

Ergebnisse der Arbeitsgruppe von swissethics zur Revision des Humanforschungsgesetzes (HFG) und der Verordnungen

swissethics

Dr. Susanne Driessen
Dr. Pietro Gervasoni
Geschäftsstelle swissethics
Haus der Akademien
Laupenstrasse 7
CH-9001 Bern

susanne.driessen@swissethics.ch
pietro.gervasoni@swissethics.ch
www.swissethics.ch

Inhaltsverzeichnis

Einleitende Vorbemerkung	3
1. Risikokategorisierung der klinischen Versuche	5
2. Medizinprodukte	7
3. Begriffe Forschung und gesundheitsbezogene Intervention	7
4. Nicht-klinischer Versuch	8
5. Weiterverwendung, Anonymisierung versus Verschlüsselung, genetische versus nicht-genetische Daten, Einwilligung und Widerspruchsrecht	9
6. Daten- und Biobanken	13
7. Informed Consent und e-consent	13
8. Artikel 34 HFG	14
9. Forschung an vulnerablen Populationen	14
10. Recht auf Wissen / Nicht-Wissen	15
11. Zuständigkeit und Unbedenklichkeit	15
12. Registrierungspflicht	16
13. Haftungsrecht	16
14. Koordination und Harmonisierung der kantonalen Ethikkommissionen	16
15. Koordination Swissmedic und Ethikkommissionen	17
16. Abschliessende Bemerkung	17
17. Literatur	17

Einleitende Vorbemerkung

Am 1.1.2014 trat das Humanforschungsgesetz (HFG) mit der Verordnung für klinische Versuche (KlinV), der Verordnung über die Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche (sogenannte nicht-klinische Versuche, HFV) und der Organisationsverordnung (OV-HFG) in Kraft. Das Gesetz und dessen Verordnungen mit der neuen einheitlichen, nationalen Regelung der Forschung am Menschen bereinigte viele Unklarheiten der Vergangenheit und nivellierte kantonale Unterschiede der Humanforschung. Neben der Forschung im Rahmen von klinischen Versuchen (mit Prüfsubstanzen, Medizinprodukten oder anderen Interventionen) wurden insbesondere nun neu auch die nicht-klinischen Versuche (HFV) geregelt: Daten- und Proben-Forschung prospektiv und retrospektiv. Dies war und ist europaweit eine Seltenheit und schuf Sicherheit mit einem klaren rechtlichen Rahmen für Forschung im Humanbereich auch ausserhalb der klinischen Versuche.

Die Aufgaben für die Ethikkommissionen (EKs) wurden im HFG ausgebaut und einheitlich geregelt. Indem die EKs nunmehr Entscheide mit Verfügungscharakter ausstellen, sind sie neben Swissmedic zur offiziellen Bewilligungsbehörde geworden. An der kantonalen Struktur der EKs wurde im HFG festgehalten. In den letzten Jahren haben sich viele kleinere, regionale und kantonale EKs zusammengeschlossen. Aktuell bestehen sieben EKs in der Schweiz für die Forschung am Menschen (KEK ZH, EKNZ, CER-VD, KEK BE, CCER GE, EKOS und CE TI).

Die Evaluation und mögliche Revision des HFG und der Verordnungen stehen ab 2018 und in den Folgejahren auf Gesetzgebungsseite an. Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) hat Ressortforschungsprojekte initiiert, welche direkte Messungen von Wirkungen und unerwünschten Effekten des HFG beinhalten. Diese Ergebnisse werden gesamthaft in den Evaluationsbericht des BAG einfließen, welcher Ende 2018 zu erwarten ist.

Die EKs haben in den Jahren seit Einführung des HFG in der täglichen Arbeit und im Vollzug festgestellt, dass Nachbesserungsbedarf auf Gesetzes- und Verordnungsebenen an einigen, wichtigen Stellen besteht und dass Änderungen sinnvoll erscheinen. Diese wurden bereits ab 2015 ans BAG kommuniziert (z.B. Art. 19 HFG durch die CCER Genf, [Link](#)). Im vorliegenden Bericht finden sich zusätzliche, konzeptionelle Anregungen zur Verbesserung. Neben der Korrektur und Ergänzung des Bestehenden sollten sich aufgrund der rasanten Entwicklung im Bereich Biomedizin/Life Sciences und der fortschreitenden Digitalisierung neue Entwicklungen im Gesetz abbilden. Hier genannt seien vorab die Bereiche Biobanken und e-consent.

Diese und andere Probleme des Vollzugs adressierte die Arbeitsgruppe HFG von swissethics, die von November 2016 bis August 2017 die im Folgenden gelisteten Probleme aufzeigte und mögliche Lösungsvorschläge erarbeitete. Bewusst hat man sich auf die konzeptionelle Ebene beschränkt und keine Neuformulierungen ausgearbeitet. So werden die Themen thematisch abgearbeitet und es wird bewusst auf eine Auflistung nach Artikeln verzichtet.

Der vorliegende Bericht richtet sich in erster Linie an den Gesetzgeber sowie weitere Interessierte und soll einen Beitrag zur Gesetzesrevision darstellen. Er ist in Ergänzung zum umfassenden Evaluationsbericht des BAG zu sehen. Er spiegelt die Sicht der EKs als Stakeholder im Spannungsfeld Forschende und Behörden wider.

Ziel der zusammenfassenden Darstellung im Folgenden ist, sich auf wesentliche Kernelemente zu fokussieren. Der Schutz des Individuums, seiner Würde und seiner Autonomie, welche für die EKs im Vordergrund stehen. Diese haben Vorrang vor den Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft (HFG Art. 1). Daher wird ein risikobasiertes Vorgehen vorgeschlagen. Zusätzlich sollen administrative Hürden umgangen werden, und die Zukunftsfähigkeit des Forschungsstandortes Schweiz soll gestärkt werden.

