



Bern, 8. Dezember 2017

Verlässliche Entscheidungsgrundlagen für die Arzneimitteltherapie

Bericht des Bundesrates in Erfüllung des
Postulates 14.4007 der Kommission für soziale
Sicherheit und Gesundheit NR vom 14.11.2014

Inhaltsverzeichnis

0	Zusammenfassung	4
1	Ausgangslage	7
1.1	Postulat «Verlässliche Entscheidungsgrundlagen für die Arzneimitteltherapie»	7
1.2	Inhalt und Aufbau des Berichtes	8
2	Inhaltliche Würdigung des Postulats	9
2.1	Evidenz.....	10
2.2	Transparenz und Qualität.....	10
2.3	Arzneimittelsicherheit (Pharmakovigilanz)	11
2.4	Finanzierung.....	12
3	Wesentliche Entscheidungsgrundlagen der Arzneimitteltherapie	12
3.1	Evidenzbasierte Medizin	12
3.2	Voraussetzungen einer optimalen Arzneimitteltherapie	13
4	Klinische Studien mit Arzneimitteln	13
4.1	Phasen einer Arzneimittelstudie	13
4.2	Richtlinien und Rahmengesetze der Humanforschung	15
4.2.1	Internationale Ebene	15
4.2.2	Nationale Ebene	16
4.3	Bewilligungs- und Meldeverfahren für klinische Versuche mit Arzneimitteln in der Schweiz	17
4.3.1	Bewilligung klinischer Versuche durch Swissmedic	17
4.4	Registrierungspflicht für klinische Versuche in der Schweiz	18
4.4.1	Internationale Ebene	18
4.4.2	Nationale Ebene	18
4.5	Anforderungen an (neue) Arzneimittel	19
4.5.1	Marktzulassung	19
4.5.2	Vergütung.....	20
4.5.3	Marktüberwachung (Pharmakovigilanz)	20
5	Unterschiedliche Ziele für klinische Studien	22
5.1	Methodische Ansätze und Studientypen	22
5.1.1	Randomisierte, kontrollierte, klinische (Doppelblind-)Studien	22
5.1.2	Vergleichsstudien.....	23
5.1.3	Therapieoptimierungsstudien.....	23
5.1.4	Effectiveness-Studien	23
5.1.5	Metastudien für einen systematischen Überblick	23
5.2	Akademisch-initiierte Studien	24
6	Akteure, Instrumente, Finanzierung	25
6.1	Akteure	25
6.2	Förderinstrumente und Finanzierung	27
6.2.1	Förderinstrumente.....	27
6.2.2	Finanzierungsquellen	28
6.3	Klinische Forschung: Fördersysteme im Vergleich	30
7	Massnahmen zur Förderung der klinischen Forschung	33
7.1	Förderebene national	33
7.1.1	Institutionelle Förderung SBFI: Forschungsinfrastrukturen	33

7.1.2	Projekt- und Programmförderung: Schweizerischer Nationalfonds (SNF)	37
7.1.3	Förderung der Karrierewege in der klinischen Forschung.....	40
7.1.4	Stiftungen, Fonds und Produkteentwicklungspartnerschaften	40
7.1.5	Krankenversicherungen	42
7.2	Europäische Förderebene.....	42
7.2.1	Initiativen: von den FRPs ko-finanzierte Initiativen	43
7.2.2	ERA-NET	43
7.2.3	Europäische Forschungsinfrastrukturen	44
8	Wie die Schweiz weltweiten Herausforderungen begegnet.....	45
8.1	Trends und Diskussionen auf internationaler Ebene	45
8.2	Qualität.....	46
8.3	Transparenz.....	47
8.3.1	Open Access to Publication, Open Research Data und Repositorien	48
8.3.2	Transparenz hinsichtlich Arzneimittelstudien.....	50
8.4	Informierte Expertensysteme, informierte Patienten	51
8.5	Anschluss an internationale Forschungsnetzwerke und Förderprogramme.....	52
8.6	Optimale Rahmenbedingungen im internationalen Standortwettbewerb.....	53
8.7	Motivierte und qualifizierte Forschende	55
8.8	Forschungsinfrastrukturen und Weiterentwicklung von Forschungskompetenzen	56
8.9	Die Bedeutung der Finanzierung im Gesamtkontext	57
9	Fazit	57
9.1	Finanzierung von Studien mit Medikamenten, deren Patentschutz abgelaufen ist.....	58
9.2	Finanzierung von klinisch relevanten Fragestellungen.....	58
9.3	Massnahmen zur weiteren Verbesserung der Rahmenbedingungen für eine erfolgreiche und für Patientinnen und Patienten nützliche klinische Forschung	59
9.4	Schlussfolgerung.....	60
	Abkürzungsverzeichnis	62
	Literaturverzeichnis	64

0 Zusammenfassung

Mit dem Postulat 14.4007 «Verlässliche Entscheidungsgrundlagen für die Arzneimitteltherapie» der Kommission für soziale Sicherheit und Gesundheit (SGK-NR) vom 14. November 2014 wurde der Bundesrat beauftragt, Lösungswege aufzuzeigen, wie die Studienlage für wichtige Medikamente, für die der Patentschutz abgelaufen ist, verbessert werden kann. Zudem soll dargelegt werden, wie klinisch relevante Studien finanziert werden können und ob bzw. wie Möglichkeiten einer Mitfinanzierung durch die Pharmaindustrie geschaffen werden können. Des Weiteren sollen Lösungswege aufgezeigt werden, wie bestehende Lücken in der klinischen Forschung geschlossen werden und namentlich die Lesbarkeit und Zugänglichkeit von Forschungsdaten sowie die Erfassung von Nebenwirkungen neuer Medikamente verbessert werden können.

Der vorliegende Bericht behandelt diese Anliegen vor dem Hintergrund der regulatorischen Rahmenbedingungen, der Studiensituation sowie der Förderinstrumente und Massnahmen des Bundes.

Regulatorische Rahmenbedingungen

Die Anforderungen an die Entwicklung und den Einsatz von Arzneimitteln sind in der Schweiz gesetzlich geregelt. Das Humanforschungsgesetz (HFG), in Kraft mit den entsprechenden Verordnungen seit dem 1. Januar 2014, hat dabei die Aufgabe, Würde, Persönlichkeit und Gesundheit des Menschen in der Forschung zu schützen. Gleichzeitig soll es auch günstige Rahmenbedingungen für die Forschung am Menschen schaffen und dazu beitragen, die Qualität der Forschung am Menschen sicherzustellen sowie die Transparenz der Forschung am Menschen zu gewährleisten. Mit dem nach Risiken abgestuften Bewilligungsverfahren (drei Risikokategorien) kommen bei bestimmten Arten klinischer Versuche mit Arzneimitteln auch erleichterte regulatorische Anforderungen zum Tragen. Das zweite für die Entwicklung und den Einsatz von Arzneimitteln bedeutende Gesetz ist das Heilmittelgesetz (HMG), welches die Zulassung von qualitativ hochstehenden, sicheren und wirksamen Heilmitteln zum Schutz der Gesundheit von Mensch sicherstellen soll. Beim Vollzug dieser gesetzlichen Anforderungen kommt sowohl dem Schweizerischen Heilmittelinstitut Swissmedic als auch den Ethikkommissionen für die Forschung am Menschen eine Schlüsselrolle zu. Neben der Bewilligungspflicht für die Durchführung klinischer Studien und einer Registrierungspflicht besteht auch eine Bewilligungspflicht für die Zulassung neuer Medikamente oder allfälliger Indikationserweiterungen. Diese Verfahren, die in einem gewissen Spannungsfeld stehen zwischen einem relativ hohen Regulierungsgrad (zwecks Schutz der Patientinnen und Patienten in Forschungsprojekten und während der Behandlung) und den Interessen der klinischen Forschung bzw. der Pharmaindustrie, sind fortlaufend weiterentwickelt und angepasst worden.

Auch bei bereits zugelassenen Medikamenten gibt es für die Anbieter die Verpflichtung, unerwünschte Nebenwirkungen und potenzielle Sicherheitslücken im Rahmen der sog. Pharmakovigilanz regelmässig zu überprüfen und Swissmedic zu melden. Die Schweiz verfügt hier über einen hohen Standard europäisch und weltweit. Im Rahmen der ordentlichen Revision des Heilmittelgesetzes hat der Bund Massnahmen zur weiteren Verbesserung der Pharmakovigilanz vorgesehen, darunter die Einführung der Kennzeichnungspflicht von Medikamenten mit neuen Wirkstoffen zur Verbesserung des Reportings von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und die Schaffung einer gesetzlichen Grundlage für die Einreichung des Pharmakovigilanz-Plans zur systematischen Erfassung, Abklärung und Prävention von Risiken. Der entsprechende Entwurf des Verordnungsrechtes wurde im Juni 2017 in die Vernehmlassung geschickt.

Studiensituation

Klinische Studien werden im Rahmen der klinischen Forschung durchgeführt und sind ein wichtiges Instrument für den Erkenntnisgewinn in der medizinischen Forschung. Ihre Ergebnisse bilden die Grundlage für eine evidenzbasierte Medizin, d.h. eine Medizin, die sich auf verlässliche Entscheidungsgrundlagen stützt. In klinischen Studien werden unter anderem Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit neuer und bereits zugelassener Medikamente überprüft. Grundsätzlich kann zwischen kommerziellen klinischen Studien (mit Ziel der Zulassung eines neuen Medikaments oder einer Indikationserweiterung) und nicht-kommerziellen klinischen Studien, sog. *Investigator Initiated Clinical Trials* (IICTs, die z.B. die Wirksamkeit unterschiedlicher Arzneimittel vergleichen) unterschieden werden. In der Schweiz beträgt der Anteil nicht-kommerzieller klinischer Arzneimittelstudien am Total klinischer Arzneimittelstudien ca. 25 bis 30 Prozent und liegt damit in der Grössenordnung vergleichbar mit der Situation anderer Industrieländer.

Die Schaffung verlässlicher Entscheidungsgrundlagen für die medizinische Versorgung ist von zentraler Bedeutung. Die im Postulat vorgenommene Einschränkung auf akademisch-initiierte Studien zu Arzneimitteln mit abgelaufenem Patentschutz ist jedoch auch aus Sicht der schweizerischen Expertinnen und Experten im Bereich der klinischen Forschung (SCTO und SAKK, siehe unten) nicht zielführend. Für die Stärkung der nicht-kommerziellen Forschung gilt es vielmehr, die Rahmenbedingungen so auszugestalten, dass eine qualitativ hochstehende und für Patientinnen und Patienten nützliche klinische Forschung durchgeführt wird, und zwar für alle Bereiche der medizinischen Versorgung (für neue wie auch - unabhängig von der Patentlaufzeit - für bereits länger auf dem Markt erhältliche Arzneimitteltherapien, für patentabgelaufene, aber auch diagnostische und chirurgische Studien, für Studien zu Rehabilitationsmassnahmen sowie für Studien mit (neuen) Medizinprodukten).

Was den Nutzen der klinischen Forschung angeht, ist laut der internationalen Diskussion das Optimierungspotential beim Einsatz von Forschungsgeldern noch sehr gross: Viele der durchgeführten Arzneimittelstudien verfehlen ihr oberstes Ziel, nämlich die Versorgung zu verbessern oder bestehende Therapien zu optimieren. Die Gründe hierfür sind vielfältig, jedoch häufig auf grundlegende Schwächen bei der Prozessqualität (Studiendesign, Methode, Machbarkeit, Patientenrekrutierung) und der Ergebnisqualität (Validität, Erkenntnisgewinn, Anwendbarkeit; Relevanz der Fragestellung für Patientinnen und Patienten) zurückzuführen. Auch bei der im Postulat angesprochenen Transparenz besteht Verbesserungsbedarf. Aktuelle Schätzungen zufolge bleiben bei rund der Hälfte der klinischen Studien die Ergebnisse unter Verschluss und können damit nicht als Wissensgrundlage für weitere Forschungen oder Entscheidungen genutzt werden. Dies führt zu einer Verzerrung der Datenlage und zu Doppelspurigkeiten, die sowohl aus ethischer wie auch ökonomischer Sicht problematisch sind.

In der Schweiz sind in den letzten Jahren wichtige rechtliche Grundlagen geschaffen worden, um der Forderung nach mehr Transparenz in der klinischen Forschung umfassend nachzukommen: Gemäss HFG müssen in der Schweiz Arzneimittelstudien (sowie alle anderen klinischen Versuche) vor Beginn der Forschung in einem öffentlichen Register registriert werden. Damit soll u.a. vermieden werden, dass ähnliche oder vergleichbare Studien mehrfach durchgeführt werden. In Zukunft soll auf Grundlage des revidierten HMG die pharmazeutische Industrie in der Schweiz – gestützt auf die europäischen Entwicklungen – verpflichtet werden, die Ergebnisse der klinischen Studien, die im Hinblick auf die Entwicklung eines Humanarzneimittels durchgeführt werden, zugänglich zu machen.

Im Rahmen des Forschungs- und Innovationsförderungsgesetzes (FIFG) sind sowohl die Anforderungen an die wissenschaftliche Integrität und der guten wissenschaftlichen Praxis sowie an die Verwertung der Forschungsergebnisse und die Zugänglichkeit der Forschungsergebnisse definiert. Im Rahmen der Forschungsförderungspolitik des Bundes setzt sich der Schweizerische Nationalfonds (SNF) für einen konsequenten Zugang zu den Forschungsergebnissen (*Open Access to Publications*) und zu den Forschungsdaten (*Open Science Data*) ein. Weitere wichtige Impulse betreffend Lesbarkeit und Verwendbarkeit von Daten werden aus der Initiative des Bundes zur Personalisierten Medizin erwartet: hier soll eine umfassende Dateninfrastruktur mit standardisierten Daten aus dem klinischen

Bereich aufgebaut werden, um die vielfältigen klinischen Daten interoperabel für die Forschung verfügbar zu machen.

Förderinstrumente und Massnahmen des Bundes

Die Forschungsförderung des Bundes basiert auf den Grundsätzen Subsidiarität (mit Beteiligung von Hochschulen, Kantonen oder Privaten) und Wettbewerb sowie auf dem *Bottom-up*-Verfahren, bei welchem die Forschenden ihre Forschungsthemen selbstständig bestimmen. Die Kernaufgabe des Bundes besteht darin, gute Rahmenbedingungen für die klinische Forschung zu schaffen.

Die im Fokus des Postulats stehenden nicht-kommerziellen Studien bzw. IICTs werden in der Schweiz in der Regel innerhalb der Hochschulen initiiert und durch verschiedene Quellen finanziert, so z.B. durch den SNF, universitätseigene Forschungsfonds (an denen auch private Firmen beteiligt sein können) sowie in- und ausländische private Stiftungen. Nicht zu vergessen ist dabei, dass die Pharmaindustrie in der Schweiz bereits heute ca. 70 % aller Forschungs- und Entwicklungsaufwendungen für Arzneimittelstudien trägt und damit einen wichtigen Beitrag für den hiesigen Forschungs- und Wirtschaftsstandort leistet. Die im Postulat vorgeschlagene Lösung eines umsatzabhängigen Pflichtbeitrags durch die Pharmaindustrie erachtet der Bundesrat als nicht zielführend, da sie ein schlechtes Zeichen an den Forschungs- und Wirtschaftsstandort Schweiz darstellen und auch die Bemühungen des Bundes zur Stärkung der biomedizinischen Forschung und Technologie schwächen würde. Ohne das heute gut funktionierende Zusammenspiel von öffentlicher und privater Forschungsfinanzierung und ohne eine weitere, konsequente Förderung dieses Ansatzes, könnten viele nicht-kommerziellen Studien heute und auch in Zukunft nicht durchgeführt werden.

Der Bund fördert indirekt über den SNF Projekte im Bereich der klinischen Forschung. Ergänzend zur regulären Projektförderung führt der SNF seit 2015 jährliche Ausschreibungen zur Förderung von IICTs durch, die er – auch aufgrund des grossen Interesses von Seiten der akademischen Forschung – vorerst bis zum Jahr 2020 verlängern wird. Damit unterstützt der Bund die pharmaunabhängige klinische Forschung im Nachgang zum Postulat mit zusätzlichen 10 Millionen Franken öffentlicher Fördergelder pro Jahr.

Für eine erfolgreiche klinische Forschung zentral ist auch die spezifische Förderung der Nachwuchskräfte, d.h. die Schaffung nachhaltiger Strukturen und Perspektiven für Karrierewege. Im Rahmen seiner Karriereinstrumente fördert der SNF junge Forschende mit Förderprofessuren, Forschungsstipendien und spezifischen Anreizen (z.B. geschützte Zeiten für klinische Forschung). Weitere Massnahmen zur Nachwuchsförderung werden gezielt im Rahmen des Masterplans des Bundes zur Stärkung der Biomedizinischen Forschung und Technologie umgesetzt (z.B. durch die Roadmap 2016-2021 zur Nachwuchsförderung in der klinischen Forschung).

Um die klinische Forschung gezielt zu fördern und Lücken zu schliessen, unterstützt der Bund zudem Forschungsinfrastrukturen ausserhalb des Hochschulbereichs (wie die *Swiss Clinical Trial Organisation*, SCTO, und die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung, SAKK). Diese Institutionen stellen einerseits Dienstleistungen und Grundlagen für eine qualitativ hochstehende klinische Forschung bereit, andererseits betreiben sie auch selbst Arzneimittelforschung.

Fazit

Die für die klinische Forschung relevanten rechtlichen Grundlagen sind in Zusammenarbeit mit den Stakeholdern und unter Berücksichtigung der internationalen Entwicklungen ausgearbeitet und weiterentwickelt worden. Damit konnten die Voraussetzungen und Rahmenbedingungen für klinische Studien in der Schweiz kontinuierlich verbessert werden. Die für 2019 erwartete Evaluation des HFG wird allfälligen weiteren Handlungsbedarf identifizieren.

Aufgrund der Erfahrungen und aktuellen Entwicklungen in der Schweiz sowie in anderen Ländern und aufgrund der internationalen Diskussion zur Stärkung der klinischen Forschung erachtet der Bundesrat die im Postulat vorgeschlagene Lösung eines umsatzabhängigen Pflichtbeitrags der Pharmaindustrie als nicht zielführend. Ein solches Vorgehen wäre im Übrigen auch nicht mit den Grundpfeilern des

Schweizer Fördersystems vereinbar. Die nationalen wie internationalen Expertisen bestätigen jedoch den Befund, dass die Studiensituation nachhaltig verbessert werden kann, wenn in den klinischen Studien vermehrt klinisch relevante Fragestellungen untersucht und dabei methodologisch höchste Ansprüche eingehalten werden.

Der SNF hat in Berücksichtigung der etablierten Fördergrundsätze seine Förderinstrumente entsprechend weiterentwickelt. Auch im IICT-Programm des SNF werden nur jene Projekte gefördert, die den höchsten Qualitätsstandards genügen. Die Erfahrung aus den ersten beiden Finanzierungsrunden hat gezeigt, dass die in diesem Programm zur Verfügung stehenden Mittel zurzeit ausreichend sind. Die Evaluation des Förderprogramms (2021) wird zeigen, ob es weitere Anreize oder spezifische Förderinstrumente für die akademische klinische Forschung braucht. Vor diesem Hintergrund ist das Hauptziel nicht, die Zahl der klinischen Studien an sich zu vergrössern, sondern ihre Qualität zu verbessern. Der Bund trägt dazu im Rahmen seiner Zuständigkeit mit zahlreichen gut aufeinander abgestimmten Massnahmen bei.

1 Ausgangslage

1.1 Postulat «Verlässliche Entscheidungsgrundlagen für die Arzneimitteltherapie»

Am 9. März 2015 hat der Nationalrat das Postulat 14.4007 «Verlässliche Entscheidungsgrundlagen für die Arzneimitteltherapie» auf Vorlage der Kommission für soziale Sicherheit und Gesundheit (SGK-NR) angenommen. Es lautet wie folgt:

Eingereichter Text

Der Bundesrat wird beauftragt, in einem Bericht Lösungswege aufzuzeigen:

1. Wie die Studienlage für wichtige Medikamente, für die der Patentschutz abgelaufen ist, verbessert werden kann.
2. Wie klinische Studien finanziert werden können, die für klinisch relevante Fragestellungen die wissenschaftlichen Entscheidungsgrundlagen verbessern oder überhaupt ermöglichen.
3. Ob und wie Möglichkeiten einer Mitfinanzierung durch die Pharmaindustrie geschaffen werden können, z. B. mithilfe eines umsatzabhängigen Pflichtbeitrages, wobei das so bereitgestellte Forschungsgeld der universitären klinischen Forschung Pharmaindustrie-unabhängig zur Verfügung gestellt wird.
4. Wie weitere bedeutende Lücken in der klinischen Forschung geschlossen werden könnten. Dazu gehören Lesbarkeit und Zugänglichkeit von Forschungsdaten, für Studien benutzte revisionsbedürftige Beurteilungsskalen, die Verbesserung der Erfassung von Nebenwirkungen neuer Medikamente oder fehlende Vergleichsstudien zwischen patentgeschützten und generisch erhältlichen Arzneimitteln.

Begründung

Eine bedeutende Lücke in der medizinischen Forschung besteht darin, dass Medikamente, für die das Patent abgelaufen ist, nicht mehr erforscht werden. Das führt zu schwerwiegenden Mängeln, was den patientenzentrierten und kosteneffizienten Nutzen von Medikamenten betrifft. Aus betriebswirtschaftlicher Sicht ist es für die Pharmaindustrie interessant, für neue Medikamente unter Patentschutz den Nutzen zu erforschen. Gelegentlich werden bewährte und kostengünstige

Medikamente in Vergleichsstudien mit neuen patentgeschützten Medikamenten einbezogen, meist aber mit dem Studienziel, den Vorteil der neuen Substanz zu belegen, was je nach Studienanlage auch zu erwarten ist. Viel häufiger aber verschwinden ältere Medikamente aus klinischen Studien, sodass deren Datenlage trotz jahrelanger klinischer Anwendung ungenügend bleibt. Mehrfach wird von Pharmaindustrie-unabhängigen Fachkreisen und anerkannten medizinischen Zeitschriften auf diesen Missstand hingewiesen. Die Pharmaindustrie-unabhängige Fachzeitschrift "pharma-kritik" zeigte Ende 2012 eindrücklich auf, wie schwer sich fehlende Entscheidungsgrundlagen auf häufige Therapieentscheidungen in der täglichen medizinischen Praxis auswirken ("pharma-kritik" 10/2012, Jahrgang 34).

Der Bundesrat hatte bei seiner ersten Antwort am 20. November 2013 auf das Postulat 13.3884 von Yvonne Gilli empfohlen, dieses aufgrund bereits umgesetzter oder damals geplanter Massnahmen abzulehnen. Er verwies insbesondere auf die Inkraftsetzung des Humanforschungsgesetzes am 1. Januar 2014¹ sowie auf die im Rahmen der Forschungsförderungspolitik des Bundes unternommenen Anstrengungen zur Stärkung der klinischen Forschung in der Schweiz (Zur Stellungnahme des Bundesrates www.parlament.ch > Geschäfte suchen > Ratsbetrieb > Geschäftsdatenbank > Geschäftsnummer eingeben (14.4007). Das Postulat 13.3884 wurde am 14. November 2014 zurückgezogen und von der Kommission für soziale Sicherheit und Gesundheit (SGK-N) gleichlautend eingereicht. Der Bundesrat hat mit Bezug auf weitere ergriffene Massnahmen zur Förderung der klinischen Forschung das Postulat erneut abgelehnt (11. Februar 2015). Der Nationalrat hat das Postulat am 9. März 2015 schliesslich mit 91 zu 77 Stimmen angenommen.

1.2 Inhalt und Aufbau des Berichtes

Das Postulat verlangt vom Bundesrat einen Bericht, der Lösungswege aufzeigt, wie die Studienlage für wichtige Medikamente, für die der Patentschutz abgelaufen ist, verbessert werden kann, wie klinisch relevante Studien finanziert werden können, ob und wie Möglichkeiten einer Mitfinanzierung durch die Pharmaindustrie geschaffen werden können, als auch, wie bestehende Lücken in der klinischen Forschung geschlossen werden und namentlich die Lesbarkeit und Zugänglichkeit von Forschungsdaten sowie die Erfassung von Nebenwirkungen neuer Medikamente verbessert werden können.

Der vorliegende Bericht präsentiert die allgemeinen Rahmenbedingungen für die klinische Forschung und die geplanten, laufenden und bereits realisierten Massnahmen des Bundes in diesem Bereich. Zudem analysiert er die aktuelle Situation und drängendsten Herausforderungen für die klinische Forschung auf nationaler wie auch internationaler Ebene.

In Kapitel 2 wird eine kritische Würdigung der im Postulat formulierten Anliegen vorgenommen. Aufgrund der im Postulat skizzierten Schwerpunkte konzentriert sich der vorliegende Bericht vornehmlich auf Arzneimittelstudien. Anzumerken ist, dass aufgrund der vorhandenen Datenlage nicht immer eine klare Unterscheidung zwischen klinischen Studien, Arzneimittelstudien und Studien der experimentellen Medizin bzw. der darin auch enthaltenen Arzneimittelstudien möglich ist.

In Kapitel 3 wird der Zusammenhang zwischen den (im Fokus des Postulats stehenden) verlässlichen Entscheidungsgrundlagen, der evidenzbasierten Medizin und der klinischen Forschung (mit Arzneimittel) hergestellt.

Kapitel 4 beleuchtet die gesetzlichen Rahmenbedingungen wie auch die mit der Zulassung verbundenen Verfahren (Bewilligung und Registrierung) und ihre Weiterentwicklung.

¹ SR 810.30 Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (Humanforschungsgesetz, HFG) vom 30. September 2011 (Stand am 1. Januar 2014)

Mit Kapitel 5 werden die Zielsetzungen der unterschiedlichen Studientypen und die damit verbundenen Interessen beleuchtet. Zu unterscheiden sind generell kommerzielle Studien i.d.R. von der Pharmaindustrie durchgeführt bzw. in Auftrag gegeben und nicht-kommerzielle Studien, die wissenschaftsgetriebenen bzw. akademisch-initiierte klinischen Studien, sog. *Investigator Initiated Clinical Trials* (IICTs). Die Förderung solcher nicht-kommerzieller Studien steht als Kernanliegen des Postulats im Zentrum des Berichts.

In Kapitel 6 geht der Bericht auf die unterschiedlichen Akteure und die Finanzierung in der klinischen Forschung ein. Dabei wird aufgezeigt, wie die Zusammenarbeit zwischen der öffentlichen und privaten Forschungsfinanzierung funktioniert und ausschlaggebend ist für die Finanzierung vieler akademisch initiiertes Studien.

