

# Memorandum: Revision des Artikels 19 klinV

B. Hirschel, Genf

## Zusammenfassung:

Art. 19 regelt die Kategorisierung von klinischen Versuchen mit Arzneimitteln. Hauptkriterium ist dabei die Zulassung des Arzneimittels in der Schweiz. Dieses Kriterium widerspricht teilweise einem Prinzip des Humanforschungsgesetzes und der dazugehörigen Verordnungen, wonach die Bewilligungsverfahren sich nach dem Risiko ausrichten, das für eine Versuchsperson entstehen könnte. Ein konkretes Beispiel zeigt, wie Artikel 19 besonders Placebo-kontrollierte internationale Multizenter-Versuche behindert. Er steht deshalb im Gegensatz zu Artikel 1 HFG, wonach das Gesetz „günstige Rahmenbedingungen für die Forschung am Menschen schaffen und dazu beitragen (soll), die Qualität der Forschung am Menschen sicherzustellen.“

Das Memorandum schliesst mit einem Vorschlag zur Revision des Artikels 19.

## 1. Hohes Risiko – kompliziertes Verfahren; minimales Risiko – vereinfachtes Verfahren

Dieses Prinzip (hier „Risikoprinzip“ genannt) durchzieht das Humanforschungsgesetz und die dazugehörigen Verordnungen. Es allgemeinverständlich, einleuchtend und deswegen gut akzeptiert. Abweichungen, sprich komplizierte Verfahren auch wenn für den Patienten kein Risiko besteht, stossen dagegen auf Unverständnis; rasch werden Vorwürfe wie Paragrafenreiterei, Weltfremdheit und Behördenwillkür laut.

## 2. Die Klassifizierung von klinischen Versuchen

Das Risikoprinzip findet seinen Ausdruck zum Beispiel in Artikel 61 KlinV, im Kapitel 4, übrige klinische Versuche:

### Art. 61 Kategorisierung

*1 Ein klinischer Versuch entspricht der Kategorie A, wenn die untersuchte gesundheitsbezogene Intervention:*

- a. nur mit minimalen Risiken und Belastungen verbunden ist; oder*
- b. in einer nach international anerkannten Qualitätskriterien verfassten Leitlinie als Standard ausgewiesen ist.*

*2 Ein klinischer Versuch entspricht der Kategorie B, wenn die untersuchte gesundheitsbezogene Intervention:*

- a. mit mehr als minimalen Risiken und Belastungen verbunden ist; und*
- b. nicht als Standard nach Absatz 1 Buchstabe b ausgewiesen ist.*

Die Kategorisierung eines klinischen Versuches hat erhebliche Konsequenzen, so für die Sicherstellungspflicht (Art. 12 und Anhang 2 HFG), die Bewilligung durch das schweizerische Heilmittelinstitut (Art. 30 HFG, Art. 54 HMG), die Meldung von Sicherheits- und Schutzmassnahmen (Art. 37), die Dokumentation unerwünschter Ereignisse (Art. 39, 40 und 43), die Komplexität der für eine Bewilligung notwendigen Unterlagen (Anhang 3 und 4 HMG) und das Verfahren bei den Ethikkommissionen (OV-HFG).

### 3. Risiko und Arzneimittelkategorien (Art. 19)

*Art. 19 Kategorisierung der klinischen Versuche mit Arzneimitteln*

*1 Klinische Versuche mit Arzneimitteln entsprechen der Kategorie A, wenn das Arzneimittel in der Schweiz zugelassen ist und die Anwendung:*

*a. gemäss der Fachinformation erfolgt;*

*(...)*

*2 Klinische Versuche mit Arzneimitteln entsprechen der Kategorie B, wenn das Arzneimittel:*

*a. in der Schweiz zugelassen ist; und*

*b. nicht gemäss Absatz 1 angewendet wird.*

*3 Sie entsprechen der Kategorie C, wenn das Arzneimittel in der Schweiz nicht zugelassen ist.*

Ein Problem entsteht dadurch, dass Artikel 19 das Risikoprinzip durchbricht. Zwar stimmt es, dass aus der Verwendung von in der Schweiz nicht zugelassenen Medikamenten zusätzliche Risiken entstehen können, aber dies ist nicht zwangsmässig der Fall.

