Eine Verlagerung weg vom heimischen Markt ist schwieriger als für die internationalen Konzerne. MNUs sind grundsätzlich stärker betroffen, mit Blick auf einen möglichen Anpassungsbedarf aber bereits heute vergleichsweise gut aufgestellt: Sie betreiben in vielen EU-Ländern Filialen und Niederlassungen und können somit flexibel reagieren. Die Forschung an Universitäten und Hochschulen ist auch künftig auf den Zugang zum EU-Binnenmarkt und auf internationale multizentrische klinische Versuche angewiesen.

Auch wenn die Datenanalyse mit Einschränkungen einhergeht, deuten die empirischen Auswertungen der Datenbanken auf ein relativ konstantes Niveau der Zahl klinischer Studien in der Schweiz hin, grössere Veränderungen seit Einführung des HFG sind nicht zweifelsfrei nachzuweisen. Die Zahlen über die Entwicklung der klinischen Studien mit Arzneimitteln bewegen sich auf einem stabilen Niveau. Ob und wie weit das Nebeneinander unterschiedlicher Organisations- und Verfahrensregelungen in der EU und in der Schweiz die Zahl der klinischen Studien in der Schweiz beeinflusst, lässt sich aus der Entwicklung seit 2014 nicht ableiten. Die EU könnte aufgrund der zentralen Antragsstellung der VO 536 zwar attraktiver werden, die Schweiz besitzt aber nach wie vor zahlreiche komparative Vorteile mit Blick auf

¹⁴⁴ Für die Herleitung siehe Kapitel 5.7.4.

die Qualität der Durchführung von Studien, die vorhandenen Kompetenzen und wegen der vergleichsweise kurzen Fristen.

6.2. Rechtsvergleichende Analyse

Mit der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (VO 536) vereinheitlicht die Europäische Union (EU) Standards für klinische Versuche in ihren Mitgliedstaaten. Dieser Gesetzgebungsakt, der voraussichtlich 2020 Geltung erlangen wird, verfolgt ein Doppeltziel: Zum einen soll die Sicherheit von Teilnehmern an klinischen Versuchen in der gesamten EU sichergestellt werden. Zum anderen soll die Durchführung von klinischen Versuchen vereinfacht und beschleunigt werden, indem die verschiedenen mitgliedstaatlichen Verfahren zur Genehmigung und Überwachung klinischer Versuche harmonisiert und durch Einrichtung eines EU-Portals zentralisiert werden.

Indem die VO 536 sowie deren Durchführungsverordnung 2017/556 Drittstaatenklauseln enthält, entwickelt sie eine (völkerrechtlich zulässige) indirekte extraterritoriale Wirkung: Äquivalenz ist nach der VO 536 von Schweizerischen Versuchen stets einzufordern, wenn ein Zusammenhang zwischen der Humanforschung in der Schweiz und der EU-Rechtsordnung besteht. Von der Anerkennung der Äquivalenz hängen beispielsweise die Weiterverwendung von in der Schweiz erhobenen Versuchsdaten in einem EU-Antragsdossier für einen neuen klinischen Versuch, die Durchführung von grenzüberschreitend multizentrischen Versuchen (Schweiz-EU) sowie die Marktzulassung von Medikamenten in der EU ab, die auf Schweizer Studien gestützt werden sollen.

Zentraler Gegenstand der vorliegenden Regulierungsfolgenabschätzung war, welchen rechtlichen Herausforderungen die bestens mit der EU vernetzten Schweizerischen Akteuren aufgrund der potentiellen doppelten regulatorischen Bürde ausgesetzt sind.

Rechtskonflikte im eigentlichen Sinne (das Schweizerische Recht gebietet den Akteuren ein Handeln, welches die VO 536 verbietet und *vice versa*) waren nicht ersichtlich. Hingegen kommt die Studie zu dem Ergebnis, dass die von der VO 536 eingeforderte Äquivalenz systemische Risiken nach sich ziehen, da die Einhaltung des Schweizer Humanforschungsrechts teilweise den neuen Anforderungen der VO 536 (insbesondere in Bezug auf Rechte und Sicherheit der Prüfungsteilnehmer sowie auf die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen klinischer Prüfungen gewonnenen Daten) nicht mehr genügen. Würde bei einer Prüfung durch die zuständigen EU-Behörden die Äquivalenz eines nach Schweizerischen Regeln erfolgten klinischen Versuchs infrage gestellt, könnte dieses Prüfungsergebnis tatsächliche Präjudizwirkung für gleichartige Schweizerische Sachverhalte zeitigen und damit den

Standort weniger attraktiv sein lassen; mittelbar würde auch die Äquivalenz des Schweizerischen Humanforschungsrechts in Frage gestellt.