Kapitel 7 erläutert die verschiedenen, bestehenden Förderinstrumente für die klinische Forschung in der Schweiz wie auch ihre permanente Weiterentwicklung vor dem Hintergrund der internationalen Rahmenbedingungen.

In Kapitel 8 werden abschliessend die zentralen Herausforderungen im Bereich der klinischen Forschung vorgestellt und wie die Schweiz diesen begegnet.

In Kapitel 9 geht der Bericht abschliessend auf die Anliegen des Postulats ein und beantwortet die Frage, welche zusätzlichen Massnahmen allenfalls nötig wären, um die Situation der klinischen Forschung weiter zu stärken.

2 Inhaltliche Würdigung des Postulats

Mit dem Postulat werden wesentliche Aspekte aufgegriffen, die in der Fachliteratur bereits seit mehreren Jahren debattiert werden und deren Entwicklungen der Bundesrat aufmerksam verfolgt. Mit Fokus auf Studien mit Arzneimitteln mit abgelaufenem Patentschutz lassen sich die formulierten Anliegen folgenden vier übergeordneten Themenbereichen der klinischen Forschung zuordnen:

1. Evidenz
2. Transparenz und Qualität
3. Arzneimittelsicherheit
4. Finanzierung

All diese Themenbereiche sind wichtige Elemente, wenn es um die Frage nach geeigneten Rahmenbedingungen für die klinische Forschung geht. Nach Meinung der für die Erarbeitung des Berichtes befragten Stakeholder² ist der Fokus des Postulats insgesamt allerdings zu eng gefasst. Die Stärkung der akademisch-initiierten, pharmaunabhängigen klinischen Forschung ist ein unbestrittenes Anliegen. Die Fokussierung auf Studien mit patentabgelaufenen Arzneimitteln greift indes zu kurz: Vielmehr braucht es verlässliche Entscheidungsgrundlagen für alle Bereiche der medizinischen Versorgung, dazu gehören neue und bereits länger auf dem Markt erhältliche Arzneimitteltherapien ebenso wie patentabgelaufene, aber auch diagnostische und chirurgische Studien, Studien zu Rehabilitationsmassnahmen, Studien mit Medizinprodukten etc. Bei einem Grossteil der angesprochenen Themen geht es nicht um spezifisch schweizerische Herausforderungen, sondern um grundlegende Herausforderungen für die klinische Forschung, mit denen auch andere Länder konfrontiert sind. Aus diesem Grund werden im Bericht immer wieder die internationalen Bezüge hergestellt.

² SCTO und SAKK betonen in ihrer Stellungnahme zu Händen SBFI und BAG (vom 9.12.2015), dass gerade die Beschränkung auf Arzneimittel und untergeordnet auf solche mit abgelaufenem Patentschutz eine nicht zielführende Einschränkung darstellt.

2.1 Evidenz

Das Postulat begründet, dass a) mehr akademisch-initiierte, pharmaunabhängige (Vergleichs-)Studien im Bereich Arzneimitteltherapie durchgeführt werden sollten und b) solche Studien vor allem bei wichtigen Arzneimitteln mit abgelaufenem Patentschutz durchgeführt werden sollen. Damit sollen weiterhin verlässliche Entscheidungsgrundlagen für die Arzneimitteltherapie zur Verfügung stehen und unter Einbezug der aktuellsten Erkenntnisse sicher angewendet werden.

Die Schaffung verlässlicher Entscheidungsgrundlagen für die Arzneimitteltherapie ist für den Bundesrat von zentraler Bedeutung. Klinische Studien und ihre systematische Aufarbeitung sind die Voraussetzung dafür, dass Entscheidungen evidenzbasiert (wissenschaftlich belegt, auf der Grundlage nachgewiesener Wirksamkeit) getroffen werden können. Bei den der evidenzbasierten Medizin zugrundeliegenden Studien handelt es sich unter anderem um akademisch-initiierte Studien, auch *investigator initiated clinical trials* (IICTs) oder industrieunabhängige klinische Studien genannt.

Solche IICTs werden in der Schweiz primär durch die öffentliche Hand und basierend auf den Grundsätzen der öffentlichen Forschungsförderpolitik unterstützt. Die Forschenden bestimmen ihre Forschungsthemen weitgehend selbst (*bottom-up* Prinzip). Da die beantragten Fördervolumen die zur Verfügung stehenden Mittel übersteigen, wird aufgrund der Beurteilung der wissenschaftlichen Qualität priorisiert und selektioniert. Damit kommt das Wettbewerbsprinzip zum Tragen.

Wenn also patentabgelaufene Arzneimittel weltweit zu wenig beforscht würden, wie im Postulat geschrieben wird, kann dies verschiedene Gründe haben: etwa, dass

- zu wenige Forschungsgesuche mit einem solchen Fokus eingereicht werden, z.B. da der erwartete zusätzliche Erkenntnisgewinn von klinischen Studien bei patentabgelaufenen Arzneimitteln im Vergleich mit anderen Arzneimittelkategorien für die therapeutische Praxis von den klinisch Forschenden als zu gering erachtet wird,
- die Qualität der eingereichten Gesuche ungenügend ist, oder
- derartigen Gesuchen bei der Evaluation durch Expertengremien nicht die erforderliche Priorität beigemessen wird.

2.2 Transparenz und Qualität

Das im Postulat angesprochene Anliegen, die Lesbarkeit und Zugänglichkeit von Forschungsdaten zu verbessern, zielt auf mehr Transparenz und Qualität in der klinischen Forschung ab. Damit verbunden sind die derzeit intensiv diskutierten Themen des *Open Access to Publication*³ und der *Open Data*: Die Forderung geht vermehrt dahin, dass für die mit öffentlichen Geldern finanzierte Forschung nicht nur der Zugang zu Forschungsergebnissen, sondern auch zu den Forschungsdaten ermöglicht bzw. sichergestellt wird. Dies sind unbestrittene Anliegen, die auch der Bund im Rahmen seiner Zuständigkeit unterstützt. Im Rahmen der Förderung durch den Schweizerischen Nationalfonds (SNF) wird bereits heute verlangt, dass die mit Beiträgen des SNF erhobenen Daten auch anderen Forschenden für die Sekundärforschung zur Verfügung gestellt und in anerkannten wissenschaftlichen Datensammlungen (Repositorien) abgelegt werden⁴.

In Wissenschaftskreisen wie auch in der Gesellschaft herrscht Konsens darüber, dass die Transparenz sowohl in der medizinischen Forschung wie auch in der Marktzulassung von Heilmitteln verbessert werden muss. Das lückenlose Dokumentieren von Forschungsprojekten, welches den gesamten Forschungsprozess einschliesst, von der Planung über die Durchführung bis hin zu den Ergebnissen und das Veröffentlichen dieser Informationen bis hin zur Replizierbarkeit und Überprüfung der Erkenntnisse durch weitere Forschende, gilt als einer der zentralen Aspekte der Qualitätssicherung in

³ Für die öffentlich-finanzierte Forschung wird der öffentliche Zugang zu den Forschungsergebnissen verlangt (Art. 50 Forschungs- und Innovationsförderungsgesetz, FIGG; SR 420.1).

⁴ SNF-Beitragsreglement, Art. 47. http://www.snf.ch/SiteCollectionDocuments/allg_reglement_d.pdf

der Forschung und für die daraus resultierenden Heilmittel. Dementsprechend hat der Bund mit dem Humanforschungsgesetz 2014 eine Registrierungspflicht für klinische Versuche in der Schweiz eingeführt. Ein neuer Artikel im Heilmittelgesetz (Art. 67 revHMG) sieht zudem die Veröffentlichung von Ergebnissen klinischer Zulassungsstudien in einem bestimmten Rahmen vor.

Hinsichtlich der Qualität spielen allerdings noch weitere Faktoren eine grosse Rolle, wie z.B. eine für die klinische Praxis relevante Fragestellung, ein gutes Forschungsdesign mit angemessener Methodik und Analyse, ein effizientes Forschungsmanagement, günstige regulatorische Rahmenbedingungen sowie „unverzerrte“, vollständige und zugängliche Forschungsberichte.

Mit den im Postulat angesprochenen revisionsbedürftigen Beurteilungsskalen sind klinische Diagnosewerkzeuge gemeint, wie z.B. die wenig aussagekräftige Hamilton-Skala zur Beurteilung der Wirkung von Antidepressiva, aber auch andere neuropsychiatrische, rheumatologische und weitere Skalen (Gysling 2012). Die Revision solcher Skalen muss international koordiniert stattfinden und ist Aufgabe der entsprechenden Fachgesellschaften, nicht des Bundes, weshalb auf diesen Aspekt des Postulates im folgenden Bericht nicht weiter eingegangen wird.

2.3 Arzneimittelsicherheit (Pharmakovigilanz)

Die Sicherheit für Patientinnen und Patienten könnte massgeblich verbessert werden, wenn Nebenwirkungen neuer Medikamente in den ersten Jahren nach der Markteinführung besser erfasst würden; je besser sogenannte Signale (statistisch signifikante Probleme oder Warnzeichen) erfasst werden, desto früher könnte vor unerwünschten Nebenwirkungen gewarnt werden, so der Befund des im Postulat erwähnten Artikels der Zeitschrift *pharma-kritik* (Gysling 2012). In diesem Zusammenhang wird auf das von der EU eingeführte System verwiesen, wonach seit 2013 neue Arzneimittel⁵ zu diesem Zweck mit einem schwarzen Dreieck gekennzeichnet werden. Ziel dieser neuen Kennzeichnung ist es, Ärzte, Apotheker sowie Patientinnen und Patienten zu informieren und dazu anzuhalten, besonders bei diesen Arzneimitteln jeglichen Verdacht auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung über die jeweiligen nationalen Meldesysteme mitzuteilen, so dass neu auftretende Informationen effizient analysiert werden können und das Nebenwirkungspotenzial der betroffenen Arzneimittel rascher erkannt werden kann.

Die Schweiz kann ein gut funktionierendes Meldesystem ausweisen: Bezüglich Melderate von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (nach Marktzulassung) liegt sie europaweit auf Platz 1, weltweit auf Platz 6 (Swissmedic 2016). Dennoch hat der Bund im Rahmen der ordentlichen Revision des HMG (2. Etappe) zusätzliche Massnahmen zur weiteren Verbesserung der Pharmakovigilanz ergriffen. In Anlehnung an die Regelung in der EU sollen bestimmte Arzneimittel, darunter Arzneimittel, die einen neuen Wirkstoff erhalten, durch die Kennzeichnung mit dem schwarzen Dreieck einer zusätzlichen Überwachung unterstellt werden. Weiter wird die gesetzliche Grundlage dafür geschaffen, dass mit dem Gesuch um Zulassung von neuen Arzneimittel zusätzlich ein Pharmakovigilanz-Plan zur systematischen Erfassung, Abklärung und Prävention der Risiken einzureichen ist. Der auf der Grundlage der Leitlinie E2E des *International Council for Harmonisation* (ICH) geschaffene Pharmakovigilanz-Plan kann mögliche Lücken zwischen den Kenntnissen bei der Zulassung und denjenigen bei der Marktüberwachung schliessen und so massgeblich zur Sicherheit des Arzneimittels beitragen. Zudem werden die bestehenden Regeln über das laufende Reporting von unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Berücksichtigung der internationalen Entwicklung sowie der im Rahmen der bisherigen Vollzugspraxis gesammelten Erfahrungen ergänzt, präzisiert und neu gestaltet. Die entsprechenden Verordnungstexte befinden sich derzeit in der Vernehmlassung (Stand: September 2017). Mit der Umsetzung dieser Massnahmen werden die Forderungen im Postulat im Prinzip erfüllt.

⁵ Bzw. neue Kombinationen von Arzneimitteln, neue Applikationsformen, oder bereits zugelassene Arzneimittel, die in einer neuen Patientenpopulation zur Anwendung kommen.

2.4 Finanzierung

Der Auftrag an den Bundesrat lautet, Lösungswege aufzuzeigen, wie Studien finanziert werden können, die für klinisch relevante Fragestellungen die wissenschaftlichen Entscheidungsgrundlagen verbessern oder überhaupt ermöglichen, sowie ob und wie Möglichkeiten einer Mitfinanzierung durch die Pharmaindustrie geschaffen werden können.

Der Bund engagiert sich im BFI-Bereich am stärksten in der Forschung und Innovation. Mit rund CHF 3.9 Mrd. für Forschung und Innovation engagiert er sich stärker als die Kantone (CHF 1.3 Mrd.)⁶. Den Hauptanteil in diesem Bereich trägt jedoch die Privatindustrie: 2012 betrug er CHF 14.3 Mrd., 2015 CHF 15.6 Mrd. In der Grundlagenforschung finanziert schwergewichtig die öffentliche Hand (Bund, Kantone) bzw. die Hochschulen, während die Privatindustrie primär in die angewandte Forschung und experimentelle Entwicklung investiert (siehe Kapitel 6.2).

Die Aufgabe des Bundes besteht im Rahmen seiner Forschungsförderungspolitik namentlich darin, in Anwendung des Subsidiaritätsprinzips und unter Berücksichtigung der Autonomie der Hochschulen diese im Rahmen ihrer Grundfinanzierung (Lehre, Forschung, Investitionen) zu unterstützen. Eine ausnahmsweise *direkte* Bundesunterstützung erfolgt subsidiär bei einzelnen Forschungsinfrastrukturen von nationaler Bedeutung und *indirekt* über die Förderorgane des Bundes – über den SNF und die KTI -mittels Projektförderungen.

Der grösste Finanzierungsanteil für klinische Arzneimittelstudien kommt von der Industrie: sie finanziert rund 70 % dieser Studien. Mindestens ein Viertel aller in der Schweiz durchgeführten klinischen Studien mit Arzneimitteln sind akademisch-initiiert und werden durch pharmaunabhängige Mittel finanziert, wie z.B. den SNF, universitätseigene Forschungsfonds sowie in- und ausländische private Stiftungen (Steiger et al. 2015). Dieselbe Situation findet sich, unabhängig vom Forschungsförderungsansatz, in anderen forschungsorientierten Ländern. Die im Postulat vorgeschlagene Lösung eines umsatzabhängigen Pflichtbeitrags durch die Pharmaindustrie erachtet der Bundesrat als nicht zielführend, da sie ein schlechtes Zeichen an den Forschungs- und Wirtschaftsstandort Schweiz darstellen und auch die Bemühungen des Bundes zur Stärkung der biomedizinischen Forschung und Technologie schwächen würde. Seit Italien 2005 einen solchen Pflichtbeitrag eingeführt hatte (der aufgrund fehlender politischer Unterstützung sowie der anhaltenden Finanzkrise wenige Jahre später wieder eingestellt wurde), haben verschiedene Staaten dieses Modell geprüft, jedoch insbesondere aufgrund staatsrechtlicher bzw. ordnungspolitischer Bedenken nicht eingeführt (Bührlen et al. 2010). Die Frage, wie mehr qualitativ gute klinische Forschung gefördert werden kann, hängt – so viel sei vorweggenommen – nicht primär von der Finanzierung ab.

3 Wesentliche Entscheidungsgrundlagen der Arzneimitteltherapie

3.1 Evidenzbasierte Medizin

Die Evidenzbasierte Medizin (EbM) ist gemäss der gängigen Definition der „gewissenhafte, ausdrückliche und umsichtige Gebrauch der aktuell besten Beweise für Entscheidungen in der Versorgung eines individuellen Patienten“ (Sackett et al. 1996).

Die EbM stützt sich auf die drei Säulen

- a) der individuellen klinischen Erfahrung,
- b) der Werte und Wünsche des Patienten und

⁶ BBI 2016, BFI-Botschaft 2017-2020, S. 3113. Zahlen stammen aus der BFS-Statistik 2012.

c) der bestverfügbaren externen, wissenschaftlichen Evidenz aus systematischer Forschung.

3.2 Voraussetzungen einer optimalen Arzneimitteltherapie

Wesentliche Voraussetzungen für eine optimale Arzneimitteltherapie sind qualitativ hochstehende, sichere und wirksame Produkte zur Prävention, Diagnose und Behandlung sowie entsprechend ausgebildete Gesundheitsfachleute.

Sowohl die Arzneimittelzulassungs- und Marktüberwachungsbehörden als auch die Gesundheitsfachleute benötigen hierfür aktuelles medizinisches und pharmazeutisches Fachwissen. Die Basis für dieses Wissen bilden die Erkenntnisgewinne aus der Forschung.

Die klinische Forschung spielt bei der Erforschung und Entwicklung neuer Therapien, bei deren Überprüfung durch die Behörden als auch bei ihrer Anwendung in der medizinischen Praxis eine wesentliche Rolle. Angesichts der Risiken, die mit dem Einsatz teilweise hoch potenter Wirkstoffe verbunden sind, erstaunt es nicht, dass jedes Land die Gesundheit sowohl der Menschen, die an Humanforschungsprojekten teilnehmen, als auch derjenigen, denen diese Arzneimittel im Rahmen einer Behandlung verabreicht werden, mit staatlichen Regulierungen zu schützen versuchen.

Klinische Studien sind ein zentraler Bestandteil der klinischen Forschung, die ihrerseits für die Entwicklung von Arzneimitteln und die Verbesserung medizinischer Behandlungen unerlässlich ist. Ohne klinische Studien gäbe es keine neuen Arzneimittel, keine Weiterentwicklung existierender Arzneimittel und keine auf Nachweisen beruhende Verbesserung medikamentöser Behandlung.

4 Klinische Studien mit Arzneimitteln

Die klinische Forschung wird als angewandte bzw. patienten- und krankheitsorientierte Forschung am Menschen verstanden und umfasst – im weitesten Sinne – alle Formen der Erforschung von Ursache, Entstehung und Verlauf von Krankheiten sowie die wissenschaftliche Beschäftigung mit ihrer Erkennung und Behandlung (DFG 2000). Zur klinischen Forschung zählen u.a. klinische Versuche (oder synonym verwendet „klinische Studien“) der Phasen I-IV (siehe unten), epidemiologische und Verhaltensstudien sowie Bereiche der Versorgungsforschung. Im vorliegenden Bericht geht es primär um klinische Studien mit Arzneimitteln.

Das Schweizerische Heilmittelgesetz verlangt, dass, *„wer um die Zulassung eines Arzneimittels oder eines Verfahrens ersucht, [belegen] muss, dass das Arzneimittel [...] qualitativ hoch stehend, sicher und wirksam ist“* (Art. 10 HMG⁷). Dieser Nachweis ist Gegenstand klinischer Studien. Die Durchführung klinischer Studien unterliegt heute einer strengen Regulierung, mit dem Zweck, Rechte und Interessen der an einer Studie teilnehmenden Person zu schützen, aber auch um sicherzustellen, dass ethische Grundprinzipien beachtet und hohe methodisch-wissenschaftliche Standards eingehalten werden.

4.1 Phasen einer Arzneimittelstudie

Eine Arzneimittelstudie ist eine klinische Studie am Menschen mit dem Ziel, die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit sowie weitere Eigenschaften eines Arzneimittels (Pharmakodynamik) oder dessen Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung aus dem Körper (Pharmakokinetik) systematisch zu untersuchen. Unterschieden werden Arzneimittelstudien – wie klinische Studien generell – der Phase

⁷ SR 812.21 Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG) vom 15. Dezember 2000 (Stand am 1. Januar 2014).

I bis IV⁸, wobei klinische Studien zur Entwicklung und Zulassung neuer Arzneimittel den Phasen I-III zugeordnet werden (diese Studien werden auch „klinische Versuche“ genannt⁹). Die im Postulat besonders hervorgehobenen Arzneimittelstudien mit abgelaufenem Patentschutz sind der Phase IV zuzurechnen.

Der Ablauf klinischer Studien folgt einem formalisierten Prozess¹⁰.

In **Phase I** wird ein neuer Wirkstoff zur Untersuchung seiner pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften, Verträglichkeit und Sicherheit zum ersten Mal beim Menschen eingesetzt. Dabei handelt es sich entweder um wenige gesunde Versuchspersonen, oder, im Fall von bekanntermassen toxischen Substanzen (z.B. Chemotherapeutika), um Patienten.

In **Phase II** wird das Prüfpräparat kleinen Patientengruppen zur explorativen Wirksamkeitsprüfung und Ermittlung der geeigneten Dosierungen verabreicht. Im Fokus stehen dabei auch potenzielle Nebenwirkungen des Medikaments.

Phase III entspricht der eigentlichen und für die Zulassung entscheidenden Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit des Prüfpräparates bei einer grossen Zahl von Patienten. Üblicherweise sind mindestens zwei voneinander unabhängige klinische Studien notwendig, sog. randomisierte, kontrollierte (Doppelblind-)Studien (*Randomised Control Trials*, RCT), die jede für sich einen Nachweis der statistischen Signifikanz der Wirksamkeit erbringen. Die Wirksamkeit des Prüfpräparats wird mit der Wirksamkeit der Standardtherapie (d.h. der bisher gebräuchlichen Behandlung der entsprechenden Krankheit) oder, falls eine solche nicht existiert, mit der Wirkung eines Placebos verglichen. Während gegenüber letzterem in jedem Fall Überlegenheit zu demonstrieren ist, kann gegenüber der Standardtherapie der Nachweis einer vergleichbaren Wirkung hinreichend sein. Im Rahmen der Phase III können zudem weitere Untersuchungen zur genaueren Profilierung der Wirkungsweise durchgeführt werden.

In **Phase IV** werden bereits zugelassene Arzneimittel (sog. *Post-Marketing*) weiter untersucht, mit dem Ziel, den therapeutischen Einsatz eines zugelassenen Medikaments in der breiten Anwendung zu untersuchen und seltene, unerwünschte Wirkungen sowie die Häufigkeit bestimmter Nebenwirkungen zu erfassen, um Dosisempfehlungen zu überprüfen, oder um Informationen über den therapeutischen Nutzen und die Wirksamkeit des Arzneimittels im Praxisalltag bzw. an spezifischen Patientengruppen (Kinder, ältere Menschen oder Patienten, die an mehreren Erkrankungen gleichzeitig leiden) zu erhalten, teilweise auch im Vergleich zu anderen verfügbaren Therapien (sog. *Comparative Effectiveness Research*, CER). Der grosse Nutzen der Phase IV liegt vor allem in der Erfassung und Charakterisierung von selten auftretenden Nebenwirkungen sowie der Feststellung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln.

⁸ Phase-0-Studien sind ein neueres, nicht vorgeschriebenes Konzept. Sie dienen zur Analyse der pharmakokinetischen Eigenschaften eines neuen Wirkstoffes in gesunden Probanden. Da dieser in sehr geringer Konzentration (ohne pharmakologischen Effekt) verabreicht wird, sind für derartige Studien nur wenige präklinische Studien erforderlich. Hauptquelle für die Phase-Definitionen: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie <http://www.bpi.de/info-und-service/glossar>

⁹ Das Humanforschungsgesetz definiert einen „Klinischen Versuch“ folgendermassen: „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.“ (Art. 3 Bst. 1 HFG).

¹⁰ Die Richtlinie ICH-E8 „*General Considerations for Clinical Trials*“ legt die generellen wissenschaftlichen Grundsätze für die Durchführung, den Ablauf und die Kontrolle von klinischen Versuchen fest und adressiert eine Vielzahl an Aspekten betreffend Studiendesign und Umsetzung. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf

Tabelle 1: Phasen und Studienformen der klinischen Studien zur Überprüfung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit

Phase	Fragestellung Zielsetzung	Population	Stichprobengrösse	Studienform
I	Erstanwendung am Menschen, Toxizität und Metabolismus, Bestimmung akzeptabler Einzeldosen	Gesunde oder Kranke, für die keine weitere Therapie mehr vorhanden ist	Klein (<50)	Interventionsstudie (ohne Randomisierung)
II	Dosis-Effekt-Beziehung	Ausgewählte Patienten	Mittel (50-100)	Interventionsstudie (ohne Randomisierung, einarmig oder vergleichend)
III	Wirksamkeit unter optimal kontrollierten Bedingungen	Patienten mit definierten Ein- und Ausschlusskriterien	Gross (100-1000)	Randomisierte, kontrollierte klinische Studie (RCT)
IV	Wirksamkeit und Nutzen unter Routinebedingungen	Repräsentative Patientenstichprobe	Sehr gross (> 3000)	Kohortenstudie, Anwendungsbeobachtung im Sinne der Versorgungs- und Outcomeforschung, RCT

Darstellung basierend auf: <http://www.uniklinikum-regensburg.de/imperia/md/content/zentren/klinische-studien-zentrum/studienphasen.pdf>

4.2 Richtlinien und Rahmengesetze der Humanforschung

4.2.1 Internationale Ebene

Auf internationaler Ebene gibt es zur Forschung mit Menschen eine Reihe ethischer Richtlinien und Regularien, welche für die Schweiz indirekt rechtliche Bedeutung erlangen, indem in Gesetzen oder Standesordnungen auf sie verwiesen wird oder Gerichte und Behörden in ihrer Rechtsanwendung auf sie Bezug nehmen (SAMW 2015). Dabei stehen bei den klinischen Studien der zuverlässige Schutz der Studienteilnehmenden und deren informierte Einwilligung (*consent*) sowie die Qualität (im Sinne einer einwandfreien, wissenschaftlichen Methodik) und die Nachvollziehbarkeit bzw. Transparenz der Studienergebnisse im Mittelpunkt.

Eine der bekanntesten medizinethischen Richtlinien ist die Deklaration des Weltärztebundes zu Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen (WMA 2001), auf welche auch in der Standesordnung der FMH verwiesen wird¹¹. Für klinische Versuche mit Arzneimitteln sind insbesondere die Leitlinien des *International Council for Harmonisation*¹² zur Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit massgebend, allen voran die Leitlinie zur *Good Clinical Practice* (GCP Standards¹³), welche die Durchführung von klinischen Studien nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten regelt.