Umgekehrt ist die Verwendung von in der Schweiz zugelassenen Medikamenten oft mit erheblichen Risiken behaftet. So kommen Absurditäten zustande: Die Verabreichung von 500 mg Paracetamol, in einer deutschen Apotheke gekauft, wäre Kategorie C; die Verabreichung von 500 mg Carboplatin aus der Schweiz Kategorie A !

### 4. Ein konkreter Fall<sup>1</sup>

Bakterien, die Urinfekte verursachen, sind zunehmend gegen Antibiotika resistent. Deswegen greift man öfters zu alten Medikamenten, z.B. Furadantin. Im Labortest bleibt Furadantin wirksam. Ob es aber auch im Patienten wirkt? Die Daten dazu stammen aus den 1960er Jahren und sind wenig schlüssig.

Deswegen das von der EU organisierte Multizenterprojekt. Mehrere Tausend sonst gesunde Frauen mit einem Urinfekt erhalten entweder Furadantin oder das modernere Cotrimoxazol, und zwar verblindet, so dass weder Patient noch Arzt wissen, welches Medikament angewendet wird.

Wie ist ein solcher Versuch zu klassifizieren? Sowohl Furadantin wie Cotrimoxazol sind in der Schweiz für diese Indikation zugelassen; die Dosierung ist die übliche, also „A“.

Könnte man meinen, ist aber nicht so. Denn die Studienleitung ist in Holland, und die Medikamente werden, basierend auf den niederländischen Präparaten so zubereitet, dass man sie nicht voneinander unterscheiden kann. Sie sind folglich in der Schweiz nicht zugelassen, also Zulassungskategorie „C“. Dies schliesst die Risikoklassifizierung „A“ aus. Konsequenzen:

- 1) Grosse zusätzliche Kosten, die von der Studienleitung nicht übernommen werden
- 2) Schwierige Finanzierung in der Schweiz. Es besteht keinerlei kommerzielles Interesse an den nicht mehr unter Patentschutz stehenden Medikamenten und forschungsfördernde Instanzen, wie der Nationalfonds, wollen nicht administrative Massnahmen finanzieren, deren wissenschaftlicher Sinn niemand einsieht.

---

<sup>1</sup> Details geändert, um die Vertraulichkeit des wirklichen Projektes zu wahren

Praktisch bedeutet dies, dass Schweizer Forscher an diesem Versuch nicht teilnehmen werden. Weil die Resistenzsituation in jedem Lande verschieden ist, wird es unsicher bleiben, ob die Resultate des europäischen Versuches hierzulande anwendbar sind.

*Nota bene:*

- 1) Die Schwierigkeiten treten *gerade deswegen auf, weil die Methodologie hohen Ansprüchen genügt*. Ein unverblindeter Versuch mit 100 Patientinnen und Medikamenten aus der nächsten Apotheke würde ohne weiteres in die Risikokategorie A eingeteilt, ergäbe aber wegen der geringen Grösse kein schlüssiges Ergebnis. Artikel 19 steht hier im Widerspruch zu Artikel 1 HFG wonach das Gesetz „günstige Rahmenbedingungen für die Forschung am Menschen schaffen und dazu beitragen (soll), die Qualität der Forschung am Menschen sicherzustellen“
- 2) Das schweizerische Heilmittelinstitut (Swissmedic) hat kaum Handlungsspielraum. Die Kategorisierung ändert sich nicht, wenn z.B. Swissmedic feststellen würde, die in Holland geltenden Arzneimittelpraktiken seien den schweizerischen äquivalent und es entstehe deshalb kein zusätzliches Risiko.
- 3) Würde man einen medizinischen Forscher um ein Beispiel von Forschung mit „minimalen Risiken“ bitten, käme wohl die Verwendung von Placebo an erster Stelle. Aber das Placebo X, das durch den Patienten und Arzt von der aktiven Substanz Y nicht unterschieden werden kann, aber nur Lactose enthält, ist in der Schweiz als Medikament nicht zugelassen. Deshalb können Placebo-kontrollierte Versuche nicht in die Kategorie A eingeteilt werden. Dies wird von vielen Forschern als besonders stossend und lächerlich empfunden.