Die Arbeitsgruppe setzte sich wie folgt zusammen:

Dr. med. Susanne Driessen, Vorsitz, Präsidentin swissethics und EKOS

Dr. sc. nat. Pietro Gervasoni, Geschäftsführer swissethics

Prof. Dr. med. Patrick Francioli, Präsident CER-VD

Dr. iur. Thomas Gruberski, Mitglied EKNZ

Prof. Dr. med. Bernard Hirschel, Präsident CCER GE

Nienke Jones, Leiterin wissenschaftliches Sekretariat EKNZ

Dr. med. Peter Kleist, Geschäftsführer KEK ZH

Dr. sc. nat. Dorothy Pfiffner, Vizepräsidentin KEK Bern, Leiterin wissenschaftliches Sekretariat

MLaw Regula Steiner, Mitglied KEK BE

1. Risikokategorisierung der klinischen Versuche

Die vom HFG vorgegebene Risikokategorisierung der klinischen Versuche orientiert sich an der Marktzulassung eines Arzneimittels bzw. Medizinprodukts und nicht am Produkt-bedingten oder Studien-bedingten Risiko. Dies gilt für Investigational Medicinal Products, sog. IMPs (Kategorie A, B und C) sowie für Medical Devices, MDs (anhand des Zertifizierungsstatus A oder C). Bei den IMP/Arzneimitteln wurden Probleme offensichtlich, die Art.19 KlinV betreffen und bereits im Dezember 2015 von Professor Bernard Hirschel (CCER, Genf) ausführlich erörtert wurden.

Zusammenfassend muss man als Kernproblem des Gesetzes festhalten, dass in manchen Fällen das durch das HFG vorgegebene, definierte und kategorisierte Risiko nicht dem tatsächlichen Risiko des Forschungsvorhabens entspricht. Dieses Missverhältnis wird an vielen Stellen offensichtlich und betrifft z.B. den Import von Medikamenten aus dem Ausland und die Handhabung von Placebo (letzteres ist definitionsgemäss mindestens Kategorie B).

Ein nur im Ausland zugelassenes Prüfpräparat mit einem bekannten Wirkstoff (z.B. Acetylsalicylsäure, Aspirin®) wird automatisch – da es in der Schweiz nicht zugelassen ist – als Kat. C klassifiziert. Auf der anderen Seite kann ein zugelassenes Arzneimittel oder Medizinprodukt untersucht werden, und dennoch kann das Risiko aufgrund der Studien-bedingten Prozeduren (z.B. diagnostische Eingriffe) hoch sein. In beiden Fällen erscheint die Risiko-Kategorie nicht adäquat. Eine Alternative wäre, sich auf den Wirkstoff anstatt auf den Status der Zulassung des Arzneimittels zu beziehen (Produkte-spezifisches Risiko) und ebenfalls risikoreiche Prozeduren bei der Kategorisierung mit zu berücksichtigen.

Generell fragt man sich, ob überhaupt an der Dreiereinteilung der Risikokategorisierung festgehalten werden muss oder ob nicht eine Zwei-Teilung (analog MDs) besser wäre. Sollte an der Dreiteilung festgehalten werden, sollte die Kategorie B unterteilt werden. swissethics schlägt daher eine neue Risikoklassifikation vor mit den zusätzlichen, neuen Kategorien B1 und B2 (diese Gesuche müssen nicht zu Swissmedic bzw. nur das Placebo wird kontrolliert) und B3 (diese Gesuche müssen zu Swissmedic). Die Details sind nachstehender Tabelle zu entnehmen:

Aktuelle Regelung	Problem	Lösungsvorschlag
Kategorie A: Arzneimittel in der Schweiz zugelassen	Auch bei einem erhöhten prozedural bedingten Risiko bleiben sie Kategorie A.	Höherklassifizierung in eine neue Kategorie B1 theoretisch möglich
Kategorie B: Arzneimittel zugelassen für andere Indikation, Posologie, Population	<p>1. Problem: Placebo</p> <p>2. Problem: Verwendung (oder Import) eines Arzneimittels, welches in der CH als Wirkstoff zugelassen ist, aber nicht in dieser Verabreichungsart, -dosis oder -indikation</p>	<p>Kategorie B1 (nicht-Swissmedic-pflichtig): Aus dem Ausland importiertes Produkt, wobei der Qualifikationsnachweis (GMP) der Firma genügt, wenn die Herstellung in von Swissmedic-akzeptierten Ländern mit vergleichbarem Standard (vgl. Liste Swissmedic, Link) nachgewiesen wird.</p> <p>B2: (Swissmedic prüft nur das Placebo) Placebo-kontrollierte Studien mit in der CH zugelassenen Arzneimitteln (Swissmedic prüft nur den Herstellungsprozess des Placebos).</p> <p>B3: (Swissmedic-pflichtig): <i>Erleichtertes</i> Verfahren (entspricht aktueller Kategorie B, ist zu definieren).</p>
Kategorie C: IMP nicht zugelassen	<p>Arzneimittel aus der EU oder anderen Ländern mit vergleichbaren Standards sind C, auch wenn der Wirkstoff in gleicher Dosierung und für gleiche Indikation in der Schweiz zugelassen ist, aber eine andere Herstellung aufweist.</p> <p>Nicht in der CH und nicht in einem anderen Land mit vergleichbaren Standards zugelassenes Arzneimittel sind Kat. C.</p>	<p>Neue Kategorie B1 (nicht Swissmedic-pflichtig) oder Kategorie A: <i>Waiver</i>-Regelungen seitens Swissmedic auf Basis Zulassung in einem Land mit vergleichbaren Standards oder via Risiko-Statement.</p> <p>Bleibt Kat. C mit ganzem Prüfdossier.</p>

Dieser Vorschlag ist ein Konzept und soll die Diskussion anregen, ob eine detaillierte Überprüfung durch Swissmedic – und damit das etablierte zweigleisige Verfahren bei Swissmedic und den EKs – erforderlich ist, falls das Produkt im Ausland (auf der Liste der Länder mit vergleichbaren Standards) zugelassen wurde. Andererseits kann man bei der Placebo-Prüfung fragen, ob jede Placebo-Studie automatisch Kat. B sein muss. In letzterer Konstellation könnte es ausreichen, ausschliesslich die GMP-Konformität des Placebos zu prüfen. Es bleibt noch abzuwarten, wie sich die Umsetzung der Clinical Trials Regulation in der EU entwickelt. Anpassungen, die sich international vereinbaren lassen, sollten gefunden werden.