¹¹ Art. 18: Bezüglich Forschung gelten die Ethischen Grundsätze des Weltärztebundes für die medizinische Forschung am Menschen (Deklaration von Helsinki; 2013)

¹² <http://www.ich.org/products/guidelines.html>

¹³ E6(R2) *Guideline for Good Clinical Practice*. Abrufbar unter http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4.pdf

4.2.2 Nationale Ebene

In der Schweiz bilden mehrere Gesetze die rechtliche Grundlage für die klinische Forschung. Für die im Postulat adressierten Aspekte sind insbesondere das 2014 in Kraft getretene Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (HFG) sowie das Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (HMG) mit den jeweiligen entsprechenden Verordnungen massgebend (siehe Tabelle 2). Zusätzlich zu HFG und HMG werden Forschungsaspekte im Bundesgesetz über die Transplantation von Organen, Geweben und Zellen¹⁴ sowie im Bundesgesetz über die Forschung an embryonalen Stammzellen¹⁵ geregelt. Weitere wichtige rechtliche Grundlagen für die Humanforschung bilden das Erwachsenenschutzrecht¹⁶, auf dessen Regelungen das HFG abgestimmt ist, das Schweizerische Strafgesetzbuch¹⁷ sowie das Bundesgesetz über den Datenschutz¹⁸.

Tabelle 2: Gesetze und Verordnungen, die für Arzneimittelstudien sowie Arzneimittelzulassungen und Marktüberwachung relevant sind

	Rechtliche Grundlage	Zweck bzw. Geltungsbereich
Bund (BAG, Abteilung Biomedizin)	Das 2014 in Kraft getretene Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (Humanforschungsgesetz, HFG¹⁹) konkretisiert den gleichnamigen Verfassungsartikel, der im März 2010 von Volk und Ständen gutgeheissen wurde.	Zweck des Gesetzes ist es, die Würde, Persönlichkeit und Gesundheit des Menschen in der Forschung zu schützen. Gilt für die Forschung zu Krankheiten des Menschen sowie zu Funktionen und Aufbau des menschlichen Körpers.
	Organisationsverordnung HFG (OV-HFG ²⁰)	Regelt die Arbeit der Ethikkommissionen und der Koordinationsstelle Forschung am Menschen (kofam) des Bundesamtes für Gesundheit.
	Verordnung über klinische Versuche (KlinV ²¹)	Regelt die wissenschaftlichen, ethischen und regulatorischen Anforderungen an klinische Versuche.
	Das Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG²²) regelt den Umgang mit Heilmitteln (Arzneimittel und Medizinprodukte).	Zweck des Gesetzes ist, dass – zum Schutz der Gesundheit von Mensch und Tier gewährleisten – nur qualitativ hoch stehende, sichere und wirksame Heilmittel in Verkehr gebracht werden.
	Verordnung über die Arzneimittel (Arzneimittelverordnung, VAM ²³)	Regelt u.a. die Zulassung verwendungsfertiger Arzneimittel sowie die Marktüberwachung und die Vigilanz.
	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (Arzneimittel-Zulassungsverordnung, AMZV ²⁴)	Regelt u.a. die Anforderungen an die Zulassung eines verwendungsfertigen Arzneimittels.
	Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die vereinfachte Zulassung und die Meldepflicht von Arzneimitteln (VAZV ²⁵)	Regelt die Verfahren zur vereinfachten Zulassung von Arzneimitteln. Gilt z.B. für Arzneimittel gegen lebensbedrohende oder seltene Krankheiten.

¹⁴ SR 810.21 Bundesgesetz über die Transplantation von Organen, Geweben und Zellen (Transplantationsgesetz) vom 8. Oktober 2004 (Stand am 1. Januar 2017)

¹⁵ SR 810.31 Bundesgesetz über die Forschung an embryonalen Stammzellen (Stammzellenforschungsgesetz, StFG) vom 19. Dezember 2003 (Stand am 1. Januar 2014)

¹⁶ SR 210 Schweizerisches Zivilgesetzbuch (ZGB, Art. 360ff) vom 10. Dezember 1907 (Stand am 1. Januar 2017)

¹⁷ SR 311.0 Schweizerisches Strafgesetzbuch vom 21. Dezember 1937 (StGB)

¹⁸ SR 235.1 Bundesgesetz über den Datenschutz (DSG) vom 19. Juni 1992 (Stand am 1. Januar 2014)

¹⁹ SR 810.30 Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (Humanforschungsgesetz, HFG) vom 30. September 2011 (Stand am 1. Januar 2014)

²⁰ SR 810.308 Organisationsverordnung zum Humanforschungsgesetz (Organisationsverordnung HFG, OV-HFG) vom 20. September 2013 (Stand am 1. Januar 2014)

²¹ SR 810.305 Verordnung über klinische Versuche in der Humanforschung (Verordnung über klinische Versuche; KlinV) vom 20. September 2013 (Stand am 1. Mai 2017)

²² SR 812.21 Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG) vom 15. Dezember 2000 (Stand am 1. Januar 2014)

²³ SR 812.212.21 Verordnung über die Arzneimittel (Arzneimittelverordnung, VAM) vom 17. Oktober 2001 (Stand am 1. Mai 2016)

²⁴ SR 812.212.22 Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (Arzneimittel-Zulassungsverordnung, AMZV) vom 9. November 2001 (Stand am 1. Januar 2013)

²⁵ SR 812.212.23 Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 22. Juni 2006 über die vereinfachte Zulassung und die Meldepflicht von Arzneimitteln (VAZV)

4.3 Bewilligungs- und Meldeverfahren für klinische Versuche mit Arzneimitteln in der Schweiz

Die Gesuchseinreichung für Humanforschungsprojekte funktioniert in der Schweiz grundsätzlich einheitlich. Forschende müssen ihr Gesuch direkt bei der Ethikkommission ihres Standorts einreichen. Diese überprüft im Rahmen ihrer Zuständigkeit, ob die Forschungsprojekte und deren Durchführung den ethischen, rechtlichen und wissenschaftlichen Anforderungen des Humanforschungsgesetzes entsprechen und insbesondere, ob der Schutz der betroffenen Personen gewährleistet ist.

Das Humanforschungsgesetz unterscheidet drei Kategorien von klinischen Versuchen mit Arzneimitteln (Konzept der risikobasierten Beurteilung von Studien²⁶, Art. 19 KlinV): Ist das Arzneimittel bereits in der Schweiz zugelassen und die Anwendung erfolgt gemäss der Fachinformation bzw. gemäss definierten Ausnahmeregeln, entspricht der Versuch der Kategorie A. Ist letzteres Kriterium nicht erfüllt, entspricht er der Kategorie B. Ist das Arzneimittel in der Schweiz nicht zugelassen, fällt der Versuch in Kategorie C.

Tabelle 3: Kategorien von klinischen Studien mit Arzneimitteln nach HFG, KlinV, Art.19

Kategorie	Definition
A	Arzneimittel in der Schweiz zugelassen und Anwendung <ul style="list-style-type: none"> • gemäss Fachinformation (FI), oder • von der FI abweichend, aber <ul style="list-style-type: none"> - in einer Indikation derselben Krankheitsgruppe*, oder - in einer selbstlimitierenden Krankheit bei niedrigerer Dosierung als gemäss FI, oder - nach international anerkannter Leitlinie (Standard)
B	Arzneimittel in der Schweiz zugelassen und Anwendung von FI und Kriterien gemäss Kat. A abweichend
C	Arzneimittel in der Schweiz nicht zugelassen

* gemäss *International Classification of Diseases, ICD*

4.3.1 Bewilligung klinischer Versuche durch Swissmedic

Klinische Versuche unterstehen neben einer Bewilligungspflicht durch die Ethikkommission auch einer solchen durch das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic. Davon ausgenommen sind klinische Versuche mit Heilmitteln der Kategorie A. Swissmedic überprüft namentlich bei klinischen Versuchen der Kategorie B und C die Sicherheit des Arzneimittels, die auf den Daten zur Arzneimittelsicherheit beruhende Risikobewertung und das Risikomanagement, die Qualität des Arzneimittels sowie die Einhaltung der „Guten Herstellungspraxis“ (*Good Manufacturing Practice, GMP²⁷*). Die Bewilligung erfolgt in der Regel binnen 30 Tagen. Allgemein stellt Swissmedic eine zunehmende Komplexität der Produkte und somit auch der eingereichten Dossiers fest (Swissmedic 2016), was für die Zukunft auch steigende Anforderungen an das Bewilligungsverfahren mit sich bringen dürfte. Im Jahr 2016 wurden bei Swissmedic 206 Gesuche für klinische Versuche mit Arzneimitteln eingereicht, davon wurden 185 Versuche bewilligt. Dies ist vergleichbar mit den beiden Vorjahren.

²⁶ Diese Risikobeurteilung entspricht auch den international gängigen Risikokategorien und -konzepten.

²⁷ http://www.gmp-navigator.com/nav_guidelines.html

4.4 Registrierungspflicht für klinische Versuche in der Schweiz

4.4.1 Internationale Ebene

Zur Gewährleistung der Transparenz sollen rechtliche Vorgaben sicherstellen, dass detaillierte Informationen zu klinischen Studien, insbesondere zu Planung, Bewilligungsverfahren und Durchführung mithilfe öffentlicher Register lückenlos einsehbar sind. Mit der behördlichen Registrierungspflicht soll auch vermieden werden, dass Studien zweimal oder mehrfach durchgeführt und möglicherweise unnötig Probandinnen und Probanden den Risiken klinischer Versuche ausgesetzt werden. Zudem würden damit Fördergelder verschwendet. Weiter soll verhindert werden, dass ungünstige Studienergebnisse nicht publiziert werden. Dementsprechend haben sich in den letzten 15 Jahren, auch dank einer Initiative der WHO (*International Clinical Trials Registry Platform*, ICTRP²⁸) und der Vereinigung der wichtigsten medizinischen Fachzeitschriften (*International Committee of Medical Editor Journals*, ICMJE²⁹), global verschiedene Datenbanken zur Registrierung von klinischen Studien etabliert, und eine prospektive Registrierung ist bereits in vielen Ländern rechtlich vorgeschrieben.

4.4.2 Nationale Ebene

Seit dem Inkrafttreten des HFG am 1. Januar 2014 gilt in der Schweiz die Registrierungspflicht für bewilligte klinische Versuche von Beginn an (Art. 56 HFG). Diese Pflicht unterscheidet sich für klinische Versuche in einem Punkt grundsätzlich von den meisten international geltenden Regelungen. Im Gegensatz z.B. zur USA und der EU schreibt das HFG die Registrierung aller klinischen Versuche vor, unabhängig von der untersuchten Intervention. So müssen nicht nur klinische Studien mit Arzneimitteln sondern auch bewilligte klinische Versuche, welche z.B. eine chirurgische, ergotherapeutische oder psychologische Intervention untersuchen, gleichermassen in einem öffentlichen Register prospektiv registriert werden. Damit wird es möglich, dem gewachsenen Bedürfnis nach mehr Transparenz in der klinischen Forschung generell besser und umfassender nachzukommen.

In der Schweiz müssen gemäss HFG zusätzlich für die allgemeine Öffentlichkeit relevante, laienverständliche und landessprachliche Angaben in eine Datenbank des Bundes (Swiss National Clinical Trials Portal, SNCTP) eingetragen werden³⁰. Das vom BAG seit 1. Januar 2014 betriebene und im Frühjahr 2017 technisch überarbeitete Portal soll insbesondere auch Patienten und Betroffenen eine Hilfestellung bieten, sich über aktuelle Studien zu informieren. Es besteht zurzeit allerdings nur die genannte prospektive Registrierungspflicht klinischer Versuche und keine Publikationspflicht bezüglich der Studienergebnisse (siehe auch Kapitel 8.3).

Global lässt sich ein Trend zu weitergehenden gesetzlichen Verpflichtungen bei der Transparenz feststellen. So gilt in der Europäischen Union eine Verpflichtung, die Ergebnisse klinischer Studien sowohl zu Medizinprodukten³¹ als auch (demnächst) zu Arzneimitteln³² öffentlich zu machen. In den USA verlangt die FDA die Registrierung der Studie inklusive ihrer Ergebnisse bei allen klinischen Versuchen mit Heilmitteln, ausser bei Phase-1-Arzneimittelstudien sowie Machbarkeitsstudien bei

²⁸ <http://www.who.int/ictcp/en/>

²⁹ <http://www.icmje.org/>

³⁰ Aktuell sind 13'173 klinische Studien registriert (Stand April 2017). Das SNCTP ist technisch mit den WHO-Primärregistern sowie mit dem Schweizer *Business Administration System for Ethics Committees* (BASEC) verknüpft und enthält alle Informationen zu Studien, die in der Schweiz sowie im angrenzenden Ausland durchgeführt werden.

³¹ *European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use* (POLICY/0070). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/10/WC500174796.pdf.

³² 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. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX%3A32014R0536>. Die Verordnung ist verabschiedet, ihre Umsetzung hängt von der Funktionsfähigkeit der damit verbundenen IT-Infrastruktur ab; sie ist derzeit für Ende 2018 geplant.

Medizinproduktentwicklungen³³. Bezüglich der mit öffentlichen Geldern finanzierten wissenschaftlichen Publikationen ist die Situation vergleichbar mit der Schweiz: Der SNF verlangt als Förderorgan des Bundes in seinem Beitragsreglement für alle finanzierten Forschungsprojekte die Publikation der Ergebnisse und auch die Publikation der Daten (siehe Kapitel 8.3.1). Zusätzlich beinhaltet der neue Artikel 67b des revidierten Heilmittelgesetzes die Möglichkeit, dass der Bundesrat unter Berücksichtigung international anerkannter Regelungen vorsehen kann, Ergebnisse klinischer Versuche, welche im Hinblick auf die Entwicklung eines Humanarzneimittels durchgeführt wurden, nach dem Zulassungsentscheid veröffentlichen zu lassen (siehe Kapitel 8.3.2).

4.5 Anforderungen an (neue) Arzneimittel

4.5.1 Marktzulassung

Bevor ein Humanarzneimittel in der Schweiz verkauft werden darf, muss es von Swissmedic zugelassen werden. Dafür muss der Antragsteller gemäss der Arzneimittel-Zulassungsverordnung (AMZV³⁴) eine umfassende, wissenschaftliche Dokumentation bereitstellen, die dem aktuellen Stand der Wissenschaft und Technik entspricht, sowie den Nachweis über die prophylaktische bzw. therapeutische Wirkung, die klinische Verträglichkeit, den Wirkungscharakter sowie die unerwünschten Arzneimittelwirkungen des Humanarzneimittels erbringen. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens beurteilt Swissmedic das Nutzen-Risiko-Verhältnis nach folgenden Kriterien:

- die nachgewiesene Wirksamkeit (zur Heilung, Linderung, Vorbeugung einer Krankheit),
- die Sicherheit (Anzahl und Schweregrad von Nebenwirkungen) und
- die Qualität (Herstellung) eines Arzneimittels.

Sind die Kriterien für eine Zulassung eines Medikaments erfüllt, erlässt Swissmedic eine Zulassung, legt die Verkaufsart (Rezeptpflicht / Abgabestellen) fest und genehmigt die Fach- und Patienteninformation. Die Dauer für ein Zulassungsverfahren beträgt max. 330 Tage. Swissmedic hat inzwischen das Verfahren weiterentwickelt und zwei neue Eingabemöglichkeiten geschaffen:

- a) ein beschleunigtes Zulassungsverfahren *fast track* für Erfolg versprechende Therapien von schweren oder lebensbedrohlichen Krankheiten, bei welchen Alternativen fehlen, oder bei neuen Medikamenten mit einem erwarteten hohen therapeutischen Nutzen (Durchschnittsdauer 140 Tage) und
- b) ein Zulassungsverfahren mit Voranmeldung (Durchschnittsdauer Bearbeitung 264 Tage, dafür höhere Gebühren).

Im Zulassungsverfahren wird unterschieden zwischen innovativen Arzneimitteln (Arzneimittel mit neuen aktiven Substanzen) und nicht-innovativen Arzneimitteln (Arzneimittel mit bekannten Stoffen). 2016 wurden bei Swissmedic 249 Erstgesuche für innovative Arzneimittel und wesentliche Änderungen innovativer Arzneimittel (davon 42 innovative Erstzulassungen) gegenüber 229 Gesuchen nicht-innovativer Erstzulassungen eingereicht. In 99 % konnte Swissmedic die gesetzlich vorgeschriebene Zulassungsdauer einhalten (Swissmedic 2016).

Trotz der relativ kleinen Patientenzahlen und hohen Studienkosten gilt die Schweiz im internationalen Vergleich weiterhin als attraktiver innovativer Markt für die Preisgestaltung und als Lead-Standort für die Zulassung von Medikamenten³⁵. Massnahmen, wie etwa die im Postulat vorgeschlagene

³³ Siehe hierzu https://prsinfo.clinicaltrials.gov/ACT_Checklist.pdf sowie <https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/FDAsRoleClinicalTrials.govInformation/default.htm>

³⁴ SR 812.212.22 Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (Arzneimittel-Zulassungsverordnung, AMZV), Abschnitt 2.

³⁵ Als Indikatoren für die ausgeprägte Innovationsfähigkeit gelten u. a. die Höhe der Investitionen, die Zahl der Patente, der Zitationsindex bei den wissenschaftlichen Publikationen der Schweiz.

Zwangsabgabe durch die (Schweizer) Industrie, wären zweifellos kontraproduktiv für den Standort Schweiz. Die Frage, wie die Attraktivität des Standorts Schweiz für die Durchführung von klinischen Studien erhalten und verbessert werden kann, bleibt weiterhin aktuell und wird von Seiten des Bundes insbesondere im Rahmen des Masterplans zur Stärkung der Biomedizinischen Forschung und Technologie (EDI/BAG 2013) mit den Anspruchsgruppen diskutiert und weiterentwickelt.

4.5.2 Vergütung

Damit ein Arzneimittel von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung vergütet wird, bedarf es der Marktzulassung durch Swissmedic und der Aufnahme des Arzneimittels in die Spezialitätenliste (SL³⁶). Die Kriterien für diese Aufnahmen sind im Krankenversicherungsgesetz (KVG³⁷) festgelegt. Sie umfassen namentlich die Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit (WZW³⁸). Die Beurteilung der Wirksamkeit von schulmedizinischen Arzneimitteln stützt sich auf klinisch kontrollierte Studien ab, wobei das Dokumentationsmaterial im Normalfall demjenigen entspricht, welches bei Swissmedic im Rahmen des Zulassungsverfahrens eingereicht wurde. Das BAG, welches über die Aufnahme der Arzneimittel in die SL entscheidet, kann auch weitere Unterlagen verlangen. Die Eidgenössische Arzneimittelkommission (EAK³⁹) berät das BAG bei der Erstellung der SL. Das BAG und die EAK orientieren sich bei der Beurteilung an den international entwickelten Methoden und Grundsätzen des *Health Technology Assessments* (HTA). Dabei werden die Kriterien der Wirksamkeit, Sicherheit und Kosten jeweils unter Berücksichtigung sozialer, rechtlicher und ethischer Aspekte untersucht. Die SL enthält zusätzlich zu den Originalpräparaten auch Generika. Alle drei Jahre sowie nach Patentablauf oder nach einer Indikationserweiterung findet eine Überprüfung der Bedingungen für die Kassenpflicht durch das BAG statt. Dabei werden zur Beurteilung der Wirksamkeit klinische Studien herangezogen - häufig die gleichen wie im Aufnahmeverfahren. Für die erneute Beurteilung der Aufnahmebedingungen berücksichtigt das BAG aber auch zwischenzeitlich durchgeführte bzw. abgeschlossene Studien sowie andere vorhandene Beurteilungen, z.B. erstellt durch nationale oder internationale HTA-Institute oder entsprechend zuständige Behörden. Zur Steigerung der Effizienz und Qualität im Gesundheitswesen hat der Bundesrat im Mai 2016 beschlossen, medizinische Leistungen und Gesundheitstechnologien wie z.B. Arzneimittel systematischer auf ihren Nutzen hin zu überprüfen⁴⁰.

4.5.3 Marktüberwachung (Pharmakovigilanz)

Wie im Postulat betont wird, ist die Anfangsphase der Einführung eines neuen Medikaments am wichtigsten, um (auch extrem seltene oder erst in der täglichen Praxis auftretende) unerwünschte Arzneimittelwirkungen und potenzielle Sicherheitslücken aufzudecken. Solche Nebenwirkungen im Zusammenhang der Arzneimittelanwendungen müssen seit der Einführung des Instruments der Pharmakovigilanz (in den 1960er Jahren) dokumentiert werden.

Bereits während der Entwicklung neuer Arzneimittel sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen entsprechend den Vorgaben in der Verordnung über klinische Versuche in der Humanforschung der zuständigen Ethikkommission und je nach Versuchskategorie auch Swissmedic mitzuteilen (Kapitel 2

³⁶ <http://www.spezialitätenliste.ch/>

³⁷ SR 832.10 Bundesgesetz über die Krankenversicherung (KVG) vom 18. März 1994 (Stand am 1. September 2017)

³⁸ In den entsprechenden Bestimmungen der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) und der Krankenpflege-Leistungsverordnung vom 29. September 1995 (KLV; SR 832.112.31) sowie im Handbuch betreffend die SL wurden diese Kriterien durch den Bundesrat, das Eidgenössische Departement des Innern (EDI) und das Bundesamt für Gesundheit (BAG) näher konkretisiert.

³⁹ Siehe auch https://www.admin.ch/ch/d/ct/ko/gremium_10348.html

⁴⁰ Im BAG wird zu diesem Zweck derzeit eine Einheit aufgebaut, mit der das HTA gestärkt werden soll. Das EDI bestimmt jährlich die Themen, die im Rahmen eines solchen HTA-Verfahrens überprüft werden sollen. Werden solche HTA-Berichte für Arzneimittel oder Arzneimittelgruppen erstellt, berücksichtigt das BAG diese auch bei der Beurteilung der Aufnahmebedingungen im Rahmen der periodischen Überprüfung oder einer anderen Überprüfung der Aufnahmebedingungen.

Abschnitt 5 KlinV). Klinische Versuche, welche in der Schweiz von Sponsoren, Auftragsforschungsinstituten sowie Versuchsorten, Einrichtungen und Laboratorien durchgeführt werden, werden von Swissmedic hinsichtlich der Einhaltung der Regeln der Guten Klinischen Praxis (*Good Clinical Practice*, GCP) stichprobenweise gemäss definierter Risikokriterien inspiziert. Im Wesentlichen wird dabei geprüft, ob die Sicherheit und die Persönlichkeitsrechte der Studienteilnehmenden gewährleistet sind. Im Rahmen dieser Inspektionen prüft Swissmedic auch, ob die Pharmakovigilanz-Systeme von pharmazeutischen Unternehmen (bzw. Auftrags- oder Forschungsinstituten) den gesetzlichen Anforderungen und Empfehlungen der *Good Vigilance Practice* (GVP) entsprechen.

Da vor allem seltene Risiken und unerwünschte Arzneimittelwirkungen erst nach der Markteinführung im Rahmen einer breiteren Anwendung und beim alltäglichen Gebrauch erkannt und gemäss Pharmakovigilanz-Verfahren erfasst werden, sieht das Heilmittelgesetz eine Meldepflicht, ein Meldesystem und ein Melderecht im Umgang mit Humanarzneimitteln nach Markteintritt vor. Medizinische Fachpersonen unterstehen der Meldepflicht. Zuständig sind hier die sechs regionalen Pharmakovigilanz-Zentren, welche die von Fachpersonen gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen erfassen, beurteilen und an die Pharmakovigilanz-Stelle des Schweizerischen Heilmittelinstituts Swissmedic weiterleiten.

Auch Hersteller und Zulassungsinhaber (pharmazeutische Firmen) unterstehen der Meldepflicht und müssen über ein zentrales Meldesystem verfügen. Ihre Berichte über die erfassten Nebenwirkungen werden direkt an Swissmedic geschickt. Patientinnen und Patienten haben ebenfalls die Möglichkeit unerwünschte Wirkungen einer Arzneimitteltherapie zu melden. Alle eingehenden Meldungen werden in einer nationalen Datenbank sowie einer Datenbank der WHO erfasst. Bei der Beurteilung der Meldungen durch Swissmedic werden auch internationale Daten zur Arzneimittelsicherheit berücksichtigt. Wenn nötig, werden entsprechende Massnahmen getroffen, wie z.B. die gezielte Information von Gesundheitsfachpersonen oder der Erlass bestimmter Auflagen für die Firmen. Letztere können z.B. eine Informationspflicht, Änderungen beim Packungsvolumen, Änderungen der Arzneimittelinformation, Einschränkung der Indikation beinhalten oder bewirken, dass ein Medikament vom Markt genommen wird. All diese Massnahmen tragen wesentlich zur Arzneimittelsicherheit bei.

In den letzten drei Jahren hat Swissmedic eine steigende Zahl von Meldungen (davon über zwei Drittel von Firmen, ein Drittel von Pharmakovigilanz-Zentren) zu unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln entgegen genommen und ausgewertet, wie nachfolgende Grafik zeigt:

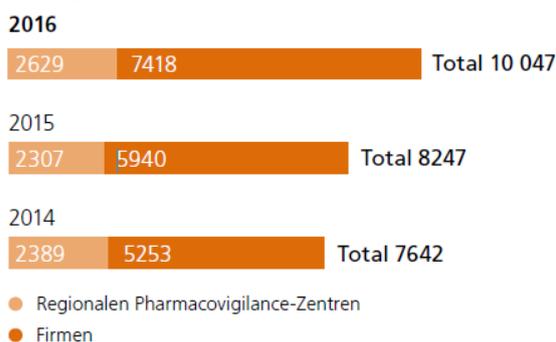


Abbildung 1: Unerwünschte Wirkungen von Humanarzneimitteln – Anzahl Meldungen an Swissmedic. Quelle: Jahresbericht Swissmedic 2016

Generell kann festgehalten werden, dass die Schweiz über ein sehr gut funktionierendes Meldesystem verfügt und dieses kontinuierlich weiter entwickelt. Über die letzten drei Jahre verzeichnete Swissmedic rund 140 Signale⁴¹ pro Jahr. Davon haben rund zwei Drittel zu einer Anpassung der Arzneimittelinformation geführt. Die Schweiz liegt bezüglich der Melderate zu unerwünschten Nebenwirkungen auf dem 6. Platz weltweit und europaweit auf dem 1. Platz (Swissmedic 2016).

⁴¹ Ein Signal wird definiert als Verdacht auf ein neues Arzneimittelrisiko oder (häufiger) auf wichtige Aspekte eines bekannten Arzneimittelrisikos, die bisher nicht bekannt waren oder ungenügend berücksichtigt wurden. Es muss weiter untersucht werden.