## **5. Die notwendige Revision des Artikels 19**

Ein revidierter Artikel 19 müsste, um das Risikoprinzip zu respektieren, in der Schweiz nicht zugelassenen Medikamente nicht automatisch von der Kategorie A ausschliessen und für die Verwendung von Placebo-kontrollierten Studien vernünftige Rahmenbedingungen schaffen.

- a) Placebo. Artikel 4 des Heilmittelgesetzes definiert Arzneimittel wie folgt: „Produkte chemischen oder biologischen Ursprungs, die zur medizinischen Einwirkung auf den menschlichen oder tierischen Organismus bestimmt sind“. In klinischen Versuchen angewendet, sind Placebos nach dieser Definition keine Medikamente – werden sie doch nicht zur „Einwirkung auf den menschlichen oder tierischen Organismus“ eingesetzt, sondern um die Wirkung des Verum-Präparates zu objektivieren.
- b) Swissmedic sollte die Möglichkeit haben zu prüfen, ob aus der Verwendung von in der Schweiz nicht zugelassenen Medikamenten für die Versuchspersonen relevante, d.h. mehr als minimale Risiken entstehen

Ein revidierter Artikel 19 könnte so aussehen:

## Revision von Artikel 19

<b>Art. 19 klinV</b>	<b>Art. 19 klinV (revidiert)</b>
<i>Kategorisierung der klinischen Versuche mit Arzneimitteln</i>	<i>Kategorisierung der klinischen Versuche mit Arzneimitteln</i>
<p><i>1 Klinische Versuche mit Arzneimitteln entsprechen der Kategorie A, wenn das Arzneimittel in der Schweiz zugelassen ist und die Anwendung:</i></p> <p><i>a. gemäss der Fachinformation erfolgt;</i></p> <p><i>b. von der Fachinformation in Bezug auf die Indikation oder die Dosierung abweicht, aber die folgenden Kriterien erfüllt:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><i>1. die Indikation liegt innerhalb derselben Krankheitsgruppe der Internationalen Klassifizierung von Krankheiten der Weltgesundheitsorganisation (International Classification of Diseases, ICD) gemäss Anhang 1 Ziffer 3,</i></li> <li><i>2. es handelt sich um eine selbstlimitierende Krankheit und das Arzneimittel wird niedriger dosiert als in der Fachinformation spezifiziert; oder</i></li> </ol> <p><i>c. in einer nach international anerkannten Qualitätskriterien verfassten Leitlinie als Standard ausgewiesen ist.</i></p>	<p><i>1 Klinische Versuche mit Arzneimitteln entsprechen der Kategorie A, wenn das Arzneimittel in der Schweiz zugelassen ist und die Anwendung:</i></p> <p><i>a. gemäss der Fachinformation erfolgt;</i></p> <p><i>b. von der Fachinformation in Bezug auf die Indikation oder die Dosierung abweicht, aber die folgenden Kriterien erfüllt:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><i>1. die Indikation liegt innerhalb derselben Krankheitsgruppe der Internationalen Klassifizierung von Krankheiten der Weltgesundheitsorganisation (International Classification of Diseases, ICD) gemäss Anhang 1 Ziffer 3,</i></li> <li><i>2. es handelt sich um eine selbstlimitierende Krankheit und das Arzneimittel wird niedriger dosiert als in der Fachinformation spezifiziert; oder</i></li> </ol> <p><i>c. in einer nach international anerkannten Qualitätskriterien verfassten Leitlinie als Standard ausgewiesen ist.</i></p>
	<p><i>2 Klinische Versuche mit Arzneimitteln entsprechen ebenfalls der Kategorie A, wenn das Arzneimittel in der Schweiz nicht zugelassen ist, aber die folgenden Kriterien erfüllt:</i></p> <p><i>a. Das schweizerische Heilmittelinstitut erteilt eine Unbedenklichkeitserklärung gemäss Ziffer 6.</i></p> <p><i>b. Die Anwendung erfolgt gemäss Ziffern 1 und 2. Die Fachinformation ist dabei die des äquivalenten, in der Schweiz zugelassenen Arzneimittels</i></p>
	<p><i>3 Die Verwendung von Placebos hat keinen Einfluss auf die Kategorisierung der klinischen Versuche</i></p>