Diskutiert wurde in bestimmten Fällen die Ausstellung einer sogenannten Unbedenklichkeits-erklärung durch Swissmedic. Der Begriff könnte präziser gewählt werden, so dass keine Missverständnisse auftreten, z.B. Äquivalenzbestätigung. Der Begriff *Unbedenklichkeit* ist generell im Zusammenhang mit Forschung am Menschen als schwierig zu betrachten (vgl. Nikola Biller-Andorno, NZZ, September 2017).

Exkurs: Problematik der cluster-cluster randomised trials (CRTs)

CRTs sind nur ein Beispiel einer Gruppe sogenannter *pragmatic trials*, die zur Effizienzbeurteilung von Massnahmen unter realen Bedingungen immer wichtiger werden und die sich adäquat einstufen lassen müssen. In CRTs werden nicht Individuen randomisiert, sondern Gruppen von Personen, also cluster, z.B. ganze Spitalabteilungen. Der Begriff der CRTs und die Anwendung dieses Begriffs sind im HFG bislang nicht vorgesehen und sollten bei einer Revision bedacht werden. Unter welche Entität sollen solche Studien kategorisiert werden? Braucht es eine Einwilligung für solche Studienanlagen? Wenn ein Patient/eine Patientin seinen/ihren consent nicht gibt, können dann die CRTs nicht durchgeführt werden? Die Problematik des Informed Consent bei CRTs wird von internationalen Organisationen anerkannt. Es gelten international die sogenannten Prinzipien von Ottawa, die u.a. vorsehen, dass eine EK einen Dispens der Informed Consent-Forderung geben kann, insbesondere wenn die Risiken des Versuchs minimal sind. Unter partieller Aufklärung (HFG Art.18) könnte die Möglichkeit, in verschiedenen Sondersituationen einen Waiver durch die EK ausstellen zu lassen, aufgenommen werden.

2. Medizinprodukte

Die Entwicklung der Gesetzgebung auf EU-Ebene zu Medizinprodukten schreitet rasant voran und die Bemühungen, mit der EU kompatible Lösungen zur Gesetzgebung zu suchen und zu finden sind hochaktuell. Der Begriff klinischer Versuch wird durch klinische Prüfung auf EU-Ebene ersetzt werden. Die Arbeitsgruppe HFG fokussierte daher nur auf zusätzliche Gedanken, insbesondere den Software-Bereich der MRI-Forschung. Software sollte – falls diese als risikoarm eingestuft werden kann – als Klasse II MD eingeteilt werden. Alternativ könnte man sich vorstellen, im MRI-Bereich ganze Sequenz-Bereiche zu zertifizieren (statt ausschliesslich einzelne Sequenzen).

3. Begriffe Forschung und gesundheitsbezogene Intervention

Forschung wird im HFG als *methodengeleitete Suche nach verallgemeinerbaren Erkenntnissen* definiert (Art.3 lit. a HFG). Das Gesetz ist anwendbar auf die Forschung mit Personen, verstorbenen Personen, Embryonen und Föten, biologischem Material und gesundheitsbezogenen Personendaten zu Krankheiten des Menschen sowie zu Aufbau und Funktion des menschlichen Körpers (Art. 2 Abs. 1 HFG). Der Begriff erscheint mit *Aufbau und Funktion des menschlichen Körpers* sehr weit gefasst und beinhaltet daher auch einen grossen Bereich der Grundlagenforschung.

Der Begriff der Abgrenzung des klinischen Versuchs muss zwischen HFG und KlinV (*gesundheitsbezogene Intervention*) bereinigt werden. Die Diskrepanz führt immer wieder zu

Missverständnissen. Es muss geklärt werden, wie der auf EU-Ebene eingeführte neue Begriff klinische Prüfung damit kompatibel ist/wird.

Die Definition der diagnostischen Intervention ist ebenfalls genauer zu spezifizieren. Letztere fällt bislang unter klinische Versuche, obwohl man in den meisten Fällen gar nicht die Wirkungen auf die Gesundheit oder auf den Aufbau und die Funktion des menschlichen Körpers untersucht, sondern nur beobachtet, beschreibt und/oder diagnostiziert (z.B. neue MRI-Sequenz). Auf der anderen Seite fallen diagnostische (risikoreichere) Handlungen oftmals nur unter die HFV, z.B. MRI-Untersuchungen mit radioaktiven, nicht-zugelassenen Tracern. International werden solche Projekte dagegen in der Regel als interventionelle Studie eingestuft.

Weiterhin hat der Umgang mit der Definition *gesundheitsbezogene Intervention* gezeigt, dass viele Interventionen im Bereich der Neurowissenschaft, der Psychologie, der Pflegeforschung, der Nahrungsmittel- oder Nahrungsergänzungsmittel-Forschung sowie aus anderen Bereichen unter den Begriff *gesundheitsbezogene Intervention* fallen und damit mindestens als *übrige klinische Versuche* nach Kap. 4 KlinV definiert werden. Manche dieser sogenannten Interventionen entsprechen Alltagsaktivitäten, z.B. Musikhören oder Computerspielen und sind daher auch nur mit einem Alltagsrisiko vergleichbar. Die Arbeitsgruppe schlägt vor, dass diese Alltagsinterventionen zukünftig anders kategorisiert werden sollen, z.B. dass risikobasiert entschieden werden kann, ob es sich um KlinV oder HFV handeln kann. Alternativ kann überlegt werden, ob Studien mit Alltagsinterventionen und low risk-Messungen aus dem HFG heraus fallen.

Reine Qualifizierungsarbeiten (dies können z.B. Matura- oder auch Masterarbeiten sein) sollen nicht unter den Geltungsbereich des HFG fallen, wenn mit ihnen keine wissenschaftlich relevante Fragestellung im Sinne eines verallgemeinerbaren Erkenntnisgewinns verbunden ist. Es handelt es sich dann nicht um Forschung im Sinne des HFG. Qualitätssicherung wird im internationalen Kontext klarer definiert. Der Begriff sollte unter Umständen in der Schweiz weiter als bisher gefasst werden. Heute wird in der Schweiz einiges als Forschung eingestuft (qualifiziert), was international, z.B. in Grossbritannien, als Qualitätssicherung angesehen wird. Das ist u.a. auch für die sogenannte public health-Forschung relevant.