Dennoch hat der Bund im Rahmen der ordentlichen Revision des HMG (2. Etappe) zusätzliche Massnahmen zur weiteren Verbesserung der Pharmakovigilanz ergriffen:

1. In Anlehnung an die Regelung in der EU sollen bestimmte Arzneimittel, darunter Arzneimittel, die einen neuen Wirkstoff erhalten, durch die Kennzeichnung mit dem schwarzen Dreieck einer zusätzlichen Überwachung unterstellt werden (Art. 14 a, Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (Arzneimittel-Zulassungsverordnung, AMZV). In der EU besteht seit 2013 die Pflicht, Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung mit einem auf der Spitze stehenden schwarzen, gleichseitigen Dreieck zu kennzeichnen. Das schwarze Dreieck muss in der Regel über einen Zeitraum von fünf Jahren sowohl in der Packungsbeilage als auch in der Fachinformation, nicht jedoch auf der Verpackung selbst, zusammen mit dem Vermerk „Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung“ aufgenommen werden. Ziel dieser neuen Kennzeichnung ist es, Ärzte, Apotheker und Patienten zu informieren und dazu anzuhalten, besonders bei diesen Arzneimitteln jeglichen Verdacht auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung über die jeweiligen nationalen Meldesysteme mitzuteilen, so dass neu auftretende Informationen effizient analysiert werden können und das Nebenwirkungspotenzial der betroffenen Arzneimittel rascher erkannt werden kann. Die Einführung dieser Kennzeichnungspflicht in der Schweiz entspricht der Forderung des dem Postulat zugrundeliegenden Artikels aus der pharma-kritik (Gysling 2012).
2. Neu wird die gesetzliche Grundlage dafür geschaffen, dass mit dem Gesuch um Zulassung von neuen Arzneimittel zusätzlich ein Pharmakovigilanz-Plan zur systematischen Erfassung, Abklärung und Prävention der Risiken einzureichen ist, (Art. 11 Abs. 2 Bst. a Ziff. 5 revHMG). Der auf der Grundlage der Leitlinie E2E des *International Council for Harmonisation* (ICH) geschaffene Pharmakovigilanz-Plan kann mögliche Lücken zwischen den Kenntnissen bei der Zulassung und denjenigen bei der Marktüberwachung schliessen und so massgeblich zur Sicherheit des Arzneimittels beitragen.
3. Zudem werden die bestehenden Regeln über das laufende Reporting von unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Berücksichtigung der internationalen Entwicklung sowie der im Rahmen der bisherigen Vollzugspraxis gesammelten Erfahrungen ergänzt, präzisiert und neu gestaltet.

Die entsprechenden Verordnungstexte befinden sich derzeit in der Vernehmlassung (Stand: September 2017). Es wird alles daran gesetzt, dass die Verordnungen am 1. Januar 2019 in Kraft treten werden. Ein definitiver Termin kann jedoch erst nach der Auswertung der Vernehmlassung bestimmt werden.

5 Unterschiedliche Ziele für klinische Studien

5.1 Methodische Ansätze und Studientypen

5.1.1 Randomisierte, kontrollierte, klinische (Doppelblind-)Studien

Randomisierte, kontrollierte, klinische (Doppelblind-)Studien (RCTs) von hoher Qualität sind der „Goldstandard“ für die Evaluation von Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln. Durch die Randomisierung, bei der die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer per Zufallslos in unterschiedliche Studiengruppen (Behandlungsgruppe und Kontrollgruppe) zwecks Vergleichbarkeit der Ergebnisse eingeteilt werden und die Verblindung, bei welcher die Patientinnen und Patienten nicht wissen, welcher Studiengruppe sie zugeteilt sind (einfache Verblindung) und Ärztinnen und Ärzte nicht wissen, ob sie Placebo oder Studienmedikament verabreichen (doppelte Verblindung), können verzerrende Effekte

(*Bias* und *Confounding*) auf die Studienergebnisse vermieden werden. Die meisten grossen RCTs werden – in der Schweiz wie auch im Ausland - durch die Pharmaindustrie durchgeführt⁴².

5.1.2 Vergleichsstudien

Für den evidenzbasierten Ansatz bei der Forschung mit Arzneimitteln besonders wertvoll sind Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln (sog. *Head-to-head* Studien), da sie im Vergleich zu Placebo-kontrollierten Studien Informationen darüber liefern, wie zwei oder mehrere Medikamente bzw. Therapieoptionen im Direktvergleich abschneiden. *Head-to-head* Studien werden sowohl in Phase II und III, d.h. vor Zulassung, durchgeführt (z.B. im Vergleich gegen die übliche Standardtherapie), oder aber in Phase IV, zum Teil auch aufgrund von behördlichen Vorgaben. Bei Vergleichsstudien zu verschiedenen Therapieoptionen ist die Untersuchung/Entdeckung unerwarteter Effekte oder Nebenwirkungen eine zentrale Zielsetzung. Vergleichsstudien können einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Versorgungsqualität liefern und sind häufig wissenschaftsinitiiert.

5.1.3 Therapieoptimierungsstudien

Wesentliches Ziel der Therapieoptimierungsstudien ist, die Therapien und dadurch die Prognose zu verbessern und die Nebenwirkungen bei gleichen Heilungschancen zu verringern. Die in solchen Studien verwendeten Arzneimittel haben üblicherweise eine Marktzulassung, allerdings sind sie nicht unbedingt für die Indikation zugelassen, in der sie in der Studie geprüft werden. Des Weiteren werden Daten von seltenen Erkrankungen in sogenannten krankheitsspezifischen Registern gesammelt, um sie – vergleichbar mit den Therapieoptimierungsstudien – wissenschaftlich auszuwerten und auch hier die Therapieansätze zu verbessern.

Innerhalb des Optimierungsprozesses wird meist eine Standardtherapie mit zusätzlich zur Standardtherapie verabreichter (medikamentöser) Behandlung verglichen. Die zugrundeliegenden Therapiepläne basieren auf klinischen Studien und neuen Erkenntnissen der Wissenschaft. Therapieoptimierungsstudien sind meistens wissenschaftsinitiiert. Sie entsprechen dem höchsten medizinischen Standard.

5.1.4 Effectiveness-Studien

Die praktische Wirksamkeit von Interventionen in der Routineversorgung wird über sog. *Effectiveness*-Studien geprüft. Dabei steht die *effectiveness* als Mass für das Behandlungsergebnis der *efficacy* gegenüber, welche in standardisierten Zulassungsstudien erhoben wird. Es geht also um die Frage, welche Auswirkungen eine als wirksam erkannte Therapie bei ihrer Einführung in das Gesundheitswesen hat (Windeler und Antes 2001). Im Bereich der Arzneimittelstudien geht es hierbei vor allem um die Übertragbarkeit der Ergebnisse, d.h. die Wirksamkeit eines Arzneimittels, bei einer bestimmten Studienpopulation auf ein breiteres Patientenkollektiv.

5.1.5 Metastudien für einen systematischen Überblick

Auch wenn die methodische Qualität einer Studie zu einer bestimmten Fragestellung exzellent ist, heisst das noch nicht, dass ihr Ergebnis unter allen Umständen verallgemeinerbar ist. Erst die systematische Aufarbeitung aller relevanter, vorhandener Studienpublikationen zu einer bestimmten Fragestellung bzw. zu einem bestimmten Medikament und ihre vollständige Zusammenfassung in Form einer

⁴² Laut einer aktuellen Analyse existieren derzeit zwischen 600'000 und 1 Mio. abgeschlossene randomisierte kontrollierte klinische Studien (Töws und Antes 2015). Jährlich werden über 20'000 neue Studien publiziert und 45'000 weitere sind in der Phase der Durchführung. Das Vertrauen in die Ergebnisse solcher Studien ist hoch. Einige kritische Stimmen stellen ihre Bedeutung für die Entscheidungsfindung im klinischen Alltag allerdings in Frage, da sie als experimentelles Studiendesign unter künstlichen Bedingungen durchgeführt werden und damit ihre Ergebnisse nicht auf andere Patienten unter Alltagsbedingungen übertragen werden können.

Forschungssynthese und -analyse liefert die Grundlage für eine evidenzbasierte Medizin. Solche Forschungs- bzw. Evidenzsynthesen sind z.B. systematische Übersichtsarbeiten (sog. *systematic reviews*, mit oder ohne Metaanalysen) oder HTA-Berichte, aber auch Medizinische Leitlinien (für Diagnostik oder Therapie) sowie Patienteninformationen, welche im Idealfall nach strengen systematischen Kriterien unter Einbezug der vorhandenen wissenschaftlichen Erkenntnisse erarbeitet werden.

Die weltweit aufgrund ihrer hohen Standards bekanntesten systematischen Übersichtsarbeiten sind die *Cochrane Reviews*⁴³, welche in regelmässigen Zeitabständen bezüglich des neusten Forschungsstands überarbeitet und in der *Cochrane Library*⁴⁴ publiziert werden. Neben ihrer Bedeutung für die evidenzbasierte Medizin tragen die Arbeiten des Cochrane-Netzwerkes auch massgeblich zur methodischen Weiterentwicklung und zur Verlässlichkeit der Resultate der klinischen Forschung bei. Cochrane hat sich – seit seiner Gründung in den 1990er Jahren - für forschende Ärztinnen und Ärzte zu einer wichtigen Informationsquelle entwickelt. Eine weiterführende Perspektive hat das Netzwerk EQUATOR (*Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*⁴⁵) entwickelt, welches Richtlinien für das Verfassen von wissenschaftlichen Berichten erarbeitet und regelmässig aktualisiert.

Damit Evidenzsynthesen aussagekräftig und verlässlich sind, müssen die berücksichtigten klinischen Studien von guter Qualität sein. Bei der Durchführung einer Metaanalyse muss die Qualität der vorhandenen Einzelstudien gewichtet werden. Weltweit existieren zum Teil sehr unterschiedliche Systeme bzw. Skalen der Qualitätsbeurteilung, was in der Vergangenheit dazu geführt hat, dass je nach angewandter Beurteilungsskala in Metaanalysen eine veränderte Einschätzung der Wirksamkeit von Interventionen resultierte (Moher et al. 1998). Um diesem Problem entgegenzuwirken, hat die international aufgestellte GRADE Arbeitsgruppe (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) im Jahr 2000 begonnen, einen allgemeinen, sinnvollen und transparenten Prozess zur Bewertung der Qualität der Evidenz und der Stärke der Empfehlung zu entwickeln (Atkins et al. 2004; Guyatt et al. 2008; Schünemann et al. 2003). Viele internationale Organisationen haben die Entwicklung dieses Ansatzes unterstützt und nutzen seitdem GRADE.

5.2 Akademisch-initiierte Studien

Viele der klinischen Studien werden von der Pharmaindustrie finanziert und primär als Phase III-Studien durchgeführt. Hauptziel ist eine möglichst rasche Marktzulassung der neuen Produkte. Die von den Industriestudien untersuchte Fragestellung steht dabei in direktem Bezug zum wirtschaftlichen Potenzial eines möglichen Endprodukts. Auf diesem Hintergrund ist die in der Fachliteratur häufig formulierte Kritik der Interessengebundenheit bei den Industriestudien zu verstehen (DeAngelis 2006; Flacco et al. 2015; Sackett et al. 1996; Schott et al. 2010; Stamatakis et al. 2013).

Die wissenschaftsgetriebenen bzw. akademisch initiierten klinischen Studien (*Investigator Initiated Clinical Trials*, IICTs) – auch industriunabhängige oder nicht-kommerzielle Studien genannt – stellen nach wie vor ein kleines Segment der klinischen Studien dar. Die eher generischen Fragestellungen der IICTs sind für die Industrie von untergeordnetem Interesse, jedoch von grossem Interesse für die öffentliche Gesundheit (d.h. für das Gesundheitssystem, die Krankenversorgung und Prävention).

Das Themenspektrum umfasst unter anderem:

- Therapieoptimierungen;

⁴³ Cochrane ist ein internationales Netzwerk von Wissenschaftlern und Ärzten, das sich an den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin orientiert, mit dem zentralen Ziel, die wissenschaftlichen Grundlagen für Entscheidungen im Gesundheitssystem zu verbessern. www.cochranelibrary.com.

⁴⁴ Die Schweizerische Akademie für medizinische Wissenschaften (SAMW) hat sich mittels einer Nationallizenz dafür eingesetzt, dass alle Ärzte und Gesundheitsfachleute in der Schweiz sowie die interessierten Bewohnerinnen und Bewohner bis auf weiteres kostenlosen Zugang zur *Cochrane Library* haben (<https://www.samw.ch/de/Projekte/Zugang-Fachliteratur/Nationallizenz-Cochrane-Library.html>).

⁴⁵ www.equator-network.org

- methodologische Entwicklungen im Bereich der klinischen Forschung;
- Entwicklung von Behandlungsverfahren für Kinder;
- Entwicklung von Behandlungsverfahren für seltene Krankheiten;
- Pharmakovigilanz;
- Verbesserung der Versorgungsqualität.

IICTs sind gerade aufgrund ihrer Themenoffenheit wichtig für den klinischen Fortschritt. Sie stellen besondere Anforderungen an die Durchführung, Finanzierung und Qualitätssicherung. In der Regel tragen Prüfärztinnen und -ärzte oder deren Institutionen (der Universitätsmedizin) die Gesamtverantwortung für die Studie und treten auch als Sponsoren der Studien auf. Für die Unterscheidung von kommerziellen und nichtkommerziellen Studien können verschiedene Kriterien herangezogen werden [adaptiert nach (Bührlen et al. 2010)]:

- Zulassungsstatus: Wenn die Prüfsubstanz noch gar nicht zugelassen ist oder für eine bestimmte Indikation noch nicht zugelassen ist, kann in der Regel davon ausgegangen werden, dass die Studie mit dem Zweck der Marktzulassung bzw. Indikationserweiterung vorgenommen wird und deshalb ein kommerzielles Interesse im Vordergrund steht.
- Sponsor: Sponsor ist nach Artikel 2 Absatz c KlinV eine 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. Wenn der Sponsor eine gewinnorientierte Institution ist, kann davon ausgegangen werden, dass die klinische Studie einen kommerziellen Zweck verfolgt.
- Finanzierung: Finanzielle Zuwendungen eines gewinnorientierten Unternehmens an die durchführende Einrichtung sprechen für den kommerziellen Charakter der Studie, insbesondere dann, wenn das finanzierende Unternehmen gleichzeitig der Hersteller des zu prüfenden Produkts ist. Studien, die vollständig aus öffentlichen Mitteln finanziert werden, können per definitionem als nichtkommerziell angesehen werden. Es kommen allerdings – immer mehr – auch Ko-Finanzierungsmodelle in der Form eines *Public Private Partnership* (PPP) zur Anwendung.

6 Akteure, Instrumente, Finanzierung

Wirtschaft, öffentliche Hand (Bund und Kantone), Hochschulen und Ausland sind Akteure sowohl bei der Durchführung von F&E Aktivitäten (siehe Kapitel 6.1.) wie auch bei der Finanzierung (siehe Kapitel 6.2.). F&E-Aktivitäten können in der Schweiz finanziert und im Ausland durchgeführt werden oder umgekehrt. Hochschulen und Privatindustrie können Forschung selbst durchführen oder Dritte mit der Ausführung beauftragen. Überdies finden Forschungsaktivitäten in Kooperationen statt. Zu nennen sind hier a) Partnerschaften zwischen Unternehmungen und b) Partnerschaften zwischen Unternehmungen und öffentlichen Hochschulen (*Public Privat Partnership*, PPP).

6.1 Akteure

In klinischen Studien werden Fragestellungen und Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung mit jenen der patientenorientierten klinischen Forschung und der medizinischen Forschung verknüpft. Als übergeordnetes gemeinsames Ziel solcher Studien steht, einen belegbaren Nutzen für die Patientinnen und Patienten zu schaffen. In diesem Prozess sind viele, verschiedene Stakeholder involviert.

Im Bereich der klinischen Forschung, mit welcher Arzneimittel entwickelt oder deren Wirkung erforscht werden, sind folgende öffentlichen und privaten Institutionen aktiv:

Akademische Forschung

- Hochschulen (ETH, Uni, FH, PH);

- Universitätsspitäler, *Clinical Trial Units* (CTUs), Kantonsspitäler, grössere Zentrumsspitäler, Privatspitäler sowie Netzwerke und Cluster davon;

Industrieforschung

- private Firmen (multinationale, aber auch vermehrt kleinere Unternehmungen) im Bereich der Pharmaindustrie und in den Bereichen Life Sciences und Biotechnologie;
- *Clinical research organisations* (CROs), welche klinische Forschung im Auftrag von privaten Firmen durchführen.

Im Gegensatz zu den akademischen Forschungseinrichtungen und zur Industrie, welche ein grosses Interesse und auch entsprechende Mittel für die Forschung haben, hat die klinische Forschung an den universitären Kliniken und Zentrumsspitalern sowie den forschenden Privatkliniken mit spezifischen Herausforderungen zu kämpfen. Da der Grundauftrag der Spitäler bei der medizinischen Versorgung liegt und diese unter einem immer stärkeren Kostendruck stehen, ist auch eine dauerhafte Sicherung der Finanzierung der klinischen Forschung an den Spitalern nach Auskunft der betroffenen Akteure ungewiss. Die Finanzierung von klinischen Studien wird immer schwieriger, unter anderem verschärft durch die Einführung des neuen Tarifsystems DRG⁴⁶. Zwar wissen die Verantwortlichen, dass klinische Forschung in all ihren Ausprägungen das entscheidende Element zur ständigen Verbesserung der Patientenversorgung ist und letztlich mittelfristig zu einer Kostenreduktion führen kann (BAG/SAMW 2014), da Forschung (und Lehre) aber nicht durch Dienstleistungseinnahmen querfinanziert werden dürfen (Art. 49 KVG), sind die Spitäler für die Förderung der klinischen Forschung auf zusätzliche kantonale und andere Mittel angewiesen, welche von Kanton zu Kanton variieren (KPMG 2015).

In den letzten Jahren wurden vor dem Hintergrund des zunehmenden Kostendrucks und der Professionalisierung der klinischen Forschung kontinuierlich Kompetenzen und Strukturen zur Optimierung von Planung und Durchführung klinischer Studien aufgebaut: so etwa an den Universitätsspitalern mit den vor gut zehn Jahren eingerichteten *Clinical Trial Units* (CTU) und an den Universitäten mit den Departementen für klinische Forschung (DKF). Darüber hinaus sind örtliche wie auch überregionale Strukturen entstanden, welche medizinische Netzwerke strukturell oder thematisch neu organisieren und bündeln: die Schaffung von regionalen Zentren (Clustern) sowie die Gründung von (thematischen oder datenorientierten) überregionalen oder nationalen Plattformen. Zu nennen sind etwa:

- die „Hochschulmedizin Zürich“ als institutionalisierte Zusammenarbeit der beiden Hochschulen Universität Zürich und ETH Zürich und den universitären Spitalern, um Forschung und Lehre zu fördern bestehende Kooperationen zu stärken und neue Projekte zu lancieren;
- „*Health 2030*“ in der Westschweiz, welches durch die Universitäten Genf, Lausanne und Bern, gemeinsam mit der EPFL und den Universitätsspitalern CHUV in Lausanne, HUG in Genf und dem Inselspital in Bern getragen wird, um gemeinsame Aktivitäten im Bereich der Forschung, Lehre und den Dienstleistungen hinsichtlich der Realisierung einer personalisierten und digitalisierten Gesundheit zu fördern;
- die Cluster „Zürich-Basel“ bzw. „Bern-Lausanne-Genf“, die im Rahmen der Bundesinitiative *Swiss Personalised Health Network* (SPHN) gebildet wurden;
- der Verband Universitäre Medizin Schweiz (2015 gegründet): neben den Universitätsspitalern sind hier auch die Medizinischen Fakultäten organisiert. Damit wurde die 15 Jahre bestehende informelle Zusammenarbeit unter den Universitätsspitalern formalisiert. Der Verband hat zum Ziel, die Besonderheiten der universitären Medizin aufzuzeigen, die Patientenbehandlung, Forschung und Lehre zu vereinen und deren Interessen zu koordinieren.

⁴⁶ DRG (*Diagnosis Related Groups*) ist ein Finanzierungssystem für die Abrechnung von stationären Behandlungen an Spitalern.

6.2 Förderinstrumente und Finanzierung

6.2.1 Förderinstrumente

Die Auswahl an Förderinstrumenten ist vielfältig und variiert je nach Förderinstanz und deren Zielsetzung. Zu den wichtigsten Förderinstrumenten des Bundes generell gehören die Programm- und Projektförderung (national und international), welche *indirekt* über die Förderinstitutionen (SNF, KTI, SAMW) sowie *direkt* über die institutionelle Förderung von Forschungsinfrastrukturen (Art. 15 FIFG) angewendet werden (siehe Kapitel 7.1 und 7.2). Die nachfolgende Auflistung soll einen groben Überblick über die Förderinstrumente geben:

Tabelle 4: Übersicht über die verschiedenen Finanzierungs- und Förderquellen klinischer Forschung

Öffentlich finanzierte Forschung	
SBFI	Institutionelle Förderung und Projektförderung <ul style="list-style-type: none"> – Grundbeiträge (die auch für Grundlagen- und angewandte Forschung eingesetzt werden) nach HFKG – direkte Förderung von ausserhochschulischen Forschungseinrichtungen von nationaler Bedeutung, welche Grundlagen für die klinische Forschung bereitstellen (SCTO) und auch Arzneimittelforschung betreiben (SAKK) nach Artikel 15 FIFG – nationale Initiativen: SPHN / personalisierte Medizin – Projektfinanzierung im Rahmen der europäischen Rahmenprogramme (Horizon2020) – Finanzierung internationaler Forschungsorganisationen nach Artikel 28 FIFG
SNF	Programm- und Projektförderung: <ul style="list-style-type: none"> – reguläre Projektförderung und Sonderprogramme (IICT, <i>protected time</i> u.a.) – Nationale Forschungsprogramme (NFP) und Nationale Forschungsschwerpunkte (NFS) im Bereich Medizin, Biotechnologie, <i>Life Sciences</i>
KTI	KTI unterstützt generell Projekte im Bereich der angewandten Forschung und Entwicklung und im Besonderen im Medtech- und Biotechbereich sowie in der Pharmakologie. Bedingung: Zusammenarbeit mit Wirtschaftspartnern.
SAMW	Programm-, Projekt- und Personenförderung: Förderstipendien, Förderprogramme der spezifischen Fonds
Hochschulen	Forschungszentren (Departemente für klinische Forschung, DFK); je nach strategischen Schwerpunkten der einzelnen Hochschulen vermehrt auch translational Medizin (neben der Grundlagenforschung).
Universitätsspitäler, Kantonsspitäler	Forschung an: <ul style="list-style-type: none"> – CTUs an fünf Schweizer Universitätskliniken (Basel, Bern, Genf, Lausanne, Zürich) und Kantonsspital St. Gallen – Zudem: Mehrere Kantonsspitäler (Luzern, Tessin und Aarau) haben ihre Aktivitäten auf dem Gebiet der klinischen Forschung verstärkt. – Spezialkliniken
Privat finanzierte Forschung	
Pharma-Industrie	Forschung im Eigenbereich; Auftragsforschung; Kooperationsforschung / PPP: Die Pharmafirmen arbeiten bei der Auftragsforschung mit qualifizierten Auftragsforschungsinstituten (sog. <i>Clinical Research Organisations</i> , CROs) und anderen Organisationen auf Vertragsbasis zusammen.
Private Kliniken	Programm- und Projektförderung
Stiftungen	<ul style="list-style-type: none"> – Programm-, Projekt- und Personenförderung (je nach Stiftungszweck, in spezifischen Bereichen der Medizin); – Institutionenunterstützung (Unterstützung von ausseruniversitären Forschungseinrichtungen)
Krankenversicherungen	Projektförderung, Auftragsforschung: (Mit-)Finanzierung von Forschungsprojekten, deren Ergebnisse für die Kassen interessant sein könnten (z.B. im Bereich Versorgungsforschung)

6.2.2 Finanzierungsquellen

Gemäss BFS-Finanzierungsstatistik für Forschung und Entwicklung (F&E) in der Schweiz beliefen sich die F&E-Aufwendungen 2015 auf insgesamt CHF 22.1 Mia. Dies entspricht einem Wachstum von 10.5 % gegenüber 2012. Von den Gesamtaufwendungen flossen die meisten Mittel in die Grundlagenforschung (rund 38 %), in die experimentelle Entwicklung ein Drittel (33 %) und in die angewandte Forschung 29 %. Von den Aufwendungen der Privatindustrie ging der Hauptteil (rund 45 %) in die experimentelle Entwicklung, 33 % in die angewandte Forschung und 23 % in die Grundlagenforschung⁴⁷.

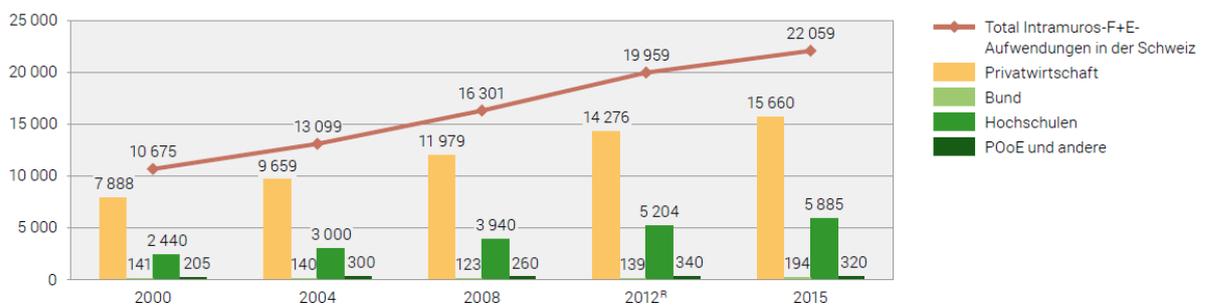
Vom Gesamtvolumen F&E investierte die Privatwirtschaft als wichtigster Akteur 2015 mehr als CHF 15 Mia. in F&E in der Schweiz (entspricht 71 %) ⁴⁸.

Der zweitwichtigste Akteur bei den F&E-Aufwendungen sind die Hochschulen (ETH, Uni, FH, PH). Sie investierten ihrerseits rund CHF 6 Mia. (27 % der F+E-Investitionen 2015). Die prozentuale Beteiligung der einzelnen Sektoren an den Gesamtaufwendungen hat sich dabei seit 2000 nur geringfügig verändert wie unten stehende historische Entwicklung zeigt:

Intramuros-F+E-Aufwendungen nach Sektor, 2000–2015

In Millionen Franken zu laufenden Preisen

G 2.1



^a - revidierte Daten

Quelle: BFS – Forschung und Entwicklung (F+E) Synthese Schweiz (F+E Schweiz)

© BFS 2017

Abbildung 2: Intramuros F+E-Aufwendungen nach Sektor, 2000-2015 (in Millionen Franken zu laufenden Preisen)

Die Investitionen der Hochschulen sind in absoluten Zahlen deutlich weniger wichtig als die der Privatwirtschaft. Ihre relative Bedeutung nahm aber stetig zu: betrug der F&E-Aufwand der Hochschulen 2012 noch 22.9 % (gegenüber 73.9 % der Privatwirtschaft), belief er sich 2015 auf 26.7 % (gegenüber 71 % der Privatwirtschaft).