<b>Art. 19 klinV</b>	<b>Art. 19 klinV (revidiert)</b>
<p>2 Klinische Versuche mit Arzneimitteln entsprechen der Kategorie B, wenn das Arzneimittel:</p> <p>a. in der Schweiz zugelassen ist; und</p> <p>b. nicht gemäss Absatz 1 angewendet wird.</p>	<p>4 Klinische Versuche mit Arzneimitteln entsprechen der Kategorie B, wenn das Arzneimittel:</p> <p>a. in der Schweiz zugelassen ist; oder</p> <p><b>b. die Kriterien gemäss Ziffern 2 a. und b. erfüllt, und</b></p> <p>b. nicht gemäss Absatz 1 angewendet wird.</p>
<p>3 Sie entsprechen der Kategorie C, wenn das Arzneimittel in der Schweiz nicht zugelassen ist.</p>	<p>5 Sie entsprechen der Kategorie C, wenn das Arzneimittel in der Schweiz nicht zugelassen ist. <b>Vorbehalten bleibt Ziffer 6</b></p>
	<p><b>6. Auf Antrag kann das schweizerische Heilmittelinstitut feststellen, dass die Verwendung eines in der Schweiz nicht registrierten Arzneimittels Versuchspersonen nur einem minimalen zusätzlichen Risiko aussetzt (Unbedenklichkeitserklärung). Es stützt sich dabei auf die Kriterien im Anhang 6.</b></p>
<p>4 In begründeten Fällen 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 oder erforderlich ist.</p>	<p>7. In begründeten Fällen 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 oder erforderlich ist.</p>

Genf, den 13.12.2015

B. Hirscheel

## **Anhang 1: Entwurf für einen neuen Anhang 6 zur klinV**

### **Kriterien für eine Unbedenklichkeitserklärung gemäss Art. 19, Ziffer 6**

1. Das Arzneimittel ist von einem Staat mit einem vom Institut als gleichwertig anerkannten Zulassungssystem zugelassen.
2. Es existiert ein in der Schweiz zugelassenes Arzneimittel mit den gleichen Wirkstoffen und der gleichen Anwendungsart (peroral, parenteral usw.)
3. Die Anwendung im Rahmen eines geplanten klinischen Versuches erfüllt die Kriterien von Art. 19, Ziffern 1 und 2.

## **Anhang 2: Folgen der Kategorisierung**

### **Art. 12** Ausnahmen von der Sicherstellungspflicht

Von der Sicherstellungspflicht ausgenommen sind:

- a. Schäden, die gemäss Artikel 10 von der Haftpflicht ausgenommen sind;
- 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.

### **Art. 26** Verfahren und Fristen

- 1 Die Ethikkommission bestätigt der Prüfperson innerhalb von 7 Tagen den Eingang des Gesuchs und teilt ihr formale Mängel in den Gesuchsunterlagen mit.
- 2 Sie entscheidet innerhalb von 30 Tagen nach der Bestätigung des Eingangs der formal korrekten Gesuchsunterlagen.
- 3 Verlangt die Ethikkommission zusätzliche Informationen nach Artikel 24 Absatz 2, so steht die Frist bis zu deren Eingang still.
- 4 Sie teilt den Entscheid bei klinischen Versuchen der Kategorie B und C dem Institut mit.

## **3. Abschnitt: Verfahren beim Schweizerischen Heilmittelinstitut**

### **Art. 30** Ausnahme von der Bewilligungspflicht

Klinische Versuche mit Heilmitteln der Kategorie A sind von der Bewilligungspflicht beim Institut nach Artikel 54 Absatz 1 HMG ausgenommen.