4. Nicht-klinischer Versuch

Auch im Bereich nicht-klinischer Versuche der HFV sind die Anforderungen an die Gesuchseinreichung bei den EKs teilweise sehr hoch. Man fragt sich, ob für einfache Fragebogenerhebungen oder prospektive Blutentnahmen immer ein umfangreiches Studiendossier erforderlich ist. Zusammengefasst sind in der Tabelle die wesentlichsten Probleme im Vollzug zusammengestellt:

	Problem	Lösungsvorschlag
Kategorie A: low risk	<p>1. Anforderungen gemäss HFV teilweise zu hoch, z.B. Fragebogenstudien, Blutentnahme.</p> <p>2. Prospektive Datenerhebung, wenn keine studienspezifischen Aktionen geplant sind.</p> <p>3. Multizenter-Studien mit wenigen und low risk-Aktionen.</p>	<p>1. Anzahl Dokumente reduzieren, Vorlagen vereinfachen.</p> <p>2. Prospektive Datenerfassung ohne studienspezifischen Aktionen als <i>prospektive Weiterverwendung</i> (neuer Begriff, zu definieren) kategorisieren.</p> <p>3. Einfache Multizenter-Studien als monozentrisch behandeln (Präzisierung Art. 47 HFG, z.B. bei Fragebogenerhebungen in verschiedenen Praxen/Kantonen; ggf. Rückfrage bei zuständiger EK; im Protokoll muss Datenschutz lokal und zentral explizit aufgeführt werden).</p>
Kategorie B: high risk	<p>Teilweise sind die Anforderungen zu tief, z.B. bei Einschluss vulnerabler Patienten, komplexem Datenschutz; Einsatz radioaktiver zugelassener oder nicht-zugelassener Pharmazeutika (nicht als IMP).</p> <p>Es ist unklar, weshalb Änderungen nur bei Kategorie B als substantielles Amendement gelten (Art. 18 HFV Abs.3)</p>	<p>Mehrdimensionale Risikoerfassung, prozedurales Risiko, Vulnerabilität; Rücksprache BAG Strahlenschutz.</p> <p>Müsste ebenfalls für Kategorie A gelten</p>

5. Weiterverwendung, Anonymisierung versus Verschlüsselung, genetische versus nicht-genetische Daten, Einwilligung und Widerspruchsrecht

Es stellt sich die Frage, ob die Unterscheidung zwischen verschlüsselt und anonymisiert, genetisch und nicht-genetisch noch zeitgemäss ist und ob man das Widerspruchsrecht für die nicht-genetische gesundheitsbezogene Personendaten-Forschung und die Anonymisierung von Proben beibehalten oder besser durch eine explizite Einwilligung ersetzen soll?. Zudem sind diese Fachbegriffe für Laien sehr schwer verständlich. Nach aktuellem Stand der Vernehmlassung des Datenschutzgesetzes bleiben die Begriffe Anonymisierung und Pseudonymisierung (im HFG Verschlüsselung) erhalten.

Weiterverwendung, Anonymisierung und Verschlüsselung:

Die Unterscheidung der Begriffe Anonymisierung und Verschlüsselung bereitet nicht nur Patienten, sondern auch Forschern Probleme. Insbesondere im Französischen ist die Unterscheidung *codé* und *anonymisé* noch schwerer zu trennen als im Deutschen (*verschlüsselt* und *anonymisiert*). *Reversibel anonymisiert* und *irreversibel anonymisiert* wäre eine neue Begriffsentität, die insbesondere im Französischen mehr Klarheit schaffen könnte.

Forschung mit anonymisierten Daten fällt definitionsgemäss nicht in den Geltungsbereich des HFG (Art. 2 Abs. 2 lit c). Gleichwohl ist nicht definiert, wann die Anonymisierung unter welchen Bedingungen stattfinden muss, damit diese Definition zutrifft. Die EKs nehmen in der täglichen Arbeit wahr, dass hier ein grosser Graubereich in der Forschung vorliegt. Bei einer Revision sollen die Grenzen und Bedingungen zur Anonymisierung eindeutiger definiert werden. Die Begriffe sollten nicht nur in der HFV für Weiterverwendung erklärt werden, sondern generell sich auf die Forschung beziehen. Möglicherweise kann die Revision des Datenschutzgesetzes hier ebenfalls mehr Klarheit schaffen.

Das Thema Weiterverwendung steht an einer Schlüsselstellung in der Big Data-Ära und die Daten-Proben-Forschung wurde zwar im HFG geregelt, hält aber aktuell nicht mehr mit den technischen Entwicklungen Stand. Man hat erkannt, dass die ethischen und rechtlichen Voraussetzungen besondere Beachtung benötigen (vgl. ELSI-Gruppen, exemplarisch sei genannt das *Ethical Framework* der Personalisierten Medizin, SPHN). Die juristische und öffentliche Diskussion berücksichtigt die Tatsache, dass Datensätze heute nicht mehr wirklich anonymisierbar sind (vgl. Rolf Weber, Dominik Oertly, Aushöhlung des Datenschutzes durch De-Anonymisierung bei Big Data Analytics? In: Jusletter 21. Mai 2015) und eine Rückverfolgung zum Individuum nicht mehr nur mit unverhältnismässig grossem Aufwand möglich ist (vgl. Definition im HFG).

Die EKs müssen dementsprechend die Risiken der De-Anonymisierung adressieren und ebenfalls berücksichtigen, wie stark die Analyse der vorgesehenen Daten in die Persönlichkeitsrechte des Individuums eindringt (Umgang mit sensiblen Daten). Ebenfalls unklar ist die eigentliche Definition der Anonymität (vgl. Matthias Stürzer, Günter Karjoth, Werden Patientendaten anonymisiert? swisslex digma 3/2017, Zeitschrift für Datenrecht und Informationssicherheit, Seite 176, ISSN: 1424-9944, www.digma.info).

Die Arbeitsgruppe schlägt vor, dass biologisches Material und Daten generell aus ethischen Gründen nicht anonymisiert werden sollten. Man sollte immer die Möglichkeit behalten, den Patient/die Patientin zu identifizieren (vgl. Rückverfolgbarkeit bei relevanten Befunden zu einem späteren Zeitpunkt und bessere Adressierung des Rechts auf Wissen, GCP-Konformität).