Insofern galt es abzuklären, ob und inwiefern die Schweizerischen Akteure, aber auch die Schweizerische Rechtsordnung und Verwaltungspraxis diesen Veränderungen im EU-Recht Rechnung tragen kann.

Das Szenario einer Nicht-Äquivalenz wird von den befragten Stakeholdern als unwahrscheinlich eingestuft, da klinische Versuche dann auch aus anderen Drittstaaten wie bspw. den USA als nicht äquivalent eingestuft werden müssten, falls diese Guidelines nicht mehr genügen würden. In diesem Zusammenhang ist zu bedenken, dass etwa im Rahmen der Äquivalenz der Börsenregelungen die EU für besonders eng integrierte Drittstaaten wie die Schweiz höhere Anforderungen stellt, als dies bei entfernteren und weniger stark integrierten Staaten der Fall ist. Da die EU-Kommission die Gleichwertigkeit *der Rechtssysteme* in Drittstaaten kontrollieren und den in klinischen Versuchen involvierten EU- und mitgliedstaatlichen Behörden eine entsprechende Empfehlung unterbreiten kann, besteht insoweit für schweizerische Akteure auch ein politisches bzw. reputationelles Risiko. Dabei ist zu beachten, dass die von der EU-Gesetzgebung (als Marktzugangs- und Kooperationsvoraussetzung) verlangte Äquivalenz der ausländischen Rechtsordnung und Verwaltungspraxis wohl ein *juristisches* Konzept ist (niedergelegt etwa in VO 536, Durchführungsverordnung 2017/556 und Richtlinie 2001/83/EG), indes nicht frei von politischer Opportunität praktiziert wird. Die aktuell diskutierten Fragen im Zusammenhang mit der Anerkennung der Äquivalenz der schweizerischen Börsen-, Strommarkt- sowie Datenschutzregulierung zeigen, dass die Anwendung dieses juristischen Standards von der EU im Rahmen ihrer Beziehungen mit der Schweiz teilweise durchaus taktisch erfolgt, um zu verhindern, dass die Schweiz und ihre Akteure die Vorteile des EU-Binnenmarktes erlangen, ohne zugleich dessen regulatorische Kosten tragen zu müssen. In diesem Zusammenhang wird deutlich, dass die EU bei eng integrierten Drittstaaten (wie etwa der Schweiz und künftig auch dem Vereinigten Königreich) höhere Anforderungen stellt als bei entfernteren Partnern, und insbesondere auch etwaige Unterschiede bei administrativen und justiziellen Implementierungsmechanismen unter Äquivalenzgesichtspunkten thematisiert.¹⁴⁵

¹⁴⁵ Siehe etwa Durchführungsbeschluss (EU) 2017/2441 der Kommission vom 21. Dezember 2017 über die Gleichwertigkeit des für Börsen in der Schweiz geltenden Rechts- und Aufsichtsrahmens gemäß der Richtlinie 2014/65/EU des Europäischen Parlaments und des Rates, Amtsblatt der Europäischen Union L 344/52 v. 23.12.2017; vgl. das Dokument der EU Kommission TF50 (2018) 22/2 - Commission to EU 27, Internal EU27 preparatory discussions on the framework for the future relationship: „Governance“ (<https://ec.europa.eu/commission/sites/beta-political/files/governance.pdf>) (22.10.2018).

Von der VO 536 sind grundsätzlich alle untersuchten Veranstalter klinischer Forschung (Multinationale Unternehmen (MNU), kleine und mittlere Unternehmen (KMUs), sowie nicht-industriegesponserte Forschung) betroffen, wenn auch in unterschiedlichem Ausmass. Während MNU zumeist stärker in grenzüberschreitenden multizentrischen Versuchen involviert und somit unmittelbar vom EU-Recht betroffen sind, trifft die VO 536 mittels Drittstaatenklauseln mittelbar auch die überwiegend in der Schweiz tätigen Akteure.

Ob es zur Minderung etwaiger rechtlicher Risiken und zusätzlichen Verwaltungsaufwands für den Forschungsstandort und Werkplatz Schweiz angezeigt ist, Angleichungen der schweizerischen Rechtstexte oder der Verwaltungspraxis vorzunehmen, um das gute Funktionieren klinischer Versuche für alle beteiligten Akteure in der parallelen Rechtsordnung Schweiz-EU zu stärken, ist eine politische Entscheidung. Sicher ist, dass es möglich wäre, ohne weitgehende Änderung der Schweizer Rechtslage Schweizerischen Akteuren durch entsprechende Formulare, Handreichungen, Richtlinien u.ä. die Erfüllung der doppelten Voraussetzungen des Schweizer Humanforschungsgesetzes und der VO 536 zu erleichtern.