Von allen Branchen investierte die Pharmabranche am meisten in F&E. Sie erbrachte 35 % bzw. CHF 5,5 Mia. der gesamten privaten F&E-Aufwendungen. Dies bedeutet eine Steigerung von 11 % zu 2012. Diese hohen finanziellen Investitionen in den hiesigen Forschungsplatz belegen auch die Bedeutung des Standorts Schweiz und zeugen vom treibenden Innovationsgedanken innerhalb der Pharmafirmen: Insbesondere die Firmen mit Hauptsitz in der Schweiz (Actelion, Novartis, Roche) investierten viel in F&E, aber auch Merck, Janssen-Cilag und Vifor tätigten grosse F&E-Investitionen (Interpharma 2016)⁴⁹.

⁴⁷ Quelle:

<https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/querschnittsthemen/wohlfahrtsmessung/aktivitaeten/oekonomis-che-produktion/ausgaben-f-und-e.assetdetail.3282863.html>

⁴⁸ Bei diesen Aufwendungen handelt es sich um sog. Intramuros-Aufwendungen, da es sich um Forschungstätigkeiten innerhalb der Firmen handelt. 87 % werden durch Schweizerische Quellen finanziert, 13 % durch ausländische. Vergleicht man die Beteiligung der privaten Finanzierung an Forschung und Entwicklung (F&E) mit andern Ländern, sind die Ausgaben der Privatindustrie nur in Japan, Südkorea und Israel (85 %) höher, Frankreich und Deutschland bewegen sich in der gleichen Höhe, Italien deutlich tiefer (55 %).

⁴⁹ Allein Roche und Novartis halten rund 10 % der Marktanteile bei Medikamenten (SWIR 2015).

Klinische Studien – und namentlich die im Postulat angesprochenen IICTs – werden durch diverse, in der Regel nicht-kommerzielle Finanzquellen finanziert: durch den SNF, universitätseigene Forschungsfonds sowie in- und ausländische private Stiftungen. Die Aufgabe des Bundes besteht darin, im Rahmen seiner Hochschulfinanzierung nach HFKG einen subsidiären Grundbeitrag an Forschung und Lehre, und im Rahmen seiner Forschungsförderungspolitik nach FIG, eine subsidiäre Grundfinanzierung für die in der klinischen Forschung notwendigen Infrastrukturen bereitzustellen und indirekt über den SNF klinische Forschungsprojekte zu fördern (zum Finanzierungsvolumen und den entsprechenden Förderinstrumenten (siehe Kapitel 7.1).

Konkrete Zahlen zur Finanzierungsbeteiligung der Kantone bzw. der Hochschulen für die klinische Forschung liegen nicht vor. Die Universitätsspitäler haben im Rahmen des Koordinationsauftrags des Bundes für die Periode 2017-2020 im Rahmen der CTUs *Inkind*-Leistungen (Sachleistungen) von rund CHF 58 Mio. für die klinische Forschung generell und zusätzlich über CHF 7 Mio. für die pädiatrische Forschung ausgewiesen. Die finanzielle Beteiligung der Kantone an den Kosten für Lehre und Forschung an den Universitätsspitalern variiert und lässt sich nur für die Aufwendungen Lehre und Forschung als Pauschale benennen: Der Kanton Bern finanziert Forschung und universitäre Lehre 2013 insgesamt mit CHF 97.1 Mio., Basel mit CHF 106.5 Mio. und Zürich mit CHF 86.3 Mio., Genf mit einem pauschalen Staatsbeitrag von CHF 188.7 Mio., also ungefähr doppelt so hoch wie die Deutschschweizer Kantone (KPMG 2015).

Die Bedeutung bzw. das Interesse der einzelnen Financier unterscheidet sich auch nach Studienphasen. Laut der wichtigsten internationalen Datenbank für klinische Studien (www.clinicaltrials.gov), in welcher auch ein Grossteil der in der Schweiz durchgeführten Studien verzeichnet ist, wurden zwischen 2010 und 2015 insgesamt 843 klinische Studien mit Arzneimitteln der Phasen I-IV in der Schweiz durchgeführt (siehe Abbildung 3), wovon insgesamt 587 (70 %) durch die Industrie finanziert wurden⁵⁰. Bei den Industriestudien dominieren mit über 40 % deutlich die Phase-III-Studie, vergleichbar mit Deutschland und Frankreich. Bei der akademisch initiierten Forschung ist die Studienaktivität in allen vier Phasen etwa ähnlich. Für Studien in Phase III sind die Kosten aufgrund der eher langen Laufzeit und grossen Patientengruppen (300 bis 3000 Personen) hoch, sie betragen schnell mehrere Millionen CHF (bei Durchschnittskosten von CHF 2'000 bis CHF 6'000 pro Patient in der Schweiz). Diese Kosten können von der öffentlichen Hand (wie SNF) nicht finanziert werden. Solche Studien werden von den Pharmafirmen häufig in Zusammenarbeit mit den Kliniken und Arztpraxen in vielen Ländern gleichzeitig durchgeführt. Im Zentrum steht die Bestätigung der Sicherheit und Wirksamkeit des Prüfmedikamentes, um bei positivem Ausgang die Marktzulassung für ein neues Medikament zu erhalten (i.d.R. kann erst nach Abschluss der Phase III der Zulassungsantrag auf ein Medikament gestellt werden⁵¹). Aufgrund der Ergebnisse aus den Phase-III-Studien wird festgelegt, wie das Medikament künftigen Patienten verordnet werden kann. Mit der Klärung der Zulassung und der Kostenübernahme durch die Krankenversicherungen werden auch die Marktchancen für die Pharmafirmen definiert. Die Entwicklung eines neuen, innovativen Arzneimittels ist kostenintensiv und dauert in der Regel zwischen 10-15 Jahren. Das wirtschaftliche Risiko für die Pharmaindustrie ist nicht

⁵⁰ Aufgrund einer fehlenden aussagekräftigen Statistik zur Anzahl klinischer Versuche in der Schweiz werden hier als Proxy Zahlen aus der internationalen Datenbank www.clinicaltrials.gov verwendet. Eine vollständige Übersicht über Anzahl und Art der klinischen Studien in der Schweiz wird erst einige Jahre nach der Einführung des zentralen Registers der Ethikkommissionen (BASEC) abrufbar sein. Abfragekriterien in der erweiterten Suchmaske von clinicaltrials.gov: *Study Type: Interventional Studies; Intervention/Treatment: Drug; Country: Switzerland; Phase: Phase I-IV; Funder Type: Industry bzw. all other; From: 01/01/2010-31/12/2015*. Datenbankabfrage: Herbst 2015.

⁵¹ Mit dem Trend zur Präzisionsmedizin steigt der Druck seitens Industrie, Leistungserbringer und Selbsthilfeorganisationen auf die Arzneimittelbehörden, immer früher im Prozess der Arzneimitteltestung zuzulassen. Immer mehr Arzneimittel (insbesondere im Bereich der Onkologie) werden bereits nach Phase II der klinischen Erprobung (teil-)zugelassen (z.B. begrenzt auf bestimmte Indikationen oder mit Auflagen, dass Daten nachgeliefert werden). Damit fehlen zunehmend aussagekräftige Phase-III-Studien, die der Beurteilung von Wirksamkeit, Qualität und Sicherheit dienen.

unerheblich, da nur wenige der Testsubstanzen auf den Markt kommen, aber diesbezügliche Forschung finanziert werden muss⁵².

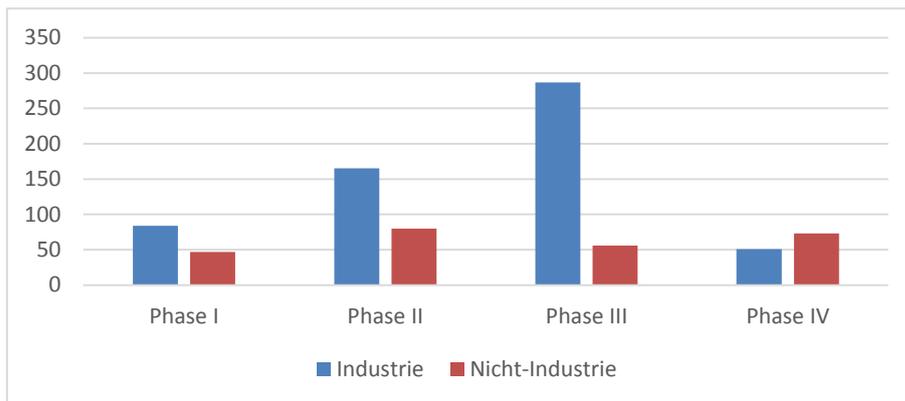


Abbildung 3: Finanzierung von Arzneimittelstudien in der Schweiz, 2010-2015 (Quelle: siehe Fussnote 50, www.clinicaltrials.gov).

Ohne das heute gut funktionierende Zusammenspiel von öffentlicher und privater Forschungsfinanzierung und ohne eine weitere, konsequente Förderung dieses Ansatzes, könnten viele akademisch initiierte Studien nicht durchgeführt werden. Die Ko-Finanzierungen werden im Grundsatz als unproblematisch angesehen, da die Studien in einem hoch standardisierten Regelverfahren durchgeführt werden und den international gültigen Standards entsprechen (müssen)⁵³. Aufgrund der kleinen Patientenzahlen und der relativ hohen Kosten für die klinische Forschung in der Schweiz werden grossangelegte Studien (Phase-III-Studien), sog. Multizenterstudien, in Europa immer wichtiger und auch häufiger mit Schweizer Beteiligung durchgeführt (siehe Kapitel 7.2.3).

6.3 Klinische Forschung: Fördersysteme im Vergleich

Die folgende Übersicht vermittelt einen holzschnittartigen Einblick in die Förderung der klinischen Forschung einzelner, ausgewählter Länder:

- **Amerika** wird von verschiedenen Experten als Referenzgrösse für die klinische Forschung gesehen. Hier werden nicht-kommerzielle Studien primär durch die weltweit grösste Förderorganisation, der *National Institutes of Health* (NIH), mit einem vom amerikanischen Parlament verfügbaren Jahresbudget (2016 rund CHF 31 Mrd.⁵⁴) unterstützt. Zudem wird auch die Zusammenarbeit von öffentlichen Institutionen, Stiftungen (wie z.B. Gates Stiftung, siehe Kapitel 7.1.4.) und der Industrie über PPP mit einer nationalen Strategie gezielt gefördert. Besonders erwähnenswert sind die grosse Aktivität im Bereich der präklinischen Forschung und Frühphasenentwicklung sowie eine starke Vernetzung zwischen Industrie, Grundlagenforschung und Klinik⁵⁵.

⁵² Von 10'000 in Forschungslabors getesteten Substanzen gelangen schliesslich zehn Substanzen in die Phase der klinischen Prüfung. Davon wiederum kommt nur eine Substanz als Medikament in den Handel (Interpharma 2016).

⁵³ Für die Schweiz wichtig sind hier beispielsweise die „Richtlinie der SAMW „Zusammenarbeit Ärzteschaft – Industrie“ oder die Richtlinie der SCTO „Guidelines for good operational practice“. Art. 55 des rev. HMG hält zudem fest, dass Unterstützungsbeiträge unter anderem für Forschung keine nicht gebührenden Vorteile sind, sofern bestimmte Kriterien erfüllt sind. Diese Kriterien werden in den Ausführungsbestimmungen konkretisiert [derzeit in der Vernehmlassung].

⁵⁴ Seit 2000 hat sich dieses Budget praktisch verdoppelt, von rund USD 17 Mia. auf USD 32 Mia. 2016. s. <https://officeofbudget.od.nih.gov/pdfs/FY16/Approp%20History%20by%20IC%20FY%202000%20-%20FY%202016.pdf>

⁵⁵ Diese Aspekte sind – neben den schlanken, relativ kurzen Bewilligungsverfahren – ein gewichtiger Standortvorteil von Amerika gegenüber anderen Ländern.

- **Grossbritannien** verfügt über ein zentralisiertes Gesundheitssystem. Klinische Studien werden durch eine öffentliche Sockelfinanzierung gefördert. Zu den wichtigsten Forschungsförderern gehören a) die staatliche Förderagentur *Medical Research Council* (MRC) für die Koordination und Förderung der medizinischen Forschung mit einem Budget von CHF 724 Mio. 2016/2017 (12 % des gesamten Forschungsbudgets⁵⁶) und b) das 2006 von der englischen Regierung gegründete *National Institute for Health Research* (NIHR) mit einem Budget von CHF 1.3 Mia. CHF.⁵⁷ NIHR ist die grösste Forschungsförderungsagentur für die klinische Forschung in Europa. Wie in der Schweiz (und Deutschland) gibt es auch in Grossbritannien *Clinical Trials Units* (CTUs), welche professionelle Unterstützung für klinische Studien anbieten: Für die Forschungsinfrastrukturen sind auf übergeordneter Ebene das NIHR *Clinical Research Network Coordinating Centre* (CRNCC), für die klinische Forschung das NIHR *Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre* (NETSCC) zuständig⁵⁸. Die kollaborative Plattform der CTUs *UK Clinical Research Collaboration* (UKCRC; 2004 gegründet) koordiniert die öffentlich finanzierten nationalen Aktivitäten, der Förderorgane, Industrie und Regulationsbehörden, Hochschulen und Patientengruppen. Auch in England spielen wie in USA neben der Finanzierung durch die öffentliche Hand Stiftungen (wie der *Wellcome Trust*, der eng mit dem MRC zusammenarbeitet) eine bedeutende Rolle⁵⁹.
- In **Italien** ist die Arzneimittelforschung zum Grossteil von der Industrie finanziert. Die Unterfinanzierung von nicht-kommerziellen Studien und der damit verbundene dramatische Rückgang solcher Studien führte in Italien 2005 zur Gründung eines Fonds für nicht-kommerzielle Studien, in welchen die Industrie einen Zwangsbeitrag leisten musste: Demnach waren 5 % der Summe, welche die Pharmaindustrie für ihr Marketing in Italien ausgibt, in diesen Fonds (angesiedelt bei der *Agenzia Italiana del Farmaco* AIFA) einzubezahlen. Jährlich flossen damit bis zu EUR 40 Mio. in den Fonds, welcher über thematische Schwerpunkte gezielt Ausschreibungen im Bereich unabhängige Studien zur Arzneimittelanwendung lancierte. Aufgrund fehlender politischer Unterstützung sowie der anhaltenden Finanzkrise wurde der Fonds nach wenigen Jahren⁶⁰ eingefroren (Bühlren et al. 2010).
- In **Deutschland** wurden in den vergangenen Jahren die klinische Forschung und deren Rahmenbedingungen gezielt verbessert. Das zuständige Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) ist für die generellen Rahmenbedingungen, die übergeordnete Definition von strategischen Forschungsschwerpunkten⁶¹ wie auch die dauerhafte Förderung von Forschungseinrichtungen zuständig. Die themenoffene und kompetitive Projektförderung von klinischen Studien erfolgt in Deutschland primär direkt über die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Die DFG hat keine Budgetrestriktion für solche Studien. Somit verfügt die DFG über eine gewisse Flexibilität, wenn die Begutachtung eine herausragende

⁵⁶ https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/505308/bis-16-160-allocation-science-research-funding-2016-17-2019-20.pdf; Budget für £ 581 Mio. für 2016/2017; £ 2367 Mio. für 2016-2020.

⁵⁷ <https://www.nihr.ac.uk/about-us/documents/NIHR-Annual-Report-2015-16.pdf>; £ 1.037 Mio. für 2015/2016.

⁵⁸ Zu beachten ist, dass in England eine langfristige Strategie für die Positionierung der Life Sciences definiert wurde, innerhalb welcher auch die Zusammenarbeit zwischen Wissenschaft und Industrie gezielt gefördert werden soll (*Early Access Scheme*). Zudem soll das NIHR als Zentrum für experimentelle Medizin positioniert werden. <https://www.nihr.ac.uk/about-us/documents/NIHR-Annual-Report-2015-16.pdf>.

⁵⁹ Der *Wellcome Trust* (<https://wellcome.ac.uk/>) verfügt über ein Jahresbudget von rund CHF 680 Mio. allein für die biomedizinische Forschung (Zahlen 2014: 375 Mio. Grants, CHF 174 Mio. Infrastrukturen/*inkind*). Siehe auch <http://www.ukcrc.org/wp-content/uploads/2015/08/UKCRCHealthResearchAnalysis2014-WEB.pdf>. 2016 wurden für die Erforschung von Arzneimitteln (*drug development*) CHF 200 Mio. von der 2003 geschaffenen Innovationsabteilung gesprochen. Siehe dazu auch

https://wellcome.ac.uk/sites/default/files/WellcomeTrustAnnualReportFinancialStatements_160930.pdf

⁶⁰ Im Jahr 2008 wurden die letzten Beiträge aus diesem Fonds ausgezahlt, siehe dazu auch:

<http://www.aifa.gov.it/en/content/independent-research-drugs>.

⁶¹ Kernelement des Schwerpunktprogramms Gesundheit ist die Erforschung besonders weit verbreiteter Krankheiten (Volkskrankheiten). Dafür hat die Bundesregierung gemeinsam mit den Ländern neue Forschungsstrukturen geschaffen. Die sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung bündeln bundesweit die Kapazitäten zu den Themen Krebs, Demenzen, Herz-Kreislauf, Lunge, Diabetes und Infektionen.

wissenschaftliche Qualität der Anträge ergeben hat. So wurden 2015 zehn Studien mit rund € 13 Mio. und 2016 € 19 Mio. in diesem Programm bewilligt. Anteilsmässig sind das ca. 11 % vom Fördervolumen in den *Life Sciences*. In den vorangehenden Jahren wurden jährlich zwischen € 2 bis € 8 Mio. bewilligt⁶². Neben den klinischen Studien gehören auch die klinischen Forschergruppen zum strategischen Förderprogramm der DFG. So unterstützte die DFG 20 klinische Forschergruppen mit zusätzlich € 20 Mio. 2015, 17 Forschergruppen mit € 17 Mio. 2016.⁶³ Auf institutioneller Ebene wurde von der DFG eine ständige Senatskommission für Grundsatzfragen in der klinischen Forschung eingerichtet, welche zur Aufgabe hat, Politik und Behörden, Wissenschaft und die Öffentlichkeit in Angelegenheiten der klinischen Forschung zu beraten. Sie begleitet und entwickelt zudem die Förderprogramme der Medizin und die „Klinischen Studien“. Eine solche Aufgabe kommt in der Schweiz der Schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaft (SAMW) zu. Neben der DFG übernehmen weitere Forschungsförderorganisationen bzw. Forschungsinstitutionen wie die Max-Planck-Gesellschaft und die Helmholtz- sowie Fraunhofer-Einrichtungen auch in der medizinischen und klinischen Forschung eine wichtige Rolle.⁶⁴ Bei der Finanzierung einzelner klinischer Studien zu nennen sind auch die Krankenversicherer (gemeinsame Stiftung) und zunehmend auch Stiftungen, die Patientenselbsthilfe und die Programme der EU. Wie in der Schweiz wurden auch in Deutschland sog. Studienzentren (13 Koordinierungszentren, 400 Mitarbeitende) eingerichtet, die als Netzwerk organisiert sind und als zentrale Dienstleistungseinrichtungen der Hochschulen für klinische Studien fungieren.

Bei den vorgestellten Beispielen muss betont werden, dass jeder gewählte Förderansatz in einem spezifischen nationalen Fördersystem entwickelt wurde und nicht auf andere Länder übertragen werden kann. In der Schweiz gibt es keine öffentlichen Gesundheitsinstitute, die im Auftrag des Staates klinische Forschung betreiben. Es liegt in der Autonomie der Hochschulen, entsprechende Institute zu gründen und Forschungsschwerpunkte zu definieren bzw. Studien durchzuführen. Die Forschungsgesuche werden *bottom-up* eingereicht und im Rahmen kompetitiver Förderinstrumente bewilligt. Zu den Ausnahmen gehört die Programmförderung, wie etwa die NFP und die NFS, bei welchen neben wissenschaftlichen Kriterien auch politisch-strategische Aspekte eine Rolle spielen. Am ehesten mit der Schweiz vergleichbar ist das deutsche System. Deutschland wie die Schweiz haben in den vergangenen Jahren viel im Bereich der klinischen Forschung investiert (auf struktureller wie auch finanzieller Ebene, wie z.B. Schaffung von klinischen Studienzentren, Spezialförderprogramme, Ausbildungsprogramme für forschungsinteressierte Kliniker). Grossbritannien und die USA haben durch eine gezielte staatliche Förderpolitik und durch entsprechend hohe Fördervolumen den Bereich der klinischen Forschung stark gefördert.

Betrachtet man bei den Wissenschaftspublikationen den Impact (Wirkung) der „Klinischen Medizin“ – als ein Indikator für die Qualität der klinischen Forschung – in der Schweiz im internationalen Vergleich, so ergibt sich folgendes Bild: Lag der Impact der Schweizer Publikationen zu Beginn der 1980er Jahre

⁶² Jahresberichte DFG 2015 und 2016.

⁶³ Die klinischen Forschergruppen bilden eine besondere Form von Forschergruppen, welche durch die DFG gefördert werden. Grundgedanke ist die Förderung von Forschungs Kooperationen in der translationalen, klinischen Forschung wie auch die dauerhafte Einrichtung von wissenschaftlichen Arbeitsgruppen in Universitätskliniken. S. dazu auch Jahresbericht DFG 2016 http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/geschaeftsstelle/publikationen/dfg_jb2016.pdf, S. 174, 189.

⁶⁴ Bei den wichtigsten Förderorganisationen in Deutschland weiter zu erwähnen sind:

- a) die Fraunhofer-Gesellschaft, eine gemeinnützige Forschungsorganisation, welche sich auf angewandte Forschung und Entwicklung fokussiert und auch einen Forschungsschwerpunkt in *Life Sciences* (biomedizinische, pharmakologische und toxikologische Forschung, Medizinaltechnik u.a.) hat;
- b) die Helmholtz-Gemeinschaft, welche langfristige Ziele des Staates und der Gesellschaft zu verfolgen hat und über ein Jahresbudget von über 4 Mia. Euro verfügt. Davon werden gut zwei Drittel aus Mitteln der öffentlichen Hand finanziert (im Verhältnis 90:10 von Bund und Ländern). In der Gemeinschaft sind 18 naturwissenschaftlich-technische und medizinisch-biologische Forschungszentren zusammengeschlossen;
- c) die gemeinnützige Max-Planck-Gesellschaft wird primär durch öffentliche Mittel finanziert (2017 1.8 Mia. Euro; im Verhältnis 50:50 von Bund und Ländern), hinzukommen Drittmittel (Private und EU u.a.). Die Gesellschaft fungiert als Träger von verschiedenen Forschungseinrichtungen, darunter auch im Bereich Biologie und Medizin, mit Schwerpunkt auf der Grundlagenforschung.

praktisch 30 % unter dem weltweiten Durchschnittswert, hat er sich in der Folge kontinuierlich verbessert und zu Beginn der 2000er Jahre den weltweiten Mittelwert überschritten. Aktuell hat sich der Impact bei 10 % über dem weltweiten Mittelwert eingependelt. Die Schweiz belegt damit in der klinischen Medizin Platz 6 hinter USA, Niederlande, Kanada, Belgien und Finnland, aber vor Grossbritannien⁶⁵ (SBFI 2016)⁶⁶.

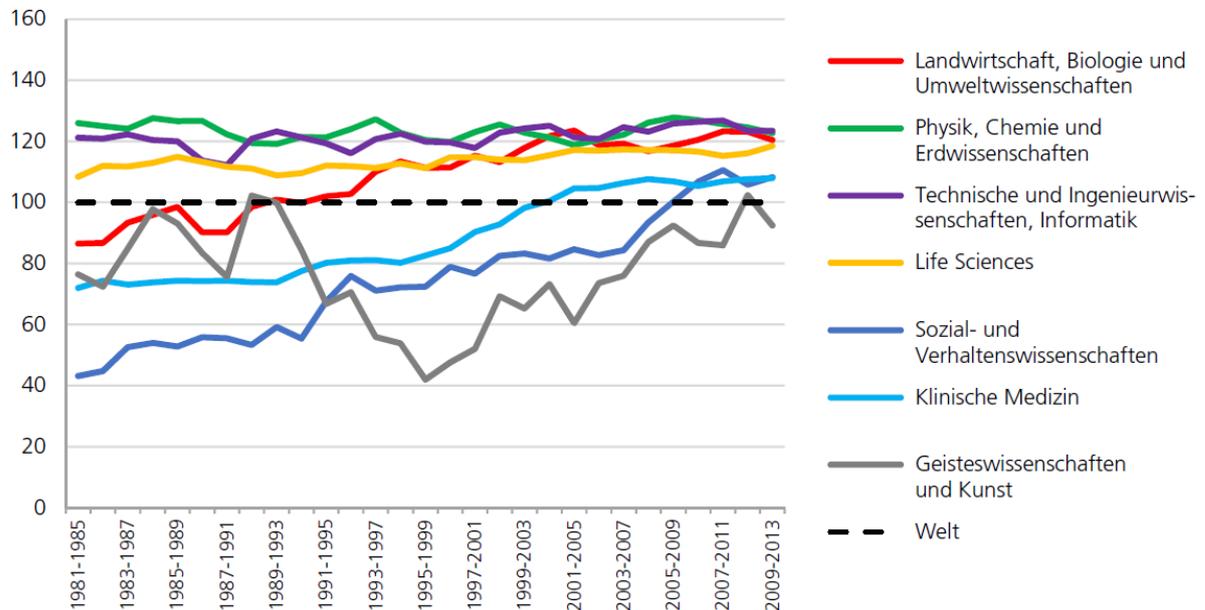


Abbildung 4: Entwicklung des Impacts der Schweiz nach Forschungsbereichen 1981-2013. Quelle: Thomson Reuters (SCI/SSCI/A&HCI), Bearbeitung SBFI, SBFI 2016, S. 25.