Genetische und nicht-genetische Daten:

Problematisch ist die Unterscheidung genetisch versus nicht-genetisch; diese sollte fallen gelassen werden. Es ist vollständig unklar, weshalb nicht-genetische Daten (z.B. psychiatrische Krankengeschichten) prinzipiell einen niedrigen Schutz haben sollen als genetische Daten zu verschiedenen Krankheitsdispositionen. Im Gegenteil: erstere sind möglicherweise als wesentlich sensibler anzusehen als letztere (hohe Eindringtiefe in die Persönlichkeit). Ausserdem sind sich selbst Genetiker nicht einig, wo die Grenze genetische versus nicht-genetische Daten zu ziehen ist: auf Ebene DNA/RNA versus Protein/Metaboliten? Teilweise werden die Proteinsequenzen (Proteom) oder Metaboliten (Metabolom) ebenfalls als genetische Daten angesehen, da eine Rückverfolgbarkeit auf die Gensequenz möglich erscheint. Wenn man weiterhin zwischen sensiblen Daten (z.B. HIV-Status, Schwangerschaftsabbruch) und weniger sensiblen Daten (Körpergrösse, OP-Indikation) unterscheiden möchte, dann müssen neue Begriffsdefinitionen für das HFG überlegt werden.

Die Diskussion, was als sensibel oder weniger-sensibel bezeichnet werden soll, ist allerdings generell schwierig. Die Arbeitsgruppe hat sich dahingehend festgelegt, dass

gesundheitsbezogene Daten – ob genetisch oder nicht-genetisch – *per se* sensibel sind. Sie sollen demnach alle dasselbe Schutzniveau haben. Sinnvoll erscheint dann folgerichtig auch eine explizite Einwilligung (entweder als studienspezifischer Consent oder Generalkonsent) zu allen Daten-Proben-Forschungsprojekten.

Widerspruchsrecht und Einwilligung:

Sollte das Widerspruchsrecht beibehalten werden, muss der Prozess des Vorgangs und die Dokumentation der stattgefundenen Information und des fehlenden Widerspruchs besser präzisiert werden.

Die Arbeitsgruppe schlägt vor, das Widerspruchsrecht gänzlich aufzuheben und nicht mehr zwischen Widerspruchsrecht und expliziter Einwilligung zu unterscheiden. Der Vorteil ist, dass Klarheit für die Patientinnen und Patienten besteht und andererseits geht man mit der EU-Regulation konform. Man hätte ebenfalls für den Generalkonsent eine klare Lösung. Die Argumentation, dass damit Forschung mit Krankengeschichten an Spitälern generell erschwert ist, muss allerdings ernst genommen werden.

Die folgende Tabelle fasst die Kernelemente der Probleme der HFV zusammen:

Problem	Lösungsvorschlag
<p>Generell: Begriff Weiterverwendung nur für retrospektive Projekte definiert.</p>	<p>Wird keine studienspezifische Intervention durchgeführt und werden nur Routine-Daten-Proben (klinischer Standard) erhoben, dann sollte der Begriff <i>prospektive Weiterverwendung</i> eingeführt/definiert werden (dieselben Anforderungen ans Projektdossier wie bei retrospektiver Weiterverwendung).</p>
<p>Anlage Daten-Biobanken: Die Sammlung von Daten und Proben ist nicht bewilligungspflichtig, jedoch muss jedes einzelne Forschungsprojekt Weiterverwendung separat bewilligt werden.</p>	<p>Einmalige Bewilligung durch EK von Anlage, Sammlung und definierter Verwendung in Daten- resp. Biobanken inkl. aller erforderlichen Anforderungen und inkl. mit der Fragestellung verbundener Forschungsprojekte (vgl. Deklaration von Taipeh, der World Medical Association, WMA, vom Oktober 2016). <i>Alternative:</i> Bewilligung jedes daraus resultierenden Forschungsprojekts wie bisher. <i>Argument:</i> wissenschaftliche und ethische Überprüfung durch EK ist immer erforderlich. Bei Weitergabe nach aussen (z.B. Ausland) Bewilligung durch EK zwingend.</p>
<p>Anonymisierung: Anonymisierung in big data-Ära oftmals schwierig zu lösen (IT).</p>	<p>Beibehaltung der Anonymisierung, da ansonsten sehr hoher Aufwand für alle Forschenden der Humanmedizin und Humanwissenschaften (Psychologie u.a.). Probleme der Anonymisierung: Bessere Grenzen der Definition (s.o.), Bewusstwerdung des Risikos der De-Anonymisierung in der Öffentlichkeit und bei Bewilligungsbehörden. Etablierung von Zertifizierungsstellen zur Anonymisierung (?). Alternativ: Fallenlassen des Begriffs der Anonymisierung (auch im Datenschutzgesetz).</p>

<p>Umgang bei Widerruf: Aktuell werden bei Widerruf die Daten anonymisiert.</p>	<p>Aus Sicherheitsgründen und praktischen Gründen ist die Verschlüsselung der Anonymisierung vorzuziehen (Sicherheits-Rückverfolgung z.B. möglich), ist ebenfalls ICH-GCP-Standard.</p>
<p>genetisch versus nicht-genetisch: Unterscheidung und Grenzen zwischen genetischen und nicht-genetischen Daten/Proben schwierig (z.B. Genom vs. Transkriptom vs. Proteom/Metabolom etc.). Whole genome sequencing immer leichter möglich.</p>	<p>Aufhebung der Unterscheidung und gleicher (hoher) Schutz für alle Daten/Proben. Etablierung von ethisch begründeten Schutz-Mechanismen, dass keine Nachteile für Teilnehmende an Biobanken resp. Patientinnen und Patienten entstehen (z.B. bei Abschluss Kranken- oder Lebensversicherungen).</p>
<p>Einwilligung versus Widerspruch: Widerspruchsrecht schwer umsetzbar:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nachweis, dass informiert wurde und nicht widersprochen wurde, ist nicht einheitlich festgelegt. 2. Schwer verständlich vermittelbar, aber: gewünschte Erleichterung der nicht-genetischen Datenforschung vorhanden. 	<p>Anpassung an Datenschutzverordnung EU-Ebene: Einwilligung für Weiterverwendung unabhängig davon, ob genetisch oder nicht-genetische Daten/Proben.</p> <p>Immer aktive Einwilligung erforderlich (ist kongruent mit Forderung der Patientenorganisationen).</p>
<p>Zeitpunkt der Verschlüsselung: Liegt verschlüsselte Daten-Probenforschung vor, wenn nach Selektion der unverschlüsselten Daten (unabhängiges Team mit Einsichtsrecht, aber nicht am Forschungsprojekt beteiligt) verschlüsselte Daten generiert werden?</p>	<p>Bei Revision klar definieren.</p>
<p>Unabhängigkeit der Schlüsselaufbewahrung: Für grosse Daten- Biobanken o.k.</p>	<p>Bei kleinen Forschungsprojekten lokal oftmals aus praktischen Gründen nicht durchsetzbar (Schlüssel bleibt beim Prüfer unter Verschluss).</p>
<p>Umgang mit importierten Daten: Dies wird im HFG nicht aufgeführt.</p>	<p>Illegal im Ausland erhobene Daten dürfen nicht in die Schweiz importiert werden. Es muss sichergestellt sein, dass eine informierte Einwilligung (im Ausland) eingeholt wurde.</p>