Wie die Untersuchung der Rechtslage in Union und der Schweiz ergeben hat, stellt die in den kommenden Jahren Geltung erlangende VO 536 teilweise höhere Anforderungen an die mitwirkenden Akteure von klinischen Prüfungen auf, als die schweizerische Gesetzgebung. Sofern angestrebt wird, Konflikte im eigentlichen Sinn zwischen der Schweizer Rechtsordnung und der neuen Rechtslage in der EU zu vermeiden, werden indes regelmässig keine Gesetzes- und nur selten Verordnungsänderungen notwendig sein.

6.3. Einschätzung der Auswirkungen durch die Akteure

Die Schweiz ist attraktiv für klinische Versuche

Der Forschungsstandort Schweiz weist verschiedene Stärken auf, die es für Pharmafirmen und akademische Forschung attraktiv machen, klinische Versuche mit Arzneimitteln in der Schweiz durchzuführen. Hervorzuheben sind die hohe Kompetenz und die Spezialisierung der Forschungseinrichtungen (insbesondere Onkologie und Pädiatrie), die hohe Qualität bei der Durchführung von klinischen Versuchen, aber auch die Fristen im Bewilligungsverfahren, weil sie kürzer sind als in vielen EU-Ländern. Als Schwächen des Schweizer Forschungsstandortes sehen die Akteure die beschränkte Populationsgrösse und die höheren Kosten für die Durchführung von klinischen Versuchen.

Gute Kenntnisse der VO 536 bei den Pharmafirmen

Die von uns befragten Pharmafirmen wissen um das Inkrafttreten und wichtige Regelungen der VO 536. Einzelne Ethikkommissionen haben sich bereits eingehend mit der VO 536

beschäftigt. Am geringsten scheint uns der Kenntnisstand in Spitälern und bei den CTU. Die meisten haben zwar schon von der VO 536 gehört, sie haben sich aber noch nicht vertieft mit der Verordnung auseinandergesetzt.

VO 536 von den Akteuren als wenig problematisch beurteilt

Die meisten Akteure erachten die durch die VO 536 bewirkten Veränderungen als für sie unproblematisch.

- EU-Portal: Die meisten Sponsoren verfügen über Niederlassungen in der EU oder nehmen in der EU CRO in Anspruch. Damit wäre ihr Zugang zum EU-Portal sichergestellt, auch wenn der Zugang nur aus der EU möglich wäre.
- Fristen: Mit der VO 536 werden die Fristen harmonisiert, die Fristen in der Schweiz dürften nach Einschätzung der Akteure aber immer noch kürzer sein.
- Offenlegung von Daten (Transparenz): Die meisten befragten Stakeholder haben darauf hingewiesen, dass entsprechende Angaben heute schon veröffentlicht werden müssen.
- Auch die übrigen Aspekte der VO 536 – Co-Sponsoring, Patientenrechte etc. – beurteilen die Befragten als wenig problematisch für Sponsoren aus der Schweiz.

Geringe Auswirkungen der VO 536, solange Versuche durch die EU anerkannt

Von der VO 536 sind nach dem Ergebnis der juristischen Analyse alle befragten Stakeholder betroffen, wenn auch in unterschiedlichem Masse. Die Betroffenheit hängt ausserdem ganz wesentlich davon ab, ob die EU in der Schweiz durchgeführte Versuche in Zukunft weiterhin als äquivalent anerkennt.

Werden in der Schweiz durchgeführte klinische Versuche weiterhin anerkannt, sind ausschliesslich solche Akteure *unmittelbar* betroffen, die in EU-Ländern klinische Versuche durchführen. Dazu zählen die international tätigen Schweizer Pharmafirmen, aber auch die Auftragsforschungsinstitute (CRO). Bei Ihnen dürfte der Aufwand für die Antragsstellung in der EU sinken, weil nur noch ein Antrag notwendig ist.

Weniger betroffen sein dürften Schweizer Pharmafirmen und Forschungseinrichtungen wie bspw. Unispitäler, weil sie klinische Versuche vor allem in der Schweiz durchführen. Für sie bleibt ausschliesslich die Schweizer Regulierung massgebend. Das gleiche gilt für die Ethikkommissionen und Swissmedic.

Bei der Zahl und der Art der klinischen Versuche in der Schweiz erwarten wir keine grossen Veränderungen. Zwar dürfte die EU dank der zentralen Antragsstellung als Versuchsstandort attraktiver werden. Die Schweiz dürfte jedoch ihre Stärken – hohe Qualität der Durchführung, sehr gute Kompetenzen und Spezialisierung der Forschenden, kürzere Fristen –

weiterhin ausspielen kann. Kleinere Verlagerungen mögen sich bei Versuchen in der Phase III anbieten, hinsichtlich derer die Vorteile der Schweiz heute schon gering sind.