7 Massnahmen zur Förderung der klinischen Forschung

Der Bund hat in den letzten Jahren verschiedene wichtige Massnahmen ergriffen, um die klinische Forschung gezielt zu fördern. Darin eingeschlossen sind auch Studien zur Arzneimittelentwicklung. Im Folgenden sollen die verschiedenen – realisierten und geplanten - Massnahmen zur Förderung der klinischen Forschung vorgestellt werden (nationale und internationale Massnahmen).

7.1 Förderebene national

7.1.1 Institutionelle Förderung SBFI: Forschungsinfrastrukturen

Im Rahmen der Förderung von Forschungseinrichtungen von nationaler Bedeutung fördert das SBFI nach Artikel 15 FIG auch Forschungsinfrastrukturen im Bereich der medizinischen und klinischen Forschung. Zu nennen sind die SCTO (Dachorganisation der CTUs) und die SAKK, welche nachfolgend vorgestellt werden. Daneben gibt es weitere Forschungsinfrastrukturen, die für den präklinischen

⁶⁵ In Grossbritannien ist der Impact von 22 % 1987-1991 auf 20 % 2007-2011 gar zurückgegangen.

⁶⁶ In der Kategorie „Klinische Medizin“ ist die klinische Forschung ein Teilbereich. Eine spezifische Aufschlüsselung nach klinischer Forschung ist nicht möglich.

Bereich wichtige Grundlagen erarbeiten. Dazu gehören etwa das Schweizerische Institut für Bioinformatik (SIB) oder das *Istituto di Ricercha in Biomedicina* (IRB).

7.1.1.1 *Swiss Clinical Trial Organisation (SCTO)*

Eine wichtige Grundlage zur Professionalisierung der klinischen Forschung wurde mit der Einrichtung der *Clinical Trial Units* (CTUs) geschaffen. Im Auftrag des Bundes hat der SNF in der Periode 2008-2012 die Gründung von sechs Kompetenzzentren an den Universitätsspitalern und am Kantonsspital St. Gallen finanziert. Dies war das Ergebnis einer Projektausschreibung, innerhalb welcher auch Systeme anderer Länder verglichen wurden. Um auf die technischen, wissenschaftlichen und nicht zuletzt auch die administrativen Anforderungen auf nationaler wie internationaler Ebene adäquat reagieren zu können, wurde vom SNF in Zusammenarbeit mit der SAMW der Verein *Swiss Clinical Trial Organisation* (SCTO) gegründet und in der BFI-Periode 2013-2016 in Form einer Stiftung als nationale Koordinationsplattform konsolidiert⁶⁷. Als Dachorganisation der CTUs verfolgt die SCTO folgende Ziele:

- die Vernetzung und Zusammenarbeit zwischen den CTUs, der Akademie und der Industrie;
- eine qualitativ hochstehende und national harmonisierte klinische Forschungskultur, einschliesslich der dafür notwendigen Fort- und Weiterbildung;
- die Einbindung der nationalen klinischen Forschung in internationale Netzwerke (einschliesslich der Unterstützung bei der Studienvermittlung);
- günstige regulatorische Rahmenbedingungen für die klinische Forschung in der Schweiz.

Im Rahmen der BFI-Botschaft 2013-2016 hatte das SBFI der SCTO einen Prüfauftrag zur Konsolidierung erteilt, der auch die Integration der pathologiespezifischen Krebsorganisation SAKK evaluieren sollte. Eine wie ursprünglich vorgesehene alle Aspekte umfassende Stärkung der SCTO war aus finanziellen Gründen für die aktuelle BFI-Periode 2017-2020 nicht möglich. Die pathologiespezifische Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) hat ihre Zusammenarbeit mit der SCTO in der Förderperiode 2013-2016 weiter ausgebaut. Für die laufende Förderperiode 2017-2020 wird diese Zusammenarbeit stärker koordiniert werden müssen. Auf eine Integration der SAKK wird gegenwärtig verzichtet.

Seit 2017 wird die SCTO nach Artikel 15 FIFG durch das SBFI unterstützt (die Grundfinanzierung der Geschäftsstelle durch den SNF läuft weiter, so dass das gesamte Fördervolumen CHF 17.5 Mio. für 2017-2020 beträgt). Die von der SCTO organisierten zentralen Dienstleistungen zur Unterstützung der Forschenden sind pathologiespezifisch ausgerichtet. Diese Dienstleistungen werden in national koordinierten Plattformen gebündelt, mit je einer Spezialisierung an den sechs CTUs in den Universitätsspitalern Basel (Data Management), Bern (Biostatistik, Studienmethodologie), Genf (Monitoring), Lausanne (Regulatory Affairs) und Zürich (Auditing) sowie dem Kantonsspital St. Gallen (Projekt-Management).

Mit den Dienstleistungen sollen die Forschungsgruppen der (Universitäts-)Spitäler und deren Partner bei der Planung und Durchführung klinischer Studien gemäss Schweizerischem Humanforschungsgesetz und internationalen *Good Clinical Practice-Standards* (ICH-GCP-Standards) unterstützt und professionell beraten werden. 2015 hat das CTU-Netzwerk bereits 350 klinische Studien begleitet und unterstützt.⁶⁸ Neben Beratungsangeboten (z.B. für methodische, organisatorische, regulatorische oder finanzielle Aspekte) und Dienstleistungsangeboten (wie Studienvorbereitung, Studienassistenten und Monitoring) umfasst das Leistungsspektrum ein umfangreiches Portfolio an Aus- und Weiterbildungskursen für Prüfärzte und Studienpersonal.⁶⁹

⁶⁷ SCTO ist seit 1.1.2013 eine unabhängige Stiftung, die zum Ziel hat, personelle und logistische Ressourcen und Kompetenzen zur Verfügung zu stellen, um klinische Studien an den medizinischen Fakultäten zu planen, vorzubereiten, durchzuführen und auszuwerten helfen. Eine vergleichbare Initiative wurde in Deutschland mit der Gründung der sog. Koordinationszentren für klinische Studien lanciert (2005, Gründung von 13 Zentren).

⁶⁸ S. SCTO Faktenblatt, <https://www.scto.ch/de/network/ctu-network.html>.

⁶⁹ Die CTUs finanzieren ihr Angebot namentlich mit Fördermitteln für Forschungsprojekte, welche die Servicekosten der CTUs aber nur teilweise decken, und mit Mitteln der Heiminstitutionen.

Die fünf Universitätskinderospitäler (Basel, Bern, Genf, Lausanne, Zürich) und die drei pädiatrischen A-Kliniken (Aarau, Luzern, St. Gallen) haben 2012 gemeinsam das SwissPedNet gegründet, ein Schweizer Netzwerk der pädiatrischen Forschungszentren. Das Netzwerk hat die Aufgabe, klinische Studien in allen Indikationsgebieten und Altersgruppen zu fördern, zu ermöglichen, zu koordinieren und auszuführen. Es ist Teil der Organisation der SCTO und wird auch über die Bundessubventionierung unterstützt.

Die Gründung der CTUs und ihrer Dachorganisation SCTO hatte - und hat - einen positiven Einfluss auf die Entwicklung der klinischen Forschung in der Schweiz. Diese Einrichtungen sind eine wichtige Grundlage für die professionelle Begleitung von Forschenden auf nationaler wie internationaler Ebene. Ziel des Bundes ist, dass die eingerichteten Kompetenzzentren zur Planung und Durchführung von klinischen Studien an den Universitätsspitalern nachhaltig gesichert und die SCTO als Dachorganisation konsolidiert werden.

7.1.1.2 Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK)

Die patientenorientierte klinische Krebsforschung der SAKK (Erwachsene) und der SPOG⁷⁰ (Kinder und Jugendliche) erfolgt über Kollaboration in Form von Multizenterstudien. Sie findet an den verschiedenen Kliniken in der ganzen Schweiz statt. Da die Patientenzahlen an den einzelnen Zentren zu klein sind für die Durchführung mittlerer und grösserer Studien, werden namentlich bei der Krebsforschung in der Kinder- und Jugendmedizin vorwiegend internationale Studien durchgeführt.

Die SAKK ist eine profit-unabhängige Organisation der klinischen Krebsforschung, welche vom Bund subsidiär als Forschungsinfrastruktur nach Artikel 15 FIFG finanziert wird.⁷¹ Ziel der SAKK ist es, neue Krebstherapien zu erforschen und bestehende Behandlungen unter Berücksichtigung aller Therapie-Modalitäten weiterzuentwickeln sowie die Heilungschancen von krebskranken Patientinnen und Patienten zu verbessern. Im Zentrum der Forschungsaktivitäten stehen nichtgewinnorientierte klinische und translationale Krebsforschung, d.h. die Entwicklung, Durchführung, Auswertung und Publikation von klinischen Studien. Im Rahmen solcher Studien werden auch Fragen zur Prävention, Früherkennung, Diagnostik sowie der Nachsorge einer Krebserkrankung gestellt. Durch die Evaluation der Behandlungsqualität werden auch offene Fragen in der Patientenbetreuung beantwortet (*Outcome Research/Quality of Life Research*).

Die SAKK ist dezentral organisiert über ein Netzwerk von rund 20 Forschungsgruppen. Sie engagiert sich primär in der frühen Medikamentenentwicklung und hat hierfür verschiedene Zusammenarbeitsmodelle erprobt, die sie in den letzten Jahren diversifiziert hat. Die SAKK übernimmt dabei auch teilweise die gesetzlich definierte Sponsorenverantwortung. Neben der Finanzierung der Studien durch Bundesmittel setzt sie auch gezielt auf die Unterstützung der pharmazeutischen Industrie, welche IICTs mit bereits eingeführten Medikamenten mitfinanzieren (während die akademische Phase-I-Studien häufig von Stiftungen finanziert werden)⁷² oder bei denen die Firma Sponsor bleibt. Von Bedeutung für ein erfolgreiches Einwerben von Drittmitteln durch die SAKK sind dabei ein professionelles *Fundraising* und ein hervorragendes Netzwerk sowie eine exzellente Reputation der Studienleiter/in. Die SAKK baut auch weiter ihre strategischen Kollaborationen mit den Universitäten, Startups, der Industrie und Stiftungen aus. Mit all diesen Massnahmen soll sichergestellt werden, dass die Patienten in der Schweiz Zugang zu neuen Medikamenten und Therapiemöglichkeiten erhalten.

⁷⁰ Die kideronkologischen Spitalabteilungen der Schweiz haben sich zur Schweizerischen Pädiatrischen Onkologie Gruppe (SPOG) zusammengeschlossen. Fünf der neun Mitgliedskliniken sind in ein Universitätsspital integriert oder angegliedert.

⁷¹ Für die Förderperiode 2017-20 erhält die SAKK inkl. SPOG vom Bund CHF 27.2 Mio.

⁷² Der Beitrag aus Industriekooperationen umfasst für die Gesamtperiode 2013-2016 CHF 16 Mio., schwankt aber je nach Jahr beträchtlich

Tabelle 5: Finanzierung der Forschungsbeiträge der SAKK. Zahlen aus den Jahresberichten 2014-2016 der SAKK

Forschungsbeiträge SAKK	Erträge Industriekooperationen	Beitrag Bund (SBFI)	Stiftungen (KLS, KFS, weitere) ⁷³ , Spenden	Krankenversicherer	Andere (mehrere Quellen)
2013	33 %	36 %	19 %	-	13 %
2014	21 %	34 %	19 %	1%	25 %
2015	30 %	36 %	13 %	7%	14 %
2016	23 %	36 %	21 %	11%	9 %

Wie die Tabelle verdeutlicht, werden klinische Studien im Bereich der Onkologie bereits heute im Rahmen einer Ko-Finanzierung mit der Industrie unterstützt: So beteiligt sich die Privatwirtschaft mit durchschnittlich rund 20-30 % an den Kosten der von der SAKK durchgeführten Studien (wenn auch mit sehr unterschiedlicher Beteiligung pro Studie), der Bundesanteil beträgt mehr als ein Drittel (konstant), während von Stiftungen und über Spenden/Legate rund 20 % finanziert werden. Die Beteiligung der Krankenversicherer hat in den letzten drei Jahren markant zugenommen. Immer wichtiger wird in diesem Zusammenhang auch die Finanzierung durch Stiftungen.

7.1.1.3 Sondermassnahme: Nationale Förderinitiative *Swiss Personalized Health Network (SPHN)*

Mit der internationalen Entwicklung im Rahmen der „Personalisierten Medizin“ einher geht eine sukzessive Abkehr von der bisherigen Praxis, bei der alle mit gleicher Krankheit diagnostizierten Patienten mit derselben Medizin versorgt wurden. Während Medikamente bei einzelnen Patienten wirken, erweisen sie sich bei anderen wiederum als wirkungslos oder führen zu (teils erheblichen) Nebenwirkungen. Mit dem individualisierten Ansatz sind nicht nur individuelle Therapien möglich, sondern auch – wie das Postulat verlangt – eine präzisere Erfassung, bei welchen Patientinnen und Patienten einzelne Medikamente welche Nebenwirkungen auslösen können (OECD 2017). Darüber hinaus können bereits zugelassene Wirkstoffe bezüglich ihrer Wirkung systematisch verstanden und in anderen Krankheitszusammenhängen zum Nutzen von Patientinnen und Patienten eingesetzt werden. Um die Daten im Gesundheitswesen sowohl für die Versorgung als auch für Forschung und Innovation effizient nutzen zu können, bedarf es einer Standardisierung der Datenorganisation sowie einer Harmonisierung der Informationssysteme. Dabei steht der Zugang zu qualitativ hochwertigen Daten sowie deren Interoperabilität im Zentrum. Um diese Anforderungen umsetzen zu können, hat der Bund für die nächste BFI-Periode 2017-2020 die nationale Förderinitiative zur Personalisierten Medizin (SPHN)⁷⁴ lanciert. Zwar ist die Schweiz betreffend vorhandenen Kompetenzen mit den beiden ETH und den universitären und klinischen Forschungszentren im internationalen Vergleich sehr gut positioniert, bei der Datenorganisation indes wurde grosser Handlungsbedarf in den Vorabklärungen und Gesprächen mit Experten festgestellt, namentlich beim Erfassen und Aufbereiten der rasant wachsenden Datenmengen: Patientendaten, biologische Basisdaten (aus Biobanken) wie auch *genomics* und andere *-omics*-Daten.

Um diese Daten im Gesundheitswesen sowie für die Forschung und Innovation (Primär- und Sekundärnutzen der Daten) effizient und in der nötigen Qualität nutzen zu können, bedarf es eines koordinierten Vorgehens und einer minimalen Harmonisierung bzw. Standardisierung der unterschiedlichen Datentypen und Informationssysteme. Der Universitätsmedizin und den Universitätsspitalern kommt dabei eine wichtige Rolle zu. Für die Forschung steht primär im Zentrum eine möglichst hohe Qualität und Vergleichbarkeit (bzw. Interoperabilität) der Daten zu erlangen sowie auch einen sicheren Zugang zu diesen zu ermöglichen. Damit verbunden sind auch die Mehrfachnutzung der Daten, nicht zuletzt auch hinsichtlich Replizierbarkeit von Ergebnissen. In einem

⁷³ KLS Krebsliga Schweiz, KFS Krebsforschung Schweiz.

⁷⁴ <https://www.sphn.ch/de.html>

ersten Schritt werden diese Daten nach einheitlichen Standards national koordiniert erfasst, um dann in einem zweiten Schritt damit Forschungsprojekte im Rahmen der regulären Projektförderung beim SNF eingeben zu können. Im Rahmen der Umsetzung der Nationalen Förderinitiative müssen auch die zentralen Fragen zur Datensicherheit, -qualität, -integrität, -schutz sowie generelle ethische und rechtliche Fragen geklärt werden. Die für die Förderinitiative verfügbaren Bundesmittel betragen für die nächsten vier Jahre rund CHF 70 Mio.⁷⁵.

Gestützt auf diese Initiative wird der SNF in Zukunft vermehrt Forschungsprojekte fördern können, welche mit qualitativ hochstehenden, standardisierten und austauschbaren Daten arbeiten. Je präziser Patientinnen und Patienten aufgrund biologischer und anderer Merkmale (sozialer u.a.) mit solchen Daten im Rahmen der Personalisierten Medizin charakterisiert werden können, umso realistischer ist es, klinische Studien durchführen zu können, die für die jeweiligen Patientengruppen relevante Ergebnisse liefern können.

7.1.2 Projekt- und Programmförderung: Schweizerischer Nationalfonds (SNF)

Der SNF ist als Forschungsorgan des Bundes für die Förderung der wissenschaftlichen Forschung in allen Disziplinen zuständig. Er verfügt über eine breite Auswahl an fachunspezifischen Förderinstrumenten (Projektförderung, Karriereförderung etc.). Im Bereich der klinischen Forschung verfügt er über folgende spezifische Förderinstrumente:

- Förderung klinischer Studien über reguläre Projektförderung (Abteilung Biologie und Medizin) und klinischer Teilprojekte über Sinergia;
- Förderung von Longitudinalstudien: Kohortenstudien und Biobanken;
- Förderprofessuren für klinisch-forschende Ärztinnen und Ärzte sowie *protected time* für Forschung;
- Unterstützung von unabhängigen nicht-kommerziellen klinischen Studien (*Investigator Initiated Clinical Trials*, ICTs).

7.1.2.1 Projektförderung

Im Rahmen der *Projektförderung* fördert der SNF grundsätzlich jede Art von klinischer Forschung. Von der Förderung ausgenommen sind Studien, die direkt kommerziellen Zwecken dienen, so also auch Phase I-III Studien, die auf die Entwicklung patentierbarer Medikamente ausgerichtet sind.

Betrachtet man das Gesamtförderbudget des SNF mit CHF 937.3 Mio., wurden 2016 dem Wissenschaftsgebiet Biologie und Medizin CHF 334 Mio. bzw. 36 % der bewilligten Mittel zugesprochen. Fokussiert man nur die Projektförderung, so waren es insgesamt CHF 435 Mio. Projektfördergeldern bzw. CHF 169 Mio. bzw. 39 % für den Förderbereich Biologie und Medizin. Die Zusprachequote des SNF an die biologischen und medizinischen Disziplinen ist vergleichbar mit den Förderorganen in Deutschland (DFG) und Österreich (FWF)⁷⁶.

⁷⁵ Die Gesamtkoordination liegt bei der Akademie (SAMW). Das BAG ist als Fachamt im Steuerungsausschuss eingebunden.

⁷⁶ In Deutschland beträgt die Förderquote bei der DFG für den Bereich Lebenswissenschaften 36 %, s. Jahresbericht DFG 2016

http://www.dfg.de/dfg_profil/gesamtliste_publicationen/allgemein/index.html#micro5937034, S. 180.

In Österreich werden 38% der Projektförderung der Biologie und Medizin zugesprochen, s. Jahresbericht des österreichischen Förderorgans FWF 2016, S. 8:

https://www.fwf.ac.at/fileadmin/files/Dokumente/Ueber_den_FWF/Publicationen/FWF-Jahresberichte/fwf-jahresbericht-2016.pdf.

In den USA ist das Budget des NIH bei weitem höher, wie in Kap. 6.3. gezeigt wurde.

Betrachtet man die Projektförderung im Bereich der Biologie und Medizin, sind die bewilligten Forschungsbeiträge seit 2009 um rund 16 % gestiegen⁷⁷.

Tabelle 6: Projektzusprachen SNF 2016, Jahresbericht „Profil 2016/2017“

Biologie und Medizin	169 (Mio. CHF)	100 %
Biologische Grundlagenwissenschaften	63.0	37
Allgemeine Biologie	16.6	10
Medizinische Grundlagenwissenschaften	31.5	19
Experimentelle Medizin	34.1	20
Klinische Medizin	20.5	12
Präventivmedizin (Epidemiologie/Früherfassung/Vorbeugung)	2.4	1
Sozialmedizin	1.0	1

Der Anteil der klinischen Medizin (in welcher auch ein Grossteil der klinischen Studien gruppiert ist) am Gesamtvolumen der gesprochenen Beiträge für die Abteilung Biologie und Medizin bewegt sich seit 2012 im Durchschnitt bei 12 %, wobei die einzelnen Beträge variieren, zwischen CHF 17.9 Mio. (11.5 %; 2012) als tiefster und CHF 26.1 Mio. (15, 6 %; 2015) als höchster Wert⁷⁸. Da es sich um kompetitive Verfahren handelt, die *bottom-up* von den Forschenden eingereicht werden, können verschiedene Gründe eine Rolle spielen, warum nicht mehr Gesuche bewilligt werden, z.B. eine geringe Zahl an Gesuchen, ungenügende Qualität der eingereichten Gesuche, fehlende Zeit für Forschung, zu wenige qualifizierte Forschende in der klinischen Forschung, fachlich ungenügende Zusammensetzung der Expertengremien etc.

Zusätzlich zur Projektförderung hat der SNF in den vergangenen Jahren den Aufbau verschiedener wichtiger Forschungsinfrastrukturen im Bereich der biomedizinischen Forschung mit einer Anschubfinanzierung (in der Regel befristet auf 10 Jahre) unterstützt. Mit dieser Infrastrukturförderung schafft der SNF u.a. eine national ausgerichtete und international vernetzte Datengrundlage, welche für die klinische Forschung von hohem Nutzen ist. Bei den sog. Longitudinalstudien bzw. Kohortenstudien fördert der SNF seit 2004 multizentrisch angelegte populations- oder indikationsspezifische Studien⁷⁹ (Krebs, Herz- und Kreislaufbeschwerden, Hepatitis, Allergien u.a.). Zu den Longitudinalstudien im erweiterten Sinne gehören auch die sich im Aufbau befindende nationale Biodatenbank Plattform (*Swiss Biobanking Platform*), welche der SNF in der letzten BFI-Periode unterstützt hat, sowie das *Bioblink* als IT-Vernetzungsinitiative von Biobanken.

Aufgrund der vielen verschiedenen Aktivitäten soll in der BFI-Periode 2017-2020 die Koordination bestehender Infrastrukturen mit der Dateninitiative des Bundes zur Personalisierten Medizin (SPHN) und namentlich mit den vom SNF unterstützten, langfristig angelegten Projekten (Kohortenstudien) gestärkt werden.

7.1.2.2 Spezialprogramm: *Investigator Initiated Clinical Trials (IICT)*

Zur gezielten Förderung der akademisch-initiierten klinischen Forschung hat der SNF 2015 erstmals eine Ausschreibung für ein Sonderprogramm IICT lanciert. Dieses Programm richtet sich an Forschende, welche eine nichtkommerzielle klinische Studie durchführen möchten. Dabei werden Studien unterstützt, welche nicht im Fokus der Industrie stehen und deren Inhalte nur unzureichend erforscht sind (z.B. seltene Krankheiten, pädiatrische Erkrankungen, Therapie-Kombinationen, Dosis-Reduktions-Studien, vergleichende Studien, chirurgische Studien und Rehabilitationsmassnahmen)⁸⁰.

⁷⁷ Zu betonen ist, dass die Zusprachen im Bereiche Geistes- und Sozialwissenschaften mit 46 % wie auch interdisziplinäre Projekte mit 79 % den grössten Zuwachs zu verzeichnen hatten, während der Bereich Mathematik, Natur- und Ingenieurwissenschaften nur um 12 % gewachsen ist.

⁷⁸ 2004 14 %, 2010 18 % (da spezifische Fördermassnahmen), 2013: 12 %, 2014 12 %, 2015 16 %.

⁷⁹ Aktuell fördert der SNF zehn solcher Kohortenstudien, einige bereits seit den 1980er Jahren. Mit diesen sog. Longitudinalstudien stehen interessierten Forschenden qualitativ hochstehende Langzeitdaten zur Verfügung.

⁸⁰ <http://www.snf.ch/de/foerderung/programme/iict/Seiten/default.aspx#Details>. Nicht unterstützt werden Beobachtungsstudien, explorative Studien, translationale Studien, experimentelle Studien an gesunden Probanden, Studien zur Pathophysiologie von Patienten, Diagnosestudien und Prognosestudien der Phasen II-IV, da sie in der regulären Projektförderung des SNF eingereicht werden können. Ausgeschlossen ist ebenfalls die Technologieentwicklung für neue Behandlungen.

Die eingereichten Gesuche müssen die Kriterien der wissenschaftlichen Qualität, klinischen Relevanz, Originalität der Fragestellung, Eignung des methodischen Vorgehens, Machbarkeit des Projekts sowie öffentliche Bedeutung der Studie und ihr Wert für den klinischen Forschungsplatz Schweiz erfüllen. Die Auswertung der ersten Ausschreibungsrunde (2015) zeigt folgendes Ergebnis (SNF 2016):

- 112 Absichtserklärungen (*letters of intent*)
- 75 Gesuche (*full proposals*) im Umfang von CHF 116 Mio.
- 9 Projektförderungen im Umfang von CHF 12.6 Mio. (Start 2016)

Von den insgesamt 75 Gesuchen wurde ein Viertel als methodologisch ungenügend qualifiziert und nicht für die Evaluation berücksichtigt, 55 als förderwürdig eingestuft und evaluiert. Bei einem Drittel der evaluierten Projekte kritisierte die Gutachtergruppe die fehlende klinische Relevanz bzw. den fehlenden Impact für die klinische Praxis. Insgesamt wurden bei diesem Durchgang neun als herausragend und exzellent eingestufte Projekte gefördert (Beurteilungsergebnis: A und AB). Die Laufzeit beträgt zwischen drei und fünf Jahren bei einem Fördervolumen von CHF 12.6 Mio.⁸¹. Von den 75 Gesuchen stammten mehr als die Hälfte aus den Bereichen Herz-Kreislauf, Pädiatrie, Neurologie und Onkologie. Rund die Hälfte der Projekte umfasste Studien mit Arzneimitteln. Inwiefern es sich hier auch um patent-geschützte Arzneimittel handelt, kann vom SNF aufgrund fehlender Informationen nicht eruiert werden.