6. Daten- und Biobanken

Heute müssen Daten- und Biobanken gesetzlich nicht von der EK bewilligt werden. Die Betreiber können aber schon jetzt freiwillig bei der EK um eine (ebenso freiwillig zu erteilende) Stellungnahme anfragen, damit später die daraus resultierenden Forschungsprojekte möglich werden. Insbesondere Datenschutz und Consent-Einholung werden durch die EK überprüft, damit später rechtskonforme Projekte durchführbar werden. Es stellt sich die Frage, ob Daten- und Biobanken von einer Instanz bewilligt werden sollten und ob diese Instanz die EKs sein sollte. Die Deklaration von Taipeh sieht vor, dass sowohl die Anlage (Prozesse, Reglement, Governance) als auch die Beurteilung/Bewilligung zur Einholung des Informed Consent und der Forschungsprojekte komplett der Verantwortlichkeit der EKs unterliegt. Sollte die Prüfung der Reglemente und Governance-Strukturen einer anderen Instanz als der EK zugeschrieben werden, dann müsste dies im HFG klar geregelt werden (z.B. Einführung institutioneller Akkreditierungssysteme). Die Arbeitsgruppe HFG unterstützt klare Vorgaben hierfür innerhalb des HFG und nicht in einem neuen, eigenen Biobankengesetz.

Das Thema Biobankengesetz und die Forderung nach einer klaren Regelung wurden aufgebracht und intensiv diskutiert (vgl. Motion Patricia Ruiz, März 2017). Die Arbeitsgruppe vertritt die Auffassung, dass die Deklaration von Taipeh in der Revision HFG verankert werden sollte. Somit sollte die EK ebenfalls die Anlage von Daten- und Biobanken bewilligen. Idealerweise sollten dann aber im Rahmen dieser Erstbewilligung ebenfalls eng damit verknüpfte Forschungsprojekte (im Rahmen beispielsweise einer internen Kohorten-Auswertung rein klinischer Daten der Krankengeschichte bei einer definierten Erkrankung) auch gleichzeitig mit der Initial-Anlage mitbewilligt werden (Alternative wäre die Bewilligung jedes einzelnen Projekts). Dies gilt nur für projektinterne Forschung und nicht für Datentransfer ins Ausland oder für andere, sehr sensible Bereiche (psychiatrische Forschung, Gefangenen-Forschung, whole genome sequencing u.a., die noch definiert werden müssen). Dort bedarf es einer zusätzlichen Bewilligung durch eine EK.

7. Informed Consent und e-consent

Ausnahmen von der Schriftlichkeit sollten nicht nur für nicht-klinische Versuche und Weiterverwendungsprojekte möglich sein, sondern auch für definierte Bereiche der klinischen Versuche (z.B. Kat. A). Gesamthaft sollten die Möglichkeiten der Digitalisierung praktisch nutzbar gemacht werden und im Gesetz verankert werden. Handschriftlichkeit ist heute in vielen Lebensbereichen nicht mehr der einzig gültige Goldstandard. Auch auf die Forschung sollte dies ausgeweitet werden.

Ziel bei der Revision müsste sein, dass rechtlich korrekt eine Einwilligung ebenfalls elektronisch gegeben werden kann. Bis zur Revision HFG sind möglicherweise die Voraussetzungen zur e-Identifizierung und e-Signatur im Netz gegeben. Es gibt heute Software, die genau den Zeitpunkt, den Ort und andere Parameter der Unterschrift des Individuums festhalten kann und somit einen genaueren Nachweis der Identifikation ermöglicht (unterschreibende Person ist tatsächlich involvierte Person). Das Risiko- und Missbrauchs-Potential einer e-Signatur bei einer informierten Einwilligung (studienpezifisch oder im Rahmen des Generalkonsent) schätzt die Arbeitsgruppe als gering ein. Im Gegenteil: durch den e-consent würden die Patientenrechte gestärkt, da durch die Digitalisierung der Patient/die Patientin in den Prozess stärker eingebunden werden könnte (Konzept des Dynamic Consent).

8. Artikel 34 HFG

Die Sonderbewilligung nach Art. 34 HFG ist eine wichtige Ausnahmeregelung unter strengen Bedingungen. Die Arbeitsgruppe schlägt vor, den Art. 34 HFG zwingend in der vorliegenden Form beizubehalten, um wissenschaftlich sehr wichtige Projekte in Ausnahmefällen auch bei fehlender Einwilligung durchführen zu können (mit entsprechender Begründung). Angemerkt werden muss, dass die schweizweite Einführung des Generalkonsents die angedachte Ausnahmeregelung über die kommenden Jahre hinweg reduzieren wird/muss, weil das Ziel ist, dass jede/jeder angefragt wird, ob er/sie Daten und Proben der Forschung zur Verfügung stellen möchte.

Relativ aufwendig ist die Bewilligung für die EK bei multizentrischen Art. 34-Gesuchen. Hier schlägt die Arbeitsgruppe vor, dass die zur Bearbeitung berechtigten Personen namentlich im Protokoll oder auf einem separaten Dokument zu den Verantwortlichkeiten (an den lokalen Stellen) benannt und dass diese Personen in der Verfügung nicht einzeln aufgelistet werden müssen (disproportionaler Aufwand für die EKs).