Ausgaben von bis zu 1 Mrd. CHF könnten wegfallen, wenn Versuche durch die EU nicht anerkannt werden

Diese Ausgangslage verändert sich wesentlich, wenn die EU in der Schweiz durchgeführte Studien nicht mehr anerkennt, oder der Eindruck entsteht – vielleicht aufgrund eines Einzelfalls – dass die Äquivalenzanerkennung von in der Schweiz durchgeführten klinischen Versuchen realistisch in Gefahr ist. In diesem Fall zeigen die Rückmeldungen der befragten Akteure, dass die Pharmafirmen klinische Versuche in der Schweiz einstellen würden, weil sie nicht für die EU-Zulassung verwendet werden können. Zwar beurteilen die meisten Akteure diesen Fall als unrealistisch; die etwaigen rechtlichen Risiken dürften sie jedoch nicht vertieft geprüft haben. Die Folgen für die akademische Forschung sind weniger klar. Für Schweizer Forschenden könnte es evtl. schwieriger werden, die Ergebnisse in einer wissenschaftlichen Publikation zu veröffentlichen, wenn sich diese am EU-Standard ausrichten würden.

Im schlimmsten Fall könnten damit in der Schweiz jährliche Ausgaben in der Höhe von bis zu ca. 1 Mrd. CHF wegfallen. Ob Schweizer Pharmafirmen in diesem Fall ihren gesamten Standort schliessen würden, dürfte von der Bedeutung der klinischen Versuche für die einzelne Firma abhängen.

Schweizer Recht teilweise anpassen

Die meisten Akteure befürworten eine teilweise Anpassung des Schweizer Rechts an die EU-Gesetzgebung. Aus Sicht der Akteure ist dabei vor allem der Bewilligungsprozess zu harmonisieren. Die Stärken der aktuellen Gesetzgebung – kurze Fristen, breite Definition des HFG – sollte die Schweiz nach Ansicht der Akteure beibehalten.

Der Forschungsstandort Schweiz liesse sich ausserdem durch weitere Massnahmen stärken, bspw. bessere Vernetzung der Akteure, stärkere Unterstützung der CTU an Spitälern oder eine stärkere Zentralisierung der Ethikkommissionen.

6.4. Handlungsoptionen BAG

Das neue rechtliche Regime von klinischen Versuchen gemäss Recht der EU ist für nahezu sämtliche Betreiber klinischer Versuche in der Schweiz von Bedeutung, sei es weil sie an multizentrischen Versuchen in der EU beteiligt sind, sei es weil in der Schweiz vorgenommene klinische Versuche jedenfalls potentiell als Grundlage für eine

Medikamentenzulassung in der EU benötigt werden. Die rechtsvergleichende Untersuchung in Abschnitt 4 hat gezeigt, dass die regulatorischen Unterschiede vergleichsweise klein sind, indes nicht vernachlässigbare juristische Risiken bergen.

Diese Risiken können teilweise dadurch minimiert oder sogar ausgeschlossen werden, dass die Forschenden die (wegen der eher geringen Unterschiede) vergleichsweise leichte doppelte Bürde der Beachtung zweier rechtlicher Regimes auf sich zu nehmen. Dennoch sollte der Staat alles unternehmen, um durch Aufklärung, aber auch durch Anpassung seiner eigenen Verfahren das Tragen dieser doppelten Bürde erleichtert wird; in Frage kommen etwa Formulare, die bereits die Anforderungen der VO 536 aufnehmen (unter Hinweis darauf, dass deren Nichteinhaltung im Hinblick auf Schweizer Verfahren unbeachtlich ist).

Andere Risiken lassen sich durch regulatorische Anpassungen minimieren; allerdings zeigen die Vorgänge um die Anerkennung der rechtlichen Äquivalenz des rechtlichen Regimes für Schweizer Börsen, dass selbst ein weitestgehender „autonomer Nachvollzug“ keine Garantie dafür ist, dass die Äquivalenz der Schweizerischen Regelungen anerkannt wird.

Im Folgenden sollen im Hinblick auf die angesprochenen Unterschiede der operationellen Regelungen Möglichkeiten der Risikominimierung angesprochen werden.

Rolle des internationalen Gesundheitsrechts insbesondere der ICH-GCP-Leitlinien im Hinblick auf die gute klinische Praxis

Die VO 536 stellt für die Regelung der *Guten Klinischen Praxis* zusätzlich zu den ICH-GCP-Leitlinien eigene Standards auf, die zum Teil gegenüber dem HFG strengere Anforderungen vorgeben. Dies führt nicht zu einem Konflikt mit der hiesigen Rechtsordnung, allerdings müssen Forschende, Sponsoren und Prüfer, die 1) an einer grenzüberschreitenden multizentrischen Prüfung mitwirken wollen, die 2) in der Schweiz erhobene Daten in einem späteren Antragsdossier in der EU verwenden möchten oder die 3) die Marktzulassung eines Arzneimittels anstreben, die strengeren Regeln der VO 536 beachten. Die strengeren EU-Regeln bergen insbesondere für Akteure systemische Risiken, welche zunächst vorwiegend oder ausschliesslich in der Schweiz tätig sind und sich nach der Schweizerischen Humanforschungsgesetzgebung richten, mithin vorwiegend bei nicht von der Industrie gesponserten inländischer Forschung.