Die Auswertung der zweiten Ausschreibungsrunde (2016) zeigt folgendes Ergebnis:

- 59 Absichtserklärungen
- 35 Gesuche im Umfang von CHF 51 Mio.
- 7 Projektförderungen im Umfang von CHF 9.7 Mio. (Start 2017)

Evaluiert wurden 35 Gesuche, welche die formellen Kriterien der ICCT-Ausschreibung erfüllten, gefördert schliesslich sieben als herausragend und exzellent bewertete Projekte (A und AB) mit einem Fördervolumen von CHF 9.7 Mio. Auffällig ist, dass im Vergleich zur ersten Ausschreibung deutlich weniger Projekte eingereicht wurden und das beantragte Fördervolumen mehr als die Hälfte kleiner ist. Betrug die Erfolgsquote beim ersten *Call* 12 %, lag sie beim zweiten *Call* bei 20 %. Es ist allerdings noch zu früh, daraus eine Entwicklung abzulesen. Zweifellos definiert der SNF über die Bewilligung der Gesuche und die Information darüber auch einen Benchmark bezüglich Anforderungen und Qualität. Zudem erlaubt die Rückmeldung bei Ablehnungen auch eine qualitative Weiterentwicklung, was nachweislich genutzt wurde. Ein entscheidender Erfolgsfaktor war der Einbezug von CTUs bei der Gesuchausarbeitung. *Alle* der geförderten Forschenden deklarierten, dass die Studie mit einer CTU durchgeführt werden soll (und 78 % hatten eine Offerte der CTU beigelegt).

Die Evaluation der ersten beiden Ausschreibungsrunden macht deutlich, wo im Rahmen der IICTs Entwicklungsbedarf besteht: Neben einer ungenügend nachvollziehbaren Begründung für die zu untersuchende Behandlung sind ein unangemessenes Studiendesign, methodologische Mängel als auch Mängel bei der Planung (Meilensteine unrealistisch) sowie bei den Untersuchungsgrössen (*sample size*) von den Begutachtern kritisiert worden. Eine zentrale Herausforderung für die klinische Forschung sieht der SNF darin, dass Studien mit geringen oder mit sich verschlechternden Erfolgchancen frühzeitig abgebrochen werden (müssten). Der SNF wird in Zukunft vermehrt seine Finanzierung an die Definition von Meilensteinen und erreichten Zwischenergebnissen knüpfen und damit auch die Möglichkeit nutzen, Studien bei Nicht-Erreichung der Ziele nicht weiter zu finanzieren.

Bis 2020 plant der SNF weitere jährliche Ausschreibungen zu IICTs. Aus den geförderten Projekten und aufgrund der Evaluationsergebnisse werden wichtige Impulse für die weitere Entwicklung der nicht-kommerziellen Forschung erwartet. Eine Auswertung des SNF nach Abschluss des Sonderprogramms wird zeigen, wie die Förderung der nicht-kommerziellen Studien weitergeführt werden kann bzw. wo der grösste Handlungsbedarf besteht.

⁸¹ Entscheid Forschungsrat-Präsidium SNF vom 4.5.16. Zur Auswertung des ersten Calls und den Ergebnissen s. Bericht SNF: <http://www.snf.ch/de/fokusForschung/newsroom/Seiten/news-161020-auswertung-der-ersten-iiict-ausschreibung.aspx>

7.1.3 Förderung der Karrierewege in der klinischen Forschung

Eine wichtige Grundlage für die Förderung der klinischen Forschung wie auch deren Qualität ist die Nachwuchsförderung. Auf diesem Gebiet haben in den letzten Jahren verschiedene Institutionen (SNF, SAMW, BAG u.a.) wichtige Förderprogramme eingerichtet bzw. Massnahmen ergriffen. Zu erwähnen sind hier die SNF-Sondermassnahmen wie die Förderprofessuren im medizinischen Bereich, das inzwischen beendete Spezialprogramm universitäre Medizin SPUM, das den Aufbau von Netzwerken zwischen Grundlagenforschenden und klinischen Forschenden unterstützen sollte, und die weiterhin laufenden Massnahmen betreffend die „geschützten Forschungszeiten“ (Initiative *Protected Research Time for Clinicians*, PRTC). Damit sollen vor allem jüngere, aktive Klinikerinnen und Kliniker mindestens 30 % ihrer Arbeitszeit ihrem vom SNF unterstützten Forschungsprojekt widmen können. In dieser Zeit sind sie von ihren klinischen Pflichten entbunden. Die Lohnkosten für diese garantierte Forschungszeit werden je hälftig vom SNF und der Arbeitgeber-Institution getragen. Diese Massnahme ist 2016 in Kraft getreten.⁸² Als weitere Massnahme zu erwähnen sind die sieben klinischen Förderprofessuren, welche der SNF im Rahmen der Nachwuchsförderung 2010 erstmals bewilligt hat. Dabei sind für die Ärztinnen und Ärzte mindestens 50 % ihrer Arbeitszeit für Forschung reserviert, die restliche Zeit kann für klinische Aktivitäten eingesetzt werden.

7.1.4 Stiftungen, Fonds und Produkteentwicklungspartnerschaften

Grundlegend kann zwischen drei Typen Stiftungen unterschieden werden (Steiger et al. 2015):

- a) Stiftungen, die auf Legate und Vermögen von Privatpersonen oder Familien zurückgehen (Bsp. Gebert Rüt Stiftung);
- b) Stiftungen, welche ihre Mittel aus Spendeneinnahmen generieren (Bsp. Krebsforschung Schweiz);
- c) Stiftungen, die von Firmen und Institutionen gegründet wurden.

Neben der direkten Finanzierung von Forschungsprojekten unterstützen Stiftungen auch die Finanzierung von Lehrstühlen oder Forschungsstellen, vergeben Stipendien oder verleihen Forschungs- und Förderpreise. In der Forschungsförderung sind Stiftungen in einem relativ bescheidenen Umfang aktiv (rund 2 % aller Beiträge im F&E-Bereich; 2013). Im medizinischen Bereich ist eine relativ grosse Zahl an unterschiedlichen Stiftungen mit verschiedensten Stiftungszwecken (zum Teil nach Pathologien) tätig. In spezifischen Bereichen gibt es vereinzelt Möglichkeiten, klinische Forschungsprojekte über private Stiftungen finanzieren zu lassen, wie z.B. im Bereich Seltene Krankheiten das jüngst durchgeführte Förderprogramm *Rare Diseases* der Gebert Rüt Stiftung zeigt⁸³. Meist sind derartige Fördertätigkeiten jedoch aufgrund Schwerpunktsetzungen der Stiftungen zeitlich befristet. In der Krebsforschung spielen Stiftungen ausnahmsweise eine relativ grosse Rolle. Die Stiftung Krebsforschung Schweiz (KFS) als die grösste Stiftung im biomedizinischen Bereich, die Krebsliga Schweiz (KLS) sowie acht kantonale Krebsligen unterstützen die industrieunabhängige Forschung 2014 mit rund CHF 23 Mio. pro Jahr. Über drei Viertel dieser Mittel werden in der freien Projektförderung eingesetzt (Stiftung Krebsforschung Schweiz 2015)⁸⁴.

Inzwischen haben auch die Banken den Bereich der Krebsforschung entdeckt, indem sie finanziellen Nutzen mit gemeinnützigen Zielen kombinieren (sog. *Impact Investing*): 2016 hat die UBS einen Krebsforschungsfonds (USD 471 Mio.; *Oncology Impact Fund*) aus dem Kreis ihrer

⁸² Der SNF hat 2016 neun Gesuche erhalten, davon wurden vier Gesuche mit einem Totalbetrag von CHF 310'000 gefördert. Die Zahlen zeigen, dass die Nachfrage noch nicht sehr gross ist. Dies mag auch daran liegen, dass die Gesuchsteller bereits ein durch die SNF-Abteilung III gefördertes Projekt haben müssen, was für junge Forschende eine relativ grosse Hürde ist. Zur neuen Massnahme PRCT siehe Website SNF. <http://www.snf.ch/en/funding/supplementary-measures/protected-research-time-clinicians/Pages/default.aspx>.

⁸³ Die Förderaktivität der Gebert-Rüt-Stiftung im Bereich Seltene Krankheiten war auf die Jahre 2009 bis 2014 begrenzt und verfügte über ein Budget von jährlich CHF 2 Mio. für Projekte in diesem Bereich.

⁸⁴ Die Höhe des Beitrags liegt deutlich über den Beiträgen der letzten Jahre; von 2010-2013 stagnierte der Beitrag zwischen CHF 19 und 20. Mio.

Vermögensverwaltungskunden gegründet, dank welchem in Projekte zur Entwicklung neuer Krebstherapien investiert werden soll⁸⁵. Weitere Fonds sind z. B. der letzten Jahres an der Universität Zürich gegründete *UZH Life Sciences Fund*, der als Joint Venture mit der *UZH Foundation* dem *Novartis Venture Fund* funktioniert und mit welchem direkt in ausgewählte *Spin-offs* der UZH investiert werden kann. Der Fonds steht auch einer Beteiligung von privaten Partnern offen, wodurch versucht wird, über den Anreiz des Mitmachens auch private Investoren zu gewinnen⁸⁶. Stiftungen dienen auch als Dachorganisation, um spezifische Anliegen dann über Fondslösungen finanzieren zu können, wie das jüngste Beispiel des Zürcher Unispitals zeigt: Die im März 2017 gegründete *USZ Foundation* hat zum Ziel, patientennahe Projekte umzusetzen⁸⁷.

Eine wichtige Rolle kommt auch der Bill & Melinda Gates-Stiftung zu, welche weltweit der grösste private Finanzierer für medizinische Forschung ist und bereits an verschiedenen Schweizer Hochschulen Investitionen im Bereich der Arzneimittelforschung tätigte. Mit Förderbeiträgen wurden Forschende bzw. Projekte an verschiedenen Universitäten (Uni Genf, ETHZ, EPFL (Tuberkulose; klinische Studien Phase I), das Universitätsspital Lausanne (CHUV) bzw. das Vakzinologie-Institut SVRI und namentlich das Schweizer Tropeninstitut Swiss TPH mit Sitz in Basel (Aidsforschung/Tuberkulose/Vaccine) unterstützt. Grösste Nutzniesser der Gates-Unterstützung sind die Weltgesundheitsorganisation (WHO), namentlich mit dem PPP-Projekt Gavi (*Vaccine Alliance*), welches zu 75 % (USD 750 Mio.) durch die BMGF finanziert wird.

Es zeichnet sich generell ab, dass vermehrt private Stiftungen interessiert sind, qualitativ orientierte Forschung (über den Bereich der Krebsforschung hinaus) oder auch innovative klinische Forschung zu fördern. Erste Ergebnisse zu dieser Thematik liefert eine EPFL-Studie, die besagt, dass eine Finanzierung über private, philanthropisch orientierte Stiftungen⁸⁸ gerade im präkompetitiven Stadium für Bereiche wie Tropenkrankheiten, Anwendungen von Medikamenten mit abgelaufenem Patentschutz oder Antibiotika attraktiv sein kann. Es bestehe zudem ein wachsendes akademisches wie auch politisches Interesse an der Nutzung sog. Produktentwicklungspartnerschaften (*Product Development Partnerships*, PDP). Sie sind starke Treiber (bzw. Systemintegratoren), welche private und öffentliche Finanzierungsquellen für angewandte Forschungs- und Entwicklungsprojekte erschliessen. So können kollaborative Forschungsarbeiten und der Wissensaustausch in der präkompetitiven Phase der Medikamentenentwicklung gefördert werden (wie etwa die Antibiotika- oder Impfforschung) (Muñoz et al. 2014)⁸⁹. PDPs haben es sich generell zur Aufgabe gemacht, Präventionsmethoden, Diagnostika oder Medikamente gegen vernachlässigte und armutsbedingte Krankheiten zu entwickeln. Sie bündeln das Wissen aus Wissenschaft, Industrie und Zivilgesellschaft. PDPs werden durch öffentliche und private wohlthätige Geldgeber finanziert, im Gegenzug werden die Produkte den Betroffenen später zu einem sehr geringen Preis zur Verfügung gestellt. Die Bedeutung von solchen internationalen Non-

⁸⁵ Es handelt sich dabei um den grössten Impact-Fonds im Bereich der *Life Sciences*. 1 % der Lizenzgebühren, die dem Fonds durch erfolgreiche Forschungsprojekte zufließen könnten, sollen u.a. für gemeinnützige Zwecke investiert werden.

⁸⁶ NZZ, 30.8.2017, W. Bernet: Die Universität investiert in *Spin-offs*, S. 17.

⁸⁷ Die Stiftung bezweckt die Förderung von Lehre, Forschung und Versorgung am Universitätsspital Zürich (USZ) oder an Betrieben mit Mehrheitsbeteiligung des USZ. Sie unterstützt die Weiterentwicklung von Technologien und Innovationen mit dem Ziel, den Patienten am USZ neue und verbesserte Behandlungsmethoden anbieten zu können. Die damit verbundene Nachwuchsförderung soll durch die Stiftung ebenfalls unterstützt werden können. Dazu gehören auch Forschungsaufenthalte. So werden exzellente Fachkräfte ausgebildet, die in Zukunft im Dienste der Patienten stehen und Spitzenmedizin ermöglichen.

⁸⁸ Wichtiger Motor für die Einrichtung von philanthropischen Stiftungen war wiederum Bill Gates. Er und Warren Buffett haben 2010 eine Kampagne gestartet (*The Giving Pledge*, wo 170 Milliardäre angeschlossen sind, darunter auch Hansjörg Wyss) und sich damit verpflichtet, den Grossteil ihres Vermögens zu spenden und damit die Philanthropie zu modernisieren.

⁸⁹ Muñoz untersucht anhand der Bereiche Seltene Krankheiten und Impfstoffe bestehende und zusätzliche Finanzierungsmöglichkeiten. Ein Beispiel dafür ist die Hilfsorganisation *Médecins Sans Frontières*, die ihren Friedensnobelpreis von 1999 investiert und zusammen mit fünf anderen Organisationen die in Genf ansässige Stiftung *Drugs for Neglected Diseases initiative* (DNDi) im Bereich der Tropenkrankheiten gegründet hat. Mit einem jährlichen Budget von \$ 30 Mio. (häufig von privaten Geldgebern finanziert) füllt sie eine Lücke in der Medikamentenentwicklung. Mit industriellen Partnern werden so Wirkstoffe gegen Krankheiten wie Malaria und HIV bei Kindern für schwache Märkte hergestellt.

Profitorganisationen hat in den letzten Jahren zugenommen, wie derzeit in den USA aber auch im Rahmen der europäischen Forschungs Kooperation zu beobachten ist (z.B. mit der Partnerschaft *European & Developing Countries Clinical Trials Partnership*, EDCTP).⁹⁰

Insgesamt lässt sich ein grundlegender Wandel in der Stiftungslandschaft feststellen: Die noch vor wenigen Jahren in der biomedizinischen Forschung aktiven grossen Firmenstiftungen sind verschwunden oder haben sich zu kleinen, hoch spezialisierten Stiftungen formiert mit einer zunehmend internationalen Ausrichtung. Inwiefern sich die international ausgerichteten PDPs auch für den Bereich der Arzneimittelentwicklung im nicht-kommerziellen Bereich eignen, wird sich zeigen (Steiger et al. 2015).

7.1.5 Krankenversicherungen

Verschiedene Krankenversicherungen investieren Gelder in Forschungsprojekte, deren Ergebnisse für sie tendenziell von Interesse sind (siehe auch Beispiel SAKK, siehe Kapitel 7.1.1.2). Generell im Fokus stehen allerdings weniger klinische Forschungsfragen, sondern eher Fragen aus dem Bereich der Versorgungsforschung sowie gesundheitsökonomische Aspekte. Als Beispiel seien hier die Mitfinanzierung verschiedener Versorgungsforschungsprojekte durch die Helsana sowie das CSS Institut für empirische Gesundheitsökonomie genannt.

7.2 Europäische Förderebene

Die Europäischen Forschungsrahmenprogramme (FRP) sind das wichtigste Fördererelement der EU-Förderung⁹¹. In der aktuellen, 8. Generation der FRP (Horizon 2020) werden Projekte gefördert, welche die gesamte Innovationskette abdecken, von der Grundlagenforschung bis hin zur Vorbereitung marktfähiger Produkte und Dienstleistungen. Horizon 2020 hat eine Laufzeit von 2014-2020, ein Gesamtbudget von ca. EUR 81.6 Mrd. und besteht neben dem Euratom-Programm hauptsächlich aus den drei Programmpfeilern *Excellent Science*, *Industrial Leadership* und *Societal Challenges*. Forschungsprojekte mit einer gesundheitlichen Fragenstellung werden im Horizon 2020 durch verschiedene Instrumenten gefördert. Dazu gehören Forschungsstipendien für Einzelforschende (ERC), die Förderung für interdisziplinäre Verbundforschungsprojekte und die Förderung im Rahmen von *public-private* sowie *public-public partnerships*.

Im Kontext der Rahmenprogramme werden auch klinische Studien zur Weiterentwicklung oder zum Testen von vielversprechenden Wirkstoffen, wie z.B. Ebola-Impfstoff, gefördert.

Der Bereich *Health, Demographic Change and Wellbeing* (HEALTH) ist im dritten Programmpfeiler *Societal Challenges* angesiedelt. Mit rund EUR 7.5 Mrd. ist HEALTH budgetmässig die grösste Kreditlinie innerhalb des dritten Pfeilers. Im Unterschied zum 7. FRP ist in Horizon 2020 der Bereich HEALTH thematisch breiter und offener gefasst. Hauptziel ist die Verbesserung der Gesundheit und der Lebensqualität der europäischen Bürger und auch die Steigerung der Aktivität und Selbstständigkeit im Alter. Schwerpunkte sind die Entwicklung und Validierung von neuen, sicheren und effektiveren Diagnosemöglichkeiten, Therapien und Verfahren zur Gesundheitsförderung und -prävention sowie auch nachhaltige Gesundheitssysteme. Experimentelle wie auch nicht-experimentelle klinische Studien (insb. Interventions- sowie Beobachtungsstudien) sind mehrheitlich Bestandteil der durch das HEALTH-

⁹⁰ Diese Partnerschaft möchte die Entwicklung von neuen oder verbesserten Medikamenten oder Diagnosen beschleunigen, und zwar im Bereich HIV/AIDS, Tuberkulose, Malaria und anderer Infektionskrankheiten in Afrika mit einem Fokus auf Phase II / III Studien, s. <http://www.edctp.org/>.

⁹¹ Die FRP stellen das Hauptinstrument der EU zur Förderung von Forschung und Innovation dar. Schweizer Forschende beteiligen sich seit 1987 erfolgreich an den FRP. Die Anzahl Schweizer Projektteilnehmer sowie die geflossenen Fördermittel stiegen über die verschiedenen FRP hinweg stetig an. Genauere Informationen über die Beteiligung der Schweiz am 7. FRP sowie an *Horizon 2020* sind dem Bericht „Beteiligung der Schweiz an den Europäischen Forschungsrahmenprogrammen“ zu entnehmen, s. Website SBFI, Forschung International, Dokumentation: www.sbf.admin.ch.

Programm geförderten Forschungsprojekte. Im Gesundheitsprogramm *Horizon 2020* zählt die Schweiz 35 Projektbeteiligungen mit CHF 24 Mio. (Stichtag 15. Juni. 2015) Rückblickend kann bezüglich der HEALTH-Projektbeteiligung im 7. FRP festgehalten werden, dass die Schweizer Beteiligung eine starke Beteiligung und einen hohen Erfolg auszuweisen hat.⁹²

Die Forschungsthemen für Verbundprojekte werden in *Horizon 2020* durch Ausschreibungen veröffentlicht. Im Vordergrund stehen lösungsorientierte Forschungsprojekte, mit welchen es den Forschenden frei gestellt ist, den aus ihrer Sicht besten wissenschaftlichen Ansatz vorzuschlagen, um die in der Ausschreibung beschriebene Herausforderung zu beantworten. Einzelne Ausschreibungen sind eingeschränkt und empfehlen explizit z.B. die Durchführung von klinischen Versuchen oder anderen Arten von klinischen Studiendesigns als Lösungsansatz.

Mit der Ratifizierung des Kroatien-Protokolls ist die Schweiz seit dem 1. Januar 2017 vollassoziertes Mitglied am EU-FRP *Horizon 2020*. Damit können sich Schweizer Forschende wieder vollumfänglich an den durch das Programm finanzierten Forschungsprojekten beteiligen und erhalten die Finanzierung direkt von der EU-Kommission. Zudem profitieren die Forschenden von der damit verbundenen internationalen Vernetzung der Hochschulen.

7.2.1 Initiativen: von den FRPs ko-finanzierte Initiativen

Bei den *Joint technology initiatives (public-private partnerships)* werden öffentliche und private sowie einzelstaatliche und europäische Finanzierungen aus *Horizon 2020* kombiniert. So handelt es sich etwa bei der *Innovative Medicines Initiative (IMI)*⁹³ um eine öffentlich-private Partnerschaft (*Public-Private Partnership PPP*) zwischen der Europäischen Kommission (EK) und der Pharmaindustrie, vertreten durch die *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)*. Vorrangiges Ziel von IMI ist es, ein PPP System aufzubauen, um die Forschung und Entwicklung im pharmazeutischen Bereich in Europa zu fördern und die Entwicklung von sicheren und wirksamen Medikamenten zu beschleunigen. IMI führt jährlich Ausschreibungen für kollaborative Projekte in prä-kompetitiven Bereichen des Forschungs- und Entwicklungsprozesses (Pilotstudien) durch, mit dem Ziel, u.a. die Prozesse der Medikamentenentwicklung zu modernisieren, die Entwicklung von innovativen Medikamenten auf einer hohen Sicherheits- und Wirksamkeitsstufe im Hinblick auf die Patienten zu fördern.

Ein weiteres Beispiel solcher Initiativen sind die *Joint Programming Initiatives (JPI)* - Verbünde von nationalen Forschungsförderinstitutionen in Europa – in verschiedenen Fachbereichen. So etwa im Gesundheitsbereich. Die Schweiz nimmt an folgenden JPis teil: *Joint Programming Neurodegenerative Disease (JPND)* zur Bekämpfung neurodegenerativer Erkrankungen, *Antimicrobial Resistance (JPI AMR)* und *More Years, Better Lives (JPI MYBL)*. Auch hier werden experimentelle wie auch nicht-experimentelle klinische Studien durchgeführt und gefördert. Die Finanzierung erfolgt primär durch die teilnehmenden Staaten.

7.2.2 ERA-NET

Mit dem ERA-NET Cofund-Instrument von *Horizon 2020* werden Kooperationen zwischen nationalen und regionalen Forschungsförderinstitutionen in Europa gefördert. Ziel ist eine verbesserte Koordinierung von Forschungsaktivitäten in einem bestimmten wissenschaftlichen Gebiet und gemeinsame, multinationale Fördermaßnahmen. Die Schweiz beteiligt sich zurzeit über den SNF an einem ERA-NET im Bereich seltene Krankheiten (ERA-NET ERare 3) und an einem ERA-NET zu

⁹² SBFI Bericht: Beteiligung der Schweiz an den europäischen Forschungsrahmenprogrammen. Zahlen und Fakten 2015, S. 28 und 47.

⁹³ Laufzeit von IMI ist 2014-2024, Budget ca. EUR 3.3. Milliarden. Davon stellt die EK die Hälfte aus dem Budget von Health zur Verfügung.

neurodegenerativen Krankheiten (ERA-NET NEURON). Beide ERA-NETs unterstützen sowohl experimentelle und wie auch nicht-experimentelle klinische Forschungsprojekte⁹⁴.

7.2.3 Europäische Forschungsinfrastrukturen

Für die klinische Forschung wichtig ist das europäische Netzwerk ECRIN, welches zum Ziel hat, die wissenschaftsinitiierten multinationalen klinischen Studien in Europa zu fördern und nachhaltig zu unterstützen. So fördert ECRIN den Aufbau und die Vernetzung von Studienzentren und nationalen akademischen Zentren für klinische Forschung in interessierten EU-Mitglieds- oder assoziierten Staaten. Damit leistet ECRIN einen ersten wichtigen Beitrag, um die verschiedenen Rahmenbedingungen der jeweilig unterschiedlichen nationalen Gesundheitssysteme und die unterschiedlichen behördlichen Vorgaben möglichst zu harmonisieren. Die ECRIN-Serviceleistungen umfassen die multinationale Koordination der vom Sponsor gewünschten Dienstleistungen im In- und Ausland (u.a. Beratung bei der Prüfplannerstellung, Behördenanmeldungen, Ethikeinreichungen, Monitoring, Datenmanagement, Pharmakovigilanz). Bei Bedarf unterstützt ECRIN den Sponsor bei der Kalkulation der für diese Dienstleistungen anfallenden Kosten im Vorfeld der Beantragung von Fördermitteln für die Studiendurchführung.

Vor dem Hintergrund der zunehmend komplexeren Ausgestaltung von Studien (Beteiligung mehrerer Studienzentren, internationale Studien) und aufgrund der zunehmenden Bedeutung von Multizenterstudien ist es wichtig, dass die gesetzlichen (und ethischen) Rahmenbedingungen im europäischen Kontext weiter harmonisiert und ein möglichst freier Datenzugang garantiert wird. Zudem braucht es hier auch über nationale Grenzen hinaus funktionierende finanzielle Fördergefässe.⁹⁵ Auf europäischer Ebene wurde eine neue Regelung, die *Clinical Trials Regulation* 2014 verabschiedet und 2016 in Kraft gesetzt; diese soll das Genehmigungsverfahren für multinationale klinische Studien vereinfachen. Einen wichtigen Beitrag leistet in diesem Zusammenhang auch das europäische ECRIN, das als ein professionelles internationales Netzwerk die Forschenden in den einzelnen Ländern bei der Beteiligung an solchen internationalen Multizenterstudien unterstützt und berät.

Die Schweiz ist über die SCTO seit Dezember 2015 in ECRIN (im Beobachterstatus) vertreten. Zusätzlich ist die Schweiz an weiteren, für die klinische Forschung relevanten Forschungsinfrastrukturen beteiligt, so z.B. am europäischen Forschungsnetzwerk der Biobanken BBMRI (über die *Swiss Biobanking Platform*, SBP, als nationaler Knoten) und an ELIXIR, eine europäische Initiative zum Aufbau einer nachhaltigen Infrastruktur im Bereich *Life Sciences* für biologische Informationen (nationaler Knoten ist das Schweizerische Institut für Bioinformatik, SIB). Gesammelt werden hier grosse Datenmengen aus den Laboratorien (genetische Daten, Daten über Proteine), welche Forschenden für Forschungszwecke zur Verfügung gestellt werden und nicht nur für die präklinische, sondern auch für die klinische Forschung eine immer bedeutendere Rolle spielen.

Alle die hier genannten Massnahmen (Datenbanken, Forschungsinfrastrukturen, europäischen Projekte) tragen in ihrer Gesamtheit zu einer wesentlichen Stärkung der klinischen Forschung bei.

⁹⁴ ERA-NET-Projekte können, müssen aber nicht, im Rahmen einer JPI durchgeführt werden. In ERA-NET Cofund-Projekten lancieren die beteiligten Förderorganisationen mindestens eine ko-finanzierte gemeinsame Ausschreibung für multinationale Forscherkonsortien, bei der sich die EK finanziell an der Projektförderung mit bis zu 33 % beteiligt.