Die Vorstellungen, ob die Personen namentlich im Entscheidbrief benannt werden sollen, gehen innerhalb der EKs auseinander: einerseits ist möglich, dass in Art. 39 HFV konkretisiert würde: „die Personen, die zur Entgegennahme ... berechtigt sind“ (statt: Personenkreis). Hier ginge es um eine konkret zugewiesene Verantwortlichkeit, die in der Verfügung geregelt sein muss. Andererseits ist auch eine etwas weniger strenge Auslegung möglich, nämlich dass die Verantwortlichkeiten ausschliesslich im Protokoll (oder auf einem separaten Dokument) aufgeführt werden. Bei Wechsel der Personen bei einem laufenden Projekt wäre dann lediglich ein Amendement des Protokolls notwendig (was bislang bei Art. 34-Gesuchen nicht vorgesehen ist).

9. Forschung an vulnerablen Populationen

Zur Forschung an gesunden Kindern und Jugendlichen vgl. die von swissethics publizierte Leitlinie 2017. Daher wird in vorliegendem Bericht nicht näher darauf eingegangen.

Ergänzung: Bezüglich des Gruppennutzens nennt das Gesetz nicht explizit das Kriterium der Zugehörigkeit zur gleichen Altersstufe. Gestützt auf die Botschaft zum HFG, in der als eine der Zielsetzungen des Gesetzes die Umsetzung der Biomedizin-Konvention genannt ist (und in welcher das Kriterium Alter konkret benannt ist), kann man davon ausgehen, dass Forschung zulässig ist, wenn sie Kindern/Jugendlichen in der gleichen Alters-/ Entwicklungsstufe einen Nutzen bringen kann. Der momentane Wortlaut in den Art. 21 ff. des Gesetzes ist unvollständig und dadurch irreführend.

Auch bei Forschung in Notfallsituationen gibt es Anpassungsbedarf: aus Sicht der EKs müsste ausnahmsweise auch in begründeten Fällen aus wissenschaftlichen Gründen die Verwendung der Daten ohne Einwilligung nicht nur bei Verstorbenen, sondern auch bei Notfallpatienten möglich sein.

Bei Verstorbenen ist es oftmals ethisch kritisch, direkt nach dem Tod die Angehörigen in einer besonders vulnerablen Situation anzufragen, ob die Daten oder Proben zu Forschungszwecken verwendet werden dürfen. Zusätzlich ist es nur aus datenschutzrechtlichen Aspekten, nicht aber aus wissenschaftlichen Gründen und GCP-Konformität, sinnvoll, in solchen Situationen (Verstorbene) die Daten zu anonymisieren (fehlende Rückverfolgbarkeit). Besser wäre eine verschlüsselte Verwendung.

10. Recht auf Wissen / Nicht-Wissen

Das Thema Recht auf Wissen/Nicht-Wissen bedarf weiterer Vertiefung. Die ethischen Reflexionen dazu sprengen den Rahmen dieses Berichts und sollen daher nur kurz zusammengefasst auf das Wichtigste beschränkt werden:

Die Arbeitsgruppe unterstützt das Grundrecht auf Wissen/Nicht-Wissen und will daran aus juristischen und ethischen Gründen im HFG festhalten. Problematisch ist der Umgang mit den sogenannten Zufallsbefunden. Hier muss unterschieden werden zwischen Zufallsbefunden bei studienspezifischen Fragestellungen und solchen im Rahmen einer generellen Weiterverwendung. Letztere ist wesentlich problematischer. Es ist nicht einzusehen, weshalb bei verschlüsselter Weiterverwendung das Recht auf Wissen nicht angewendet werden soll (Art.29 HFV).

Den Patientinnen und Patienten ist meist nicht bewusst, welche individuellen Zufallsbefunde zusätzlich zu den Forschungsergebnissen möglich sind und was es bedeutet, wenn diese ihnen mitgeteilt werden. Dies betrifft beispielsweise MRI-Forschung, genetische Testungen, whole genome sequencing und Fragestellungen, die zukünftig durch neue Technologien zur Routine werden. Hier muss eine Lücke geschlossen werden, die nicht ausschliesslich durch die Revision HFG/Verordnungen angegangen werden kann. Das Arzt-Patient-Verhältnis muss berücksichtigt bleiben. Diese sensible Frage ist daher nicht mit einer pauschalen Antwort, z.B. durch Ankreuzen, auf dem Einwilligungsförmular zu lösen.

Die praktische Umsetzung insbesondere in der konkreten Versorgung der Patientinnen und Patienten ausserhalb des akademischen Forschungsumfeldes sollte im Blick behalten werden. Zufallsbefunde mit praktischer Relevanz (z.B. Hirntumor als Zufallsbefund bei MRI) müssen kommuniziert werden (dürfen), egal ob sie bei Routine oder Forschung zufällig erhoben wurden.

Ergänzung: Bestehender Widerspruch resp. Gesetzeslücke:

Art. 28 und 31 HFV weisen auf Zufallsbefunde hin und das Recht, über diese informiert zu werden. Im Fall einer Anonymisierung von Daten oder Proben muss darüber informiert werden, dass dieses Recht nicht mehr garantiert werden kann (Art. 30 HFV). Warum sollte dieses Recht bei verschlüsselten Proben/Daten nicht auch garantiert werden? (s.o., vgl. Art. 29 und 32 HFV). Vorschlag für die Überarbeitung: Vervollständigung der Art. 29 und 32 bzgl. Information über Zufallsbefunde – beide Artikel sollten in Einklang mit den Art. 27, 28, 30 und 31 gebracht werden.

11. Zuständigkeit und Unbedenklichkeit

Die Zuständigkeit der EKs ist gesetzlich geregelt und eine Abklärung der Zuständigkeit von Forschenden wird häufig gewünscht. Auf einen grossen Graubereich der Forschung wurde bereits hingewiesen (Anonymisierungsproblematik). Eine Unbedenklichkeitserklärung wird nicht mehr wie früher von den EKs ausgestellt. Klugerweise werden im HFG die Begriffe *Unbedenklichkeit* oder *Unbedenklichkeitserklärung* nicht verwendet. Daran sollte so festgehalten werden. Gleichwohl ist die Beratung der Forschenden im HFG verankert und ein wichtiges Tätigkeitsfeld der EKs. Dies sollte beibehalten werden.