Insoweit haben verschiedene Befragte den Wunsch nach staatlicher Unterstützung bei der Bewältigung der sich aus der fehlenden regulatorischen Einheitlichkeit ergebenden juristischen und administrativen Unwägbarkeiten zum Ausdruck gebracht. In diesem Sinne wäre es beispielsweise möglich, in zur Verfügung gestellten oder vorgegebenen Formularen und anderen Handreichungen (Merkblätter, Checklisten, sonstigen Vorgaben, bspw. hinsichtlich Masterfiles und Prüfplan) die zusätzlichen Anforderungen ausdrücklich aufnehmen, die

sich aus der VO 536 ergeben. Andere Akteure gehen fälschlich davon aus, dass gemäss den ICH-GCP-Guidelines durchgeführte klinische Versuche den Anforderungen der VO 536 genügen, und dass Aspekte, die als nicht-äquivalent eingestuft werden könnten (bspw. die Haftungsregelungen oder die Zusammensetzung der Ethikkommissionen) für die Medikamentenzulassung ohnehin nicht relevant seien. Beide Ansichten stimmen mit der juristischen Analyse nicht überein und zeigen ein Gefahrenpotential auf, das durch entsprechende Aufklärung, aber auch durch entsprechende regulatorische Anpassungen gemindert oder beseitigt werden kann. Die Befragten beurteilen eine allfällige Nicht-Äquivalenz der Schweizer Regelung als eindeutig schädlich für den Forschungsstandort Schweiz.

Erfahrungen der jüngsten Vergangenheit weisen darauf hin, dass die Gleichwertigkeit der auf internationale Standards (hier: die ICH-GCP-Regeln) beruhenden Schweizer Regelung von der EU selbst dann verneint werden kann, wenn sie für Regelungen anderer Drittstaaten bejaht wird, obgleich diese auf denselben internationalen Standards beruhen. In jedem Falle können die beteiligten EU-Behörden in Zusammenarbeit mit der EMA durch Inspektionen die Einhaltung von EU-Grundsätzen durch die Drittstaats-Akteure im Einzelfall überprüfen.

Die Befragungsergebnisse legen nahe, dass in der Praxis noch Aufklärungsbedarf besteht bzgl. der strengeren Anforderungen der VO 536 und der Möglichkeit, dass die Äquivalenz explizit für die Schweizer Regelung oder den Akteur im Einzelfall verneint werden kann.

Unterschiedliche Anwendungsbereiche

Hinsichtlich der Abgrenzung zwischen klinischen Versuchen im Allgemeinen sowie minimal-interventionellen klinischen Prüfungen gemäss VO 536 und denen der Kategorie A gemäss Schweizerischer KlinV sind Voraussetzungen und Rechtsfolgen nicht deckungsgleich. Dies führt nicht zu einem Rechtskonflikt, muss allerdings von Sponsoren und Prüfern, die an einer grenzüberschreitend multizentrischen Prüfung mitwirken wollen, berücksichtigt werden.

Konzeption, Prüfplan und andere Versuchsunterlagen

Die VO 536 verlangt detailliertere Angaben für bei der EU-Genehmigungsbehörde einzureichende Gesuchsunterlagen, als dies nach schweizerischem Recht erforderlich ist. Bei Versuchsunterlagen, welche nicht in den Geltungsbereich des MRA Schweiz-EU fallen, sollten Schweizer Forscher, die auch an europäischen Standorten Forschung betreiben möchten, die Unterlagen – insbesondere Protokoll und Masterfiles – mit den entsprechenden zusätzlichen Angaben ergänzen oder darauf *en connaissance des causes* verzichten; in letzterem Falle wüssten sie, dass die Studienergebnisse für eine Arzneimittel-Zulassung, für die

Verwendung in einem späteren Antragsdossier für eine klinische Studie in der EU oder im Rahmen einer EU-Inspektion möglicherweise nicht als gleichwertig anerkannt würden.

Schutz der Prüfungsteilnehmer und Einwilligung nach Aufklärung

Unterschiede zwischen der VO 536 und Humanforschungsgesetzgebung ergeben sich insbesondere im Hinblick auf die Ausgestaltung der Aufklärungsverpflichtung. Die VO 536 stellt höhere Anforderungen im Hinblick auf die Einbeziehung besonders schutzbedürftiger Personen in klinische Versuche; zu dieser Gruppe zählen u.a. nicht einwilligungsfähige Personen, Minderjährige, schwangere und stillende Frauen sowie Notfall-Patienten.