### **Art. 37** Meldung von Sicherheits- und Schutzmassnahmen

1 Müssen während der Durchführung eines klinischen Versuchs unverzüglich Sicherheits- und Schutzmassnahmen getroffen werden, so meldet die Prüfperson diese Massnahmen sowie die Umstände, aufgrund derer sie notwendig wurden, der Ethikkommission innerhalb von 7 Tagen.

2 Bei klinischen Versuchen mit Medizinprodukten ist diese Meldung innerhalb von 2 Tagen zu erstatten.

3 Für klinische Versuche der Kategorien B und C sind die Meldungen nach den Absätzen 1 und 2 dem Institut zu erstatten. Diese Pflicht obliegt dem Sponsor.

### **Art. 39** Dokumentation unerwünschter Ereignisse (*Adverse Events, AE*)

bei klinischen Versuchen mit Arzneimitteln

1 Treten bei der Durchführung eines klinischen Versuchs der Kategorie C mit Arzneimitteln bei teilnehmenden Personen unerwünschte Ereignisse auf, die nicht als schwerwiegend zu qualifizieren sind, so muss die Prüfperson diese in standardisierter Weise dokumentieren.

2 Unerwünschte Ereignisse bei der Durchführung eines klinischen Versuchs der Kategorie B müssen in standardisierter Weise dokumentiert werden, wenn dies im Prüfplan vorgesehen ist oder von den Bewilligungsbehörden gefordert wurde.

3 Für klinische Versuche der Kategorie A besteht keine Pflicht zur Dokumentation unerwünschter Ereignisse.

4 Die Definition unerwünschter Ereignisse richtet sich nach den Regeln der Guten

Klinischen Praxis nach Anhang 1 Ziffer 2.

**Art. 40** Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (*Serious Adverse Events, SAE*) bei klinischen Versuchen mit Arzneimitteln

1 Treten bei der Durchführung des klinischen Versuchs bei teilnehmenden Personen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, so muss die Prüfperson diese in standardisierter Weise dokumentieren und dem Sponsor innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden melden. Ausgenommen sind Ereignisse, die gemäss Prüfplan nicht meldepflichtig sind.

2 Sofern dies im Prüfplan nicht anders vorgesehen ist, meldet die Prüfperson der zuständigen Ethikkommission ein an einem Durchführungsort in der Schweiz aufgetretenes

schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis mit Todesfolge innerhalb von 7 Tagen.

3 Die koordinierende Prüfperson meldet bei einem multizentrischen klinischen Versuch Ereignisse nach Absatz 2 innert gleicher Frist auch der zuständigen beteiligten Ethikkommission.

**Art. 43** Berichterstattung über die Sicherheit der teilnehmenden Personen

1 Die Prüfperson legt der zuständigen Ethikkommission einmal jährlich eine Liste der Ereignisse beziehungsweise Arzneimittelwirkungen nach den Artikeln 40–42 vor und erstattet ihr daraus abgeleitet einen Bericht über deren Schweregrad, deren Kausalität zur Intervention sowie über die Sicherheit der teilnehmenden Personen (*Annual Safety Report, ASR*).

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.

3 Für klinische Versuche der Kategorien B und C ist auch dem Institut Bericht nach *Anhang 2*

(Art. 13)

#### **Deckungssummen der Sicherstellung**

1. Die Deckungssumme für klinische Versuche der Kategorie A, sofern allfällige Massnahmen zur Erhebung gesundheitsbezogener Personendaten oder zur Entnahme biologischen Materials mit mehr als nur minimalen Risiken und Belastungen verbunden sind, beträgt mindestens:

a. pro Person: 250 000 Franken;

b für Sachschäden: 20 000 Franken;

c. für den gesamten klinischen Versuch: 3 Millionen Franken.

2. Die Deckungssumme für übrige klinische Versuche beträgt mindestens:

a. pro Person: 1 Million Franken;

b. für Sachschäden: 50 000 Franken;

c. für den gesamten klinischen Versuch: 10 Millionen Franken.

#### **2 Gesuchunterlagen für klinische Versuche der Kategorien B und C mit Anhang 3 und 4**