12. Registrierungspflicht

Bei einer Revision HFG sollte sich die Registrierungspflicht an internationalen Standards orientieren. Die Clinical Trial Regulation der EU beschränkt sich auf die Registrierungspflicht von *medicinal products for human use*. Je nach Studientyp gibt es zum Teil lange Fristen für die Offenlegung. Die Registrierungspflicht in der Schweiz sollte nicht obligatorisch für die *übrigen klinischen Versuche* gelten. Gründe dafür sind, dass in der Schweiz kategorisierte klinische Versuche international nicht zwingend registriert werden müssen. Hinzu kommt die Berücksichtigung von Anliegen der Grundlagenforschung, insbesondere den Patentschutz betreffend oder die Respektierung einer generellen *confidentiality* (z.B. Neurowissenschaftler der Grundlagenforschung). Registrierungspflicht für klinische Versuche sollte dort bestehen (bleiben), wo ein gesellschaftliches Interesse besteht und die Möglichkeit der Identifizierung redundanter Studien erforderlich ist. Bei Prüfung innovativer Ansätze ist dies nicht gegeben.

13. Haftungsrecht

Zum Haftungsrecht besteht bereits ein ausführlicher Bericht zur Verfügung (Y Bollag, S Schütz, I Herzog-Zwitter, Evaluation der Haftungsregelung im Humanforschungsgesetz, Jusletter 29. August 2016). Anzumerken aus Sicht der EKs bleibt, dass Art. 10 KlinV zwar die Schäden durch IMP/MD abdeckt, Schäden durch Standardinterventionen zu Studienzwecken (z.B. bei invasiven Verfahren) bislang weitgehend unberücksichtigt sind. Die Arbeitsgruppe hat sich jedoch nicht eingehender mit dieser gesamten juristischen Problematik beschäftigt.

14. Koordination und Harmonisierung der kantonalen Ethikkommissionen

In HFG Art. 55 ist festgelegt, dass das BAG die Koordination zwischen den EKs sowie mit weiteren Prüfbehörden sicherstellt. Es kann diese Aufgabe Dritten übertragen. In der OV-HFG sind in Art.10 die Aufgaben der Koordinationsstelle des BAG (kofam) präzisiert. De facto stellt man fest, dass ein Grossteil der dort definierten Aufgaben swissethics bereitstellt, sei es beim Austausch der Prüfbehörden oder beim Austausch mit Vertretungen und Institutionen der Forschung. Die Durchführung der Aus- und Weiterbildungen für die Mitglieder ist eine weitere Hauptdomäne der EKs. Die weitere Aufgabe der kofam, nämlich die Öffentlichkeit zu informieren, ist nur durch die Bereitstellung aller Daten der EKs aus BASEC möglich. Selbst der Transfer ins SNCTP läuft über BASEC, wofür die EKs/swissethics verantwortlich sind. swissethics selbst veröffentlicht auf der eigenen Homepage eine Liste aller von kantonalen EKs bewilligten Studiengesuche (RoPS: registry of ongoing projects). Dabei werden – anders als im SNCTP – auch Projekte der nicht-klinischen Versuche und Projekte der Weiterverwendung aufgeführt. Für viele Forschende, die Industrie und andere Stakeholder ist swissethics – und nicht die kofam – de facto der primäre Ansprechpartner.

Zusammenfassend muss man feststellen, dass die Aufgabenteilung kofam-swissethics bei der Revision des Gesetzes neu überdacht werden muss. Aktuell gibt es Doppelspurigkeiten und redundante Tätigkeiten. Aus Sicht der EKs wäre eine Beteiligung und Mandatierung von swissethics – wie es im HFG Art. 55 vorgesehen ist, nämlich die Übertragung von Aufgaben an Dritte – sinnvoll und sollte genutzt werden. Dann könnte neu, zielführender und stringenter gearbeitet werden. swissethics sollte ebenfalls national für die geleistete Arbeit entschädigt werden. Das Argument, dass dazu bislang die Rechtsgrundlage fehle, sollte bei der Revision berücksichtigt werden.

15. Koordination Swissmedic und Ethikkommissionen

Zum Schutz und zur Sicherheit der Studienteilnehmenden ist eine beständig etablierte Ebene des Austauschs zwischen den EKs und Swissmedic erforderlich (Art. 43 KlinV). Es sollte eine direkte systematische Kommunikation und Koordination möglich sein, idealerweise über eine gemeinsame Kommunikationsplattform. Dies betrifft Meldepflichten, systematische Informationen zu Gesuchen u.a.; meist sind beide Prüfbehörden substantiell involviert.

Erste Schritte in diese Richtung sind bei den Medizinprodukten in Vorbereitung, begründet durch die europäischen Anforderungen und EUDAMED. Eine weitere, gesetzlich verankerte Harmonisierung in diese Richtung für alle klinischen Versuche mit Swissmedic-Beteiligung ist aus Sicht der EKs zukünftig notwendig. Auf der anderen Seite müssen die Kompetenzbereiche klar getrennt bleiben. Bei Inspektionen fällt immer wieder auf, dass Swissmedic, z.B. bei GCP-Inspektionen, weit in den eigentlichen Kompetenzbereich der EKs eindringt. Auch die Trennung der Kompetenzen bei Verwaltungsmassnahmen muss zukünftig eindeutiger sein.

16. Abschliessende Bemerkung

Zusammenfassend soll dieser Bericht als Diskussionsgrundlage verstanden werden und Impulse zur Gesetzes- und/oder Verordnungsrevision geben. Er erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. swissethics bedankt sich für den konstruktiven Dialog in der Arbeitsgruppe sowie die gute und verlässliche Zusammenarbeit mit den EKs und allen Involvierten.

17. Literatur

Bundesgesetz über die Forschung am Menschen vom 30. September 2011
(Stand am 1. Januar 2014)

Verordnung über klinische Versuche in der Humanforschung vom 20. September 2013
(Stand am 1. Mai 2017)

Verordnung über die Humanforschung mit Ausnahme der klinischen Versuche vom
20. September 2013 (Stand am 1. Januar 2014)

Organisationsverordnung zum Humanforschungsgesetz vom 20. September 2013
(Stand am 1. Januar 2014)

Rütsche B, Handkommentar zum Humanforschungsgesetz, Stämpflis Verlag, 2015

Bern, 13. Juli 2018