Gemäss VO 536 muss entweder der Teilnehmer selbst oder ein gesetzlicher Vertreter informiert werden und einwilligen. Nach schweizerischem Recht ist nicht die Mündigkeit, sondern die Urteilsfähigkeit Voraussetzung für die Einwilligungsberechtigung. Um das Risiko zu minimieren, dass nach schweizerischem Recht zulässige Einwilligungen dem Gleichwertigkeitsanspruch der VO 536 nicht genügen, käme in Frage, für urteilsunfähige mündige Personen, die für die Teilnahme an einer klinischen Prüfungen vorgesehen sind, eine Beistandschaft gemäss ZGB einzurichten, damit die Einwilligung des Beistands die Verwertungsmöglichkeit der Ergebnisse eines klinischen Versuchs ermöglicht wird.

Hinsichtlich der finanziellen Entschädigung von Prüfungsteilnehmern setzt die VO 536 enge Grenzen, indem sie die *unzulässige* Beeinflussung von Prüfungsteilnehmern untersagt. Für besonders schutzbedürftige Versuchspersonen sieht sie zusätzlich ausdrücklich vor, dass finanzielle oder anderweitige Anreize, die über eine Entschädigung für Ausgaben und Einkommensausfälle hinausgehen, unzulässig sind. Das HFG hingegen verbietet ein angemessenes Entgelt nur bei einem erwarteten direkten Nutzen eines Versuchs für die Versuchspersonen, sieht aber vor, dass die Teilnahme ohne erwarteten direkten Nutzen „angemessen“ entgolten werden kann. Über eine *zulässige* Entschädigung für nicht besonders schutzbedürftige Versuchspersonen enthält die VO 536 keine Bestimmung.

Die dargelegten Abweichungen zwischen der VO 536 und der Humanforschungsgesetzgebung in Bezug auf die Aufklärung und Einwilligung halten sich nach alledem in engen Grenzen. Eine allfällige Anpassung wäre durch die entsprechende Anpassung der KlinV unschwer möglich.

Wie sich aus der Befragung ergab, ist den schweizerischen Akteuren bewusst, dass die VO 536 das Schutzniveau der bisherigen EU-Richtlinie anhebt, namentlich in Bezug auf besonders schutzbedürftige Personen wie bspw. Minderjährige. Mögliche rechtliche Folgen einer Nichteinhaltung des von der VO 536 eingeforderten Schutzniveaus (trotz Befolgung des Schweizerischen Humanforschungsrechts) werden nicht immer wahrgenommen oder jedenfalls nicht als Problem thematisiert. Um solchen systemischen Risiken zu begegnen, ist es

empfehlenswert, die genannten Anpassungen in der KlinV und die Überprüfung der Konformität der Schweizerischen Humanforschungsgesetzgebung und der VO 536 mit der Erwachsenenschutzgesetzgebung rechtzeitig an die Hand zu nehmen.

Datenbanken

Die EU-Datenbank dient neben der Aufzeichnung von klinischen Versuchen (und damit Transparenzzwecken) zugleich der Vereinfachung der Weiterverwendung der Daten in Marktzulassungsverfahren von Arzneimitteln sowie in Antragsdossiers künftiger klinischer Versuche in der EU. Weil Speicherungsformate und -umfang der Datenbanken nach schweizerischem Recht von denjenigen der vorgesehenen EU-Datenbank abweichen, ist die nach schweizerischem Recht übermittelte und registrierte Dokumentation von klinischen Studien nicht ohne weitere Anpassung für spätere Marktzulassungen oder Antragsdossiers in der EU verwendbar, was bei Anträgen in der EU zu zusätzlichem administrativen Aufwand für Antragsteller aus der Schweiz führt. Sofern der Wunsch besteht, diesen zusätzlichen Aufwand zu vermeiden, kann durch autonomen Nachvollzug die Schweizer Datenerfassung hinsichtlich Speicherumfang und -format der Datenbank dem EU-Rechtsstand angepasst werden.

Transparenzfragen

Nach schweizerischem Recht unterliegen durch klinische Versuche gewonnene Daten nicht den gleichen Transparenzanforderungen, die für in die EU-Datenbank eingespeiste Daten gelten. Sofern seitens der EU der Zugang zu den aus klinischen Versuchen gewonnenen Daten und Informationen (Antragsdossier, Gesuche, Informationen und Meldungen für klinische Versuche) als grundlegender Beitrag zur Belastbarkeit der Daten oder zum Schutz der öffentlichen Gesundheit verstanden würde, könnte bereits das Fehlen einer gleichwertig transparenten Datenbank in der Schweiz die Anerkennung der Äquivalenz der den Daten zugrundeliegenden Versuche gefährden. Allfällige äquivalenzbezogene Bedenken würden hinfällig, wenn sich die EU der vorzugswürdigen Ansicht anschliesse, dass die Transparenzvorschriften nicht als Vorschriften anzusehen sind, die Teil der guten klinischen Praxis gemäss VO 536 darstellen, und auch nicht essentiell für die Belastbarkeit der durch klinische Versuche ermittelten Daten anzusehen ist. Da derzeit nicht ausgeschlossen werden kann, dass erstere Sicht der Dinge von den zuständigen EU-Behörden zugrunde gelegt werden wird, besteht im Hinblick auf die Sicherstellung der Äquivalenz entsprechender Handlungsbedarf, sofern das Risiko einer Abweichung ausgeschlossen werden soll.

Bei klinischen Versuchen in der Schweiz, welche Bestandteil der multizentrischen Prüfung eines Sponsors mit Sitz oder Vertretung im EU-Raum bilden, speist der Sponsor ohnehin gemäss VO 536 sämtliche Schweizer Daten einschliesslich Masterfile über das EU-Portal in die EU-Datenbank ein. Wenn die klinischen Versuche in der Schweiz nach dem gleichen

Prüfplan, indes organisatorisch getrennt, vorgenommen werden, wirken sich die Abweichungen von der EU-Rechtsordnung negativ aus: die Schweizer Gesetzgebung sieht weniger weitgehende Anforderungen an die Verfügbarkeit von Daten vor als das EU-Recht. Hat der Sponsor in der Schweiz nicht dafür gesorgt, dass die Anforderungen des EU-Rechts erfüllt werden und die entsprechenden Informationen gesammelt und verfügbar sind, hängt die Anerkennung der Äquivalenz im Einzelfall davon ab, wie vertieft und vollständig der Zugriff auf diese Daten ermöglicht werden muss.

Die Verpflichtung der VO 536 zur Offenlegung von Daten kann für Schweizer Unternehmen und Forschende problematisch werden, wenn diese entsprechend der begrenzteren schweizerischen Offenlegungspflichten vorgehen. Dieses Problem würde vermieden, wenn die Transparenzvorgaben der schweizerischen Gesetzgebung an diejenigen der VO 536 angepasst würden.

Datenschutz

Sowohl die VO 536 als auch das HFG enthalten spezielle Datenschutzregeln und verweisen jeweils auf das einschlägige Datenschutzrecht (DSG, DS-GVO); dabei wird Datenschutz als Teil des Schutzes der Prüfungsteilnehmer angesehen. Die befragten Stakeholder sehen hinsichtlich der Datenschutzerfordernungen der EU keine erheblichen Probleme. Zudem stehe es den Pharmafirmen frei, sich in Sachen Transparenz der strengeren Gesetzgebung der EU anzupassen; dies sei für global tätige Pharmafirmen ohnehin der Normalfall.

Ob sich unter der VO 536 zusätzliche Datenschutzerfordernungen für in der Schweiz tätige Akteure ableiten, müsste sich aus einem – den Rahmen des vorliegenden Berichts überschreitenden – Vergleich des europäischen Datenschutzregimes mit der geltenden Humanforschungsgesetzgebung sowie mit der allgemeinen Datenschutzgesetzgebung der Schweiz einschliesslich der geplanten Revision des schweizerischen Datenschutzgesetzes ergeben. Die geplante Revision des schweizerischen Datenschutzgesetzes zielt unter anderem darauf ab, die Entwicklungen in der EU nachzuvollziehen, damit die Datenübermittlung zwischen Schweizer Unternehmen und solchen in der EU weiterhin möglich bleibt.

Haftung, Sicherstellungspflicht und Schadensersatz

Für klinische Versuche der Kategorie A mit minimalen Risiken und Belastungen gemäss KlinV gelten Erleichterungen (Befreiung von der Bewilligungspflicht durch Swissmedic, unter spezifischen Voraussetzungen von der Haftpflicht, und von der Sicherstellungspflicht). Doch es kommen keine mit VO 536 konfligierenden Anforderungen hinzu. Daher ist dem Prüfer oder Sponsor in der Schweiz nicht verwehrt, die Regeln der VO 536 zu beachten.

Die VO 536 beschränkt sich auf die Verpflichtung der Mitgliedstaaten, ein Verfahren zur Entschädigung der Prüfungsteilnehmer für Schäden sowie die Sicherstellung dieser Entschädigung einzurichten und die Prüfungsteilnehmer darüber zu informieren. Ausnahmen von der Haft- und Sicherstellungspflicht, welche die KlinV, nicht aber die VO 536, vorsieht, könnten hingegen äquivalenzbezogene Fragen aufwerfen; diese Ausnahmen führen zu einem tieferen Schutzniveau der Prüfungsteilnehmer in der Schweiz, so dass bei einer taktisch-restriktiven Interpretation die Gleichwertigkeit der Schweizer Regelung in Frage gestellt werden könnte.

Organisation und Verfahren

Unterschiede in der Organisation und Verfahren bestehen schliesslich hinsichtlich der Zusammensetzung der Ethikkommissionen (obligatorische Laienvertretung), die Unabhängigkeit der mit der Validierung und Bewertung von Anträgen befassten Personen (umfassendere und strengere Anforderungen) sowie die Pflichten des Sponsors zur fristgerechten Information der betroffenen Mitgliedstaaten über den Fortgang der klinischen Prüfung, zur Sicherheitsberichterstattung gegenüber der Agentur und zur jährlichen Berichterstattung zur Sicherheit jedes in der klinischen Prüfung verwendeten Prüfpräparats gegenüber der EU-Agentur. Diese Abweichungen der Schweizer Rechtsordnung führen zu keinen Normkonflikten. Sie können nur dann die Anerkennung der Äquivalenz gefährden, wenn die Voraussetzungen für Gleichwertigkeit taktisch-restriktiv interpretiert werden: Sofern die mitgliedstaatlichen Behörden oder die EU-Kommission sich auf den Standpunkt stellen, dass sich diese Unterschiede auf den Schutz oder Rechte der Prüfungsteilnehmer, oder auf die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der gewonnenen Daten auswirken, können sie unter Äquivalenzgesichtspunkten für die Schweiz relevant werden.

Hier bietet es sich an, auf die Klarstellung hinzuwirken, dass die Schweizer Regelungen den EU-Anforderungen in gleichwertiger Weise genügen.

Die fehlende Unterteilung der Versuchsgesuche resp. der Prüfungsanträge entsprechend den in VO 536 vorgesehenen Teilen I und II sowie die Unterschiede in Bezug auf die Aufgabenteilung zwischen der Leitkommission und den anderen beteiligten Ethikkommissionen in der Schweiz und zwischen berichterstattendem Mitgliedstaat und betroffenen Mitgliedstaaten gemäss VO 536 sind unter dem Gesichtspunkt der Äquivalenz unproblematisch, sofern die Prüfung *insgesamt* in Bezug auf die Rechte und Sicherheit der Prüfungsteilnehmer sowie die Zuverlässigkeit und Belastbarkeit der im Rahmen klinischer Prüfungen gewonnenen Daten äquivalent ist. Auch das Fehlen einer nationalen Kontaktstelle für die Abwicklung der in den Kapiteln II und III (Bewertung von klinischen Prüfungen und Bewertung von

wesentlichen Änderungen) geregelten Verfahren in der Schweiz ist unter Äquivalenzgesichtspunkten unproblematisch, ebenso das Fehlen einer einzigen Zahlungsstelle.

Ob und wie weit das Nebeneinander unterschiedlicher Organisations- und Verfahrensregelungen in der EU und in der Schweiz die Zahl der klinischen Studien in der Schweiz beeinflusst, lässt sich aus der Entwicklung seit 2014 aus gesundheitsökonomischer Sicht nicht schlüssig darlegen. Die EU könnte aufgrund der zentralen Antragsstellung zwar attraktiver werden, die Schweiz besitzt aber nach wie vor auch zahlreiche komparative Vorteile mit Blick auf die Qualität der Durchführung von Studien, die Kompetenzen der Forschenden und mit Blick auf vergleichsweise kurze Fristen. Die von Stakeholdern geäußerte Befürchtung, die Schweiz habe bereits in den letzten Jahren an Attraktivität als Standort für klinische Arzneimittelstudien verloren, mit der Folge, dass die Zahl der klinischen Studien nachhaltig abnehme, konnte durch die Auswertungen der vorhandenen Datensätze nicht bestätigt werden.

Vereinzelt herrscht bei den Befragten Unklarheit darüber, ob ein Sponsor aus der Schweiz einen Antrag für einen klinischen Versuch in der EU stellen und dafür von der Schweiz aus Zugang zum EU-Portal erhalten kann. Ähnliches gilt hinsichtlich der Frage, ob Unterlagen der BASEC (*Business Administration System for Ethics Committees*) über das neue EU-Portal eingespeist werden können. Insofern besteht auf Seiten der Praxis Informationsbedarf, besonders auch deshalb, weil Befürchtungen vorhanden sind, dass die Schweiz ohne Zugang zum EU-Portal für die klinische Forschung an Attraktivität verlieren würde. In diesem Zusammenhang wünschen sich einige Befragte ein gemeinsames Portal von Ethikkommissionen und Swissmedic. Zumindest sei wünschenswert, dass Swissmedic Zugang zum Portal der Ethikkommissionen erhalte, weil diese die Inspektionen aller klinischen Versuche – auch derjenigen Versuche, die keine Bewilligung von Swissmedic bedürfen – durchzuführen habe. Eine Lösung im Sinne eines direkten Zugangs zum EU-Portal wäre wohl nur durch eine staatsvertragliche Regelung erreichbar und scheint demgemäss nicht wahrscheinlich.