⁹⁵ Forschende müssen bei multinationalen, nicht kommerziellen Studien das Problem lösen, dass es zumeist keinen Sponsor mit Niederlassungen in den verschiedenen Ländern gibt. Zunehmend treten hier auch Forschungsförderungsorganisationen wie etwa der Medical Research Council (MRC) in der Rolle eines europäischen Sponsors auf.

8 Wie die Schweiz weltweiten Herausforderungen begegnet

8.1 Trends und Diskussionen auf internationaler Ebene

Was den Nutzen der klinischen Forschung angeht, ist laut der internationalen Diskussion das geschätzte Optimierungspotenzial beim Einsatz von Forschungsgeldern immer noch sehr gross. Die bisher ausgewerteten, neueren internationalen Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass weniger die Finanzierung als die fehlende klinische Relevanz, methodologische Mängel, die zu geringe Zahl an Patientinnen und Patienten, die Qualität der Studien und die Fehlallokation der Mittel (zu viele schlechte Studien) die grösste Herausforderung darstellen.

Viele der durchgeführten Arzneimittelstudien verfehlen ihr oberstes Ziel, nämlich die Versorgung zu verbessern und bestehende Therapien zu optimieren. Die Gründe hierfür sind vielfältig, jedoch meist auf methodische Schwächen zurückzuführen: Das Studiendesign ist mangelhaft (und die Studie damit nicht reproduzierbar); es konnten nicht genügend Patienten rekrutiert werden, um die Studie durchzuführen (entsprechend musste die Studie gestoppt werden); in der vergleichenden Nutzenbewertung wurden nicht die richtigen Interventionen für den Vergleich herangezogen, die statistische Datenauswertung ist fehlerhaft oder die Daten werden am Ende gar nicht erst publiziert, weil die Studie nicht die erhoffte Wirkung gebracht hat. Eine blosser Erhöhung der Fördermittel scheint daher nicht zielführend zu sein. Vielmehr muss in eine Verbesserung von Transparenz und Qualität investiert werden, so dass der Nutzen bzw. die Zweckmässigkeit von klinischen Studien gewährleistet ist. Damit könnte auch der Stellenwert der (unabhängigen) klinischen Forschung gestärkt werden.

Wenn man die Diskussion um die Herausforderungen für die nicht-kommerzielle klinische Forschung betrachtet, fällt auf, dass noch vor einigen Jahren in verschiedenen Untersuchungen die Finanzierungsproblematik zuvorderst stand. So etwa wurde bei einer in Deutschland vor rund zehn Jahren durchgeführten Umfrage bei den Medizinfakultäten als wesentlicher Hemmfaktor für nicht-kommerzielle klinische Studien primär die ungenügende Finanzierung erwähnt. Erst an zweiter Stelle wurden Probleme bei der Patientenrekrutierung, der Abrechnung bei den Krankenkassen, der Studiendurchführung, der Qualifikation des Personals, der Validität der Daten u.a. und an letzter Stelle die Patientensicherheit erwähnt (Bührlen et al. 2010). Die von der OECD viel beachtete Studie von 2011 zu den nicht-kommerziellen multinationalen klinischen Studien war bezüglich der Finanzierung differenzierter (OECD Global Science Forum 2011). Zu den wichtigsten Herausforderungen zählten die Autoren:

- die Harmonisierung der Bewilligungs- und Zulassungsverfahren (nur ein Dossier bei internationalen Multizenterstudien);
- die nachhaltige Finanzierung von Forschungsinfrastrukturen;
- die Weiterentwicklung des Ausbildungsangebots in der klinischen Forschung;
- die Anerkennung bzw. Anrechnung der effektiven Kosten der klinischen Forschung (auch regulatorische Kosten oder Kosten der Qualitätsaudits);
- die Ausgestaltung multinationaler Finanzierungsmodelle;
- die Entwicklung eines risiko-adaptierten Ansatzes;
- die Verbesserung der Transparenz und Verfügbarkeit von Informationen.

In einer weiteren Studie der OECD von 2013 wurden aus Sicht der *Governance* Optik zudem eine stärkere Zusammenarbeit der nationalen Förderagenturen, eine flexiblere Nutzung der nationalen Fördergefässe und die Entwicklung neuer Finanzierungskonzepte im Rahmen der PPP-Modell-Finanzierung und damit verbunden eine stärkere, vertraglich vereinbarte Zusammenarbeit mit der Industrie empfohlen. Dabei wurde nicht generell ein Mangel an Finanzmitteln festgestellt, sondern eine bessere Allokation und Nutzung der Mittel gefordert (OECD 2013).

In vielen dieser Bereiche wurden national wie international zwischenzeitlich wichtige Massnahmen zur Verbesserung getroffen. Auf der Basis der Erkenntnisse aus den Diskussionen auf internationaler Ebene sollen die spezifischen Herausforderungen wie auch die geplanten bzw. umgesetzten Massnahmen für die Schweiz anhand der folgenden Themenkreise näher analysiert werden:

- Verbesserung der Qualität (Abschnitt 8.2)
- Verbesserung der Transparenz und Verfügbarkeit von Informationen (Abschnitt 8.3)
- Informierte Expertensysteme, informierte Patienten (Abschnitt 8.4)
- Anschluss an internationale Forschungsnetzwerke und Förderprogramme (Abschnitt 8.5)
- Optimale Rahmenbedingungen im internationalen Standortwettbewerb (Abschnitt 8.6)
- Motivierte und qualifizierte Forschende (Abschnitt 8.7)
- Forschungsinfrastrukturen und Weiterentwicklung von Forschungskompetenzen (Abschnitt 8.8)

8.2 Qualität

Bereits Ende der 1990er Jahre startete eine weltweit geführte Diskussion um die fehlende Qualität von Publikationen im medizinischen Bereich. Gestützt darauf hat ein Konsortium aus Wissenschaftler/innen Richtlinien für Publikationen erarbeitet. Mit der vom Fachmagazin *The Lancet* 2014 lancierten Spezialserie *Increasing value, reducing waste* wurde diese Diskussion erneut aufgenommen und die innerhalb der Wissenschaftsgemeinschaft formulierten Kritiken an der klinischen Forschung präzisiert⁹⁶. Umfangreiche Analysen haben gezeigt, dass ein Grossteil der durchgeführten (und publizierten) Studien im Gesundheitsbereich keine klinische Relevanz hat und damit auch nicht zur Generierung von wissenschaftlicher Evidenz beiträgt: 85 % dieser Versuche, die mit rund CHF 200 Mio. jährlich finanziert werden, seien gar überflüssig. Die Gründe hierfür sind, wie oben beschrieben, vor allem auf methodische Schwächen bzw. Fehler zurückzuführen (Ioannidis, John P A 2016). Die an der Diskussion beteiligten Autoren sind sich einig darin, welche „Ingredienzen“ es für eine gute Qualität braucht:

- eine für die klinische Praxis relevante Fragestellung,
- ein gutes Forschungsdesign mit angemessener Methodik und Analyse,
- ein effizientes Forschungsmanagement,
- günstige regulatorische Rahmenbedingungen sowie
- unverzerrte, vollständige und zugängliche Forschungsberichte bzw. Daten.

Die mangelhafte Qualität der wissenschaftlichen Evidenz in der Medizin ist nicht nur den qualitativ mangelhaften Einzelstudien geschuldet, sondern ist zu einem grossen Teil auf eine verzerrte Datenlage in der medizinischen Fachliteratur zurückzuführen. Eine Vielzahl von Untersuchungen in den letzten Jahren kommt zum Ergebnis, dass lediglich rund 50 % der klinischen Studien publiziert werden. Das bedeutet, dass neben den jährlich in *Medline* hinzukommenden 20'000 randomisierten klinischen Studien weitere 20'000 existieren, die nie öffentlich erscheinen und damit nicht als Wissensgrundlage für Entscheidungen und auch nicht für die evidenzbasierte Medizin genutzt werden können (Töws und Antes 2015). Es kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei der nicht-erscheinenden Hälfte zum Grossteil um negative bzw. unerwünschte Resultate handelt, was die vorhandene Datenlage entsprechend verzerrt (Publikationsbias). Hinzu kommen zu Gunsten der Substanz des Sponsors verzerrte Resultate (Obrist und Biollaz 2009; Flacco et al. 2015). Bestrebungen zur Erhöhung der Transparenz in der klinischen Forschung soll dieser Entwicklung Gegensteuer geben. Es kommt ebenso häufig vor, dass die Forschenden bereits publizierte Studien zu gleichen oder ähnlichen Forschungsfragen nicht kennen bzw. nicht beachten, was dazu führt, dass bereits früher gemachte (methodische) Fehler wiederholt werden oder dass die neuen Studien aufgrund ihres Designs oder ihrer Qualität nicht mit den bereits vorhandenen Studien verglichen werden können. Vor diesem Hintergrund ist zu verstehen, dass mehr Forschung in der Forschung und Forschung über die Forschung

⁹⁶ Zur Diskussion und den Artikeln siehe <http://www.thelancet.com/series/research>.

(Metastudien) gefordert wird. Solche systematischen Reviews und Metaanalysen sind eine zentrale Grundlage für gute Entscheidungsgrundlagen.

In der Schweiz wurden in den letzten Jahren diverse Massnahmen getroffen, um die Qualität in der klinischen Forschung zu verbessern. Neben obligatorischen Kursen in *Good Clinical Practice* und einem breiten weiterführenden Kursangebot für forschende Ärztinnen und Ärzte spielen die im letzten Jahrzehnt eingerichteten Unterstützungsstrukturen für die klinische Forschung in den CTU's (und damit auch die SCTO) eine bedeutende Rolle. Diese Kompetenzzentren für klinische Forschung spielen auch hinsichtlich der Verbesserung der Forschungsqualität eine entscheidende Rolle. Sie erfüllen u.a. die Aufgabe, patientenorientierte klinische Forschende durch Fachberatung und Dienstleistungsangebot bei ihren Forschungsvorhaben zu unterstützen. An einigen Universitätsspitalern ist die Prüfung und Gutheissung von Forschungsprotokollen durch die CTU, bevor sie bei der zuständigen Ethikkommission eingereicht werden dürfen, bereits obligatorisch. Zudem ist davon auszugehen, dass die Regelungen im Rahmen des neuen HFG dazu beitragen, die Qualität der Forschung am Menschen sicherzustellen bzw. zu verbessern. Inwiefern die bereits getroffenen Massnahmen zu einer Erhöhung der Studien- und damit auch Ergebnisqualität geführt haben bzw. führen, wird u.a. im Rahmen der Evaluation des Humanforschungsgesetzes untersucht⁹⁷. Auch von weiterführenden, aktuellen Massnahmen, wie z.B. der Initiative zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses in der Klinischen Forschung erhofft man sich weitere Auswirkungen auf die Qualität der Forschung.

Die fehlende Qualität bei den publizierten Studien wirft auch die Frage auf, wer auf nationaler – und zunehmend auf internationaler – Ebene über die nötigen Kompetenzen bzw. das notwendige Wissen verfügt, um zu beurteilen, ob vorgeschlagene Studien den Qualitätsanforderungen entsprechen bzw. (internationale) Richtlinien eingehalten werden. Mit der Selektion geförderter Studien einher geht eine Entscheidung zur Förderung spezifischer Bereiche wie auch der Einsatz begrenzter öffentlicher Mittel. Damit sind die Expertensysteme und die effektive Verwendung öffentlicher Mittel für qualitativ hochstehende Studien angesprochen (siehe Kapitel 8.4).

Grundsätzlich kann festgehalten werden, dass die positive Beurteilung durch Peers noch keine Garantie für Qualität ist, da sich die Beurteilung auf die in der Publikation zugänglichen Informationen bezieht. Eine umfassende Evaluation der Qualität setzt nicht nur eine grosse Expertise im Forschungsgebiet und methodologische Kompetenz voraus, sondern auch den Zugang zu nicht-veröffentlichten Daten und Studienprotokollen (Hostettler et al. 2015).

8.3 Transparenz

Für gewöhnlich sind die Personen derjenigen Forschergruppe, welche eine klinische Studie durchgeführt hat, die einzigen, die Zugang zu den Rohdaten haben. In den letzten Jahren ist der Ruf nach einer offenen Zugänglichkeit zu klinischen Forschungsdaten lauter geworden, nicht zuletzt aufgrund von aufgedeckten Unstimmigkeiten zwischen Forschungsergebnissen in Datenbanken bzw. solchen, die auf wissenschaftlichen Kongressen präsentiert oder bei der Zulassungsbehörde eingereicht wurden und deren Darstellung in wissenschaftlichen Publikationen (Hartung et al. 2014). Die Abgeschildertheit der Daten, sei es von Seiten der Pharmaindustrie oder von akademischer Seite, lässt der Wissenschaftsgemeinde keine Möglichkeit zur Re-Analyse (Replizierbarkeit der Versuche bzw. Mehrfachverwendung der Forschungsdaten)⁹⁸. Obgleich unbestritten ist, dass eine Re-Analyse derselben Forschungsdaten durch eine andere Forschergruppe aufgrund der Komplexität der Daten keineswegs zum gleichen Ergebnis kommen muss, finden solche Analysen sehr selten statt. Rechtliche Vorgaben mancher Länder verlangen immer häufiger, dass Forschungsdaten klinischer Studien mit anderen Forschern geteilt und damit replizierbar werden. Im Rahmen dieser weltweit operierenden *Open Science*-Bewegung, die massgeblich von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern getragen

⁹⁷ Die Ergebnisse der Gesetzesevaluation sollen 2019 vorliegen.

⁹⁸ Auch die Debatte um das Grippemedikament Tamiflu hat der Diskussion um einen besseren Zugang zu Forschungsdaten Aufschwung gegeben, Doshi 2009.

wird, sollen die Weitergabe der Studiendaten ermöglicht werden. Damit soll dem Anliegen Rechnung getragen werden, dass solche Daten zunehmend in Forschungsnetzwerken über iterative Prozesse genutzt und interpretiert und auch Teilfragestellungen in grössere Forschungszusammenhänge gesetzt werden können. Um den Anteil an nicht brauchbaren Daten zu reduzieren, braucht es – wie oben dargelegt – eine systematische Aufarbeitung der Literatur.

8.3.1 Open Access to Publication, Open Research Data und Repositorien

8.3.1.1 Allgemeine Regelung

Swissuniversities und der SNF haben im Auftrag des SBFI eine nationale Strategie zu *Open Access to Publication* erarbeitet. Diese sieht vor, dass bis 2024 alle mit öffentlichen Geldern finanzierten wissenschaftlichen Publikationen im Internet frei zugänglich sein sollen. Konkretisiert wird die nationale Strategie im Aktionsplan für OA, der bis Ende 2017 vorliegen soll. Um diese Strategie erfolgreich umzusetzen, müssen die Aktionspläne der betroffenen Institutionen (Hochschulen inkl. Bibliotheken, Akademien, SNF) konzertiert werden. Der SNF seinerseits hat sich das ambitionierte Ziel gesetzt, bereits 2020 einen Anteil von 100 % Open Access für Publikationen aus seinen Beiträgen zu erreichen. Heute beträgt der Anteil ca. 56 % – dies entspricht etwa der Publikationsrate im europäischen Raum.

In Ergänzung zu seiner *Open-Access-Strategie* für wissenschaftliche Publikationen hat der SNF eine übergeordnete *Open Research Data-Policy* ausgearbeitet. Bereits heute verlangt der SNF für die von ihm mit öffentlichen Geldern finanzierte Forschung, dass die erhobenen Daten auch anderen Forschenden für die Sekundärforschung zur Verfügung gestellt und gemäss den Vorschriften des SNF in anerkannten wissenschaftlichen Datensammlungen (Repositorien) eingespeist werden, sofern keine rechtlichen, ethischen, urheberrechtlichen oder andere Bestimmungen dem entgegen stehen⁹⁹.

Die wesentliche Bedeutung von Open Research Data ortet der SNF darin, dass:

- mit dem Zugang zu Forschungsdaten auf transparente Weise die Wirkung von Forschung verstärkt und die Reproduzierbarkeit wissenschaftlicher Ergebnisse verbessert wird;
- offen zugängliche Daten interoperabel sind und durch neue, interdisziplinäre Verknüpfungen von Daten Disziplinen-übergreifende Erkenntnisse und Innovationen entstehen;
- aufgrund der breiten Zugänglichkeit von Forschungsdaten weniger Wiederholungen in der Forschung und mehr Translation zwischen Grundlagen und Anwendungsorientierter Forschung stattfinden kann.

Im Rahmen der öffentlichen Forschungsförderung wird ab Herbst 2017 ein Datenmanagementplan verlangt, aus dem ersichtlich wird, wie die Forschenden mit ihren Daten umgehen (wo sie die Daten hinterlegen bzw. wie sie zugänglich sind). Damit sollen die Forschenden für den Umgang mit Daten sensibilisiert werden und zwar in Bezug auf den ganzen Lebenszyklus der Daten, von der Erfassung, vom Zugang bis zur dauerhaften Archivierung. Zu berücksichtigen sind auch rechtliche, ethische, urheberrechtliche oder andere Klauseln. Für die Aufbereitung und Speicherung von Daten gewährt der SNF im Rahmen der Projektförderung von bis zu CHF 10'000 Kostenbeiträge. Wie die Forschungsdaten nach Abschluss des Forschungsprojekts dauerhaft archiviert werden und öffentlich zugänglich bleiben, muss in einem übergeordneten Rahmen von den Hochschulen im Rahmen einer Auslegeordnung zur

⁹⁹ SNF-Beitragsreglement, Art. 47 Abs. 1 Bst. b.

Repositorienfrage geklärt werden¹⁰⁰. Dabei muss sichergestellt sein, dass die Daten auf digitalen Datenarchiven, welche die „FAIR-Prinzipien“ verfolgen, abgelegt werden¹⁰¹.

Im Rahmen der europäischen Programme (*Horizon 2020*) werden die Forschenden bereits seit dem 1. Januar 2017 verpflichtet, die öffentliche Zugänglichkeit ihrer Forschungsergebnisse zu garantieren. Dies wird durch die Bereitstellung sogenannter Laienzusammenfassungen des Projekts in Form von *Gold* oder *Green Open Access* Publikationen erfolgen. Dies bedeutet, dass Forschende gemäss den Vorgaben des *Grant Agreements* nötige Massnahmen ergreifen müssen, um den Zugang zu Forschungsdaten zu garantieren. Eine Rücktrittsklausel ermöglicht es in begründeten Fällen, die Forschungsdaten nicht zu veröffentlichen

8.3.1.2 Forschungsdaten

Bei *Open Access to Publication* und *Open Research Data* handelt es sich nicht einfach um zwei Teilschritte, sondern um einen grundlegenden Wandel, wie Forschung und damit auch der Forschungsprozess dokumentiert werden. Neben der prospektiven Registrierung von klinischen Studien in einem öffentlichen Register wird es immer wichtiger, auch das methodische Vorgehen zu erläutern und die wissenschaftlichen Ergebnisse sowie die diesen zugrundeliegenden (Roh-)Daten öffentlich zugänglich zu machen. Vor dem Hintergrund der internationalen Entwicklungen wird deutlich, wie wichtig eine Koordination der Prozesse auf nationaler und internationaler Ebene ist und wie wichtig auch die Schaffung von zentralen bzw. vernetzten Datenrepositorien und Registern sein wird. Seit 2004 kennt die EU ein europäisches Register (*EU Clinical Trial Register*) das von der Europäischen Agentur EMA geführt wird. Es werden klinische Studien (Phase II-IV; Interventionsstudien), die in der EU durchgeführt werden, registriert und Protokolle wie auch die Studienergebnisse publiziert. Das EU-Register ist mit dem WHO-Register verbunden und umfasst daher einen sehr grossen Datensatz.

Neuere, integrative Ansätze versuchen mittlerweile, die vielfältigen Publikationsformen (Zeitschriften, Register, Zulassungsdokumente, etc.) miteinander zu verbinden, um den potenziellen Mehrwert vorhandener Datenmengen gewinnbringend nutzen zu können (Goldacre und Gray 2016). Die aktuelle europäische Entwicklung geht dahin, dass vermehrt auf von der Wissenschaft organisierten Plattformen die Primärdaten nicht nur Forschenden, sondern auch den Patienten und immer mehr auch der Wirtschaft zugänglich gemacht werden. Die Europäische Kommission will mit der *European Science Cloud* alle Strategien betreffend *Research Data Sharing (Content Open Data, Open Data Infrastructure, Governance)* vereinen.

Einen wesentlichen Beitrag auf die Frage, wie mehr bzw. eine bessere Qualität an Informationen bzw. Daten über den therapeutischen Nutzen von Medikamenten generiert und der Zugang zu diesen Daten besser gewährleistet werden kann, soll die Initiative des Bundes zur Personalisierten Medizin in den nächsten zwei Jahren liefern. Indem die Voraussetzungen für eine nationale Datenkoordination geschaffen werden, können auch vermehrt der Nutzen eines Medikaments sowie dessen Nebenwirkungen aufgrund verlässlicher und genügend grosser Datengrundlagen besser und gezielter erforscht werden (siehe Kapitel 7.1.1.3).

Vor dem Hintergrund der zunehmenden Datenmengen stellen sich aber auch neue Herausforderungen für die klinische Forschung: Fragen des Datenschutzes (Schutz der Persönlichkeitsrechte von Patienten und Probanden), ethische Fragen (gerade auch im Zusammenhang mit der Personalisierten Medizin) sowie die nachhaltige Verfügbarkeit von Daten hoher Qualität (Organisation der IT-Infrastruktur mit einer

¹⁰⁰ Das SBFI hat mit Schreiben vom 19.6.2017 swissuniversities beauftragt, mit den Partnern (SNF u.a.) eine Auslegeordnung zu der Frage der Repositorien zu machen und Vor- und Nachteile einzelner z.T. bereits etablierter Lösungen aufzuzeigen (fachliche – nationale oder internationale – Repositorien, institutionelle Repositorien, nationale fachübergreifende Repositorien u.a.).

¹⁰¹ Die sog. „FAIR“-Prinzipien - *Findable, Accessible, Interoperable, Reusable* (auffindbar, zugänglich, kompatibel, wiederverwendbar) – haben sich international etabliert und werden auch im Rahmen der SNF-Projektförderung wie auch der *H-2020*-Projektförderung eingefordert.

entsprechenden Benutzerorganisation). Hinzu kommen neue Möglichkeiten, welche die Analysewerkzeuge im Bereich der Molekularbiologie (-omics-Disziplinen), die Rechenleistung der modernen Computer und die Ansätze in der Informationsverknüpfung und Verarbeitung (wie z.B. Künstliche Intelligenz; *Machine-Learning*; *Data-Mining*, etc.) mitbringen.

8.3.2 Transparenz hinsichtlich Arzneimittelstudien

Wie in Kapitel 4.4.2 bereits erwähnt, kommt der Schweiz bzgl. der im HFG verankerten Registrierungspflicht für klinische Versuche weltweit eine Vorreiterrolle zu: Im Gegensatz zu anderen Ländern, in denen lediglich Studien mit Arzneimitteln registriert werden müssen, müssen hierzulande alle klinischen Versuche registriert werden, unabhängig von der untersuchten Intervention.

Die EU hat mit der neuen Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen¹⁰² mit Humanarzneimitteln¹⁰³, welche voraussichtlich 2019¹⁰⁴ anwendbar wird, eine umfassende Transparenzregelung für klinische Studien mit Arzneimitteln festgelegt: Vorgesehen ist dabei eine prospektive Registrierungspflicht und eine Publikationspflicht der Ergebnisse sowie der diesen zugrundeliegenden Daten (*clinical study report*). Die EMA ist derzeit damit beschäftigt eine Datenbank nach Artikel 81 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 aufzubauen, die alle Daten aus klinischen Studien, die in der EU durchgeführt wurden, beinhalten soll. Im Oktober 2016 hat die EMA erstmals einen offenen Zugang zu klinischen Studienberichten für neue Humanarzneimittel gewährt: Mehr als 100 Berichte (über 260'000 Seiten) zu zwei Arzneimitteln wurden über das Internet zugänglich gemacht. In einem ausführlichen Leitfaden¹⁰⁵ legt die EMA dar, wie die Berichte zur Publikation vorbereitet werden müssen. Dabei geht es auch um die Anonymisierung geschützter Daten und den Schutz von vertraulichen Geschäftsinformationen.

In der EU werden jedes Jahr ca. 4400 klinische Prüfungen beantragt¹⁰⁶. Die EU geht mit ihren Vorschriften weiter als die in den USA zurzeit gültigen Bestimmungen. Dort ist mit der FDAAA¹⁰⁷ nur die Registrierung einer Zusammenfassung der Ergebnisse in dem Register *clinicaltrials.gov* und dessen gegebenen Möglichkeiten vorgeschrieben. Aufgrund des starken gesellschaftlichen Anliegens nach mehr Transparenz in der klinischen Forschung ist jedoch zu erwarten, dass sich in baldiger Zukunft auch die USA mit ihren Vorschriften der EU angleichen wird¹⁰⁸.

In der Schweiz wurde anlässlich der Revision des Bundesgesetzes über Arzneimittel und Medizinprodukte¹⁰⁹ betreffend die Änderung vom 18. März 2016 neu Artikel 67b eingeführt. Dieser sieht, in einem bestimmten Rahmen, die Veröffentlichung von Ergebnissen klinischer Versuche im Hinblick auf die Entwicklung eines Humanarzneimittels vor. Gestützt auf den neuen Artikel kann der Bundesrat unter Berücksichtigung international anerkannter Regelungen vorsehen, dass Ergebnisse klinischer Versuche nach dem Zulassungsentscheid veröffentlicht werden (Abs. 1). Der neue Artikel schafft damit die rechtliche Grundlage in der Schweiz zur Publikation von Studienergebnissen, die im Rahmen der Entwicklung eines Arzneimittels durchgeführt wurden und im Zusammenhang mit dem Zulassungsentscheid des betreffenden Arzneimittels relevant sind. Während der Ausarbeitung des Verordnungsrechtes des HMG wurde entschieden, dass die pharmazeutische Industrie verpflichtet

¹⁰² Die schweizerische Gesetzgebung spricht in diesem Zusammenhang von „klinischen Versuchen“, die EU-Verordnung von „klinischen Prüfungen“.

¹⁰³ 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 vom 27.5.2014

¹⁰⁴ *Delivery time frame for the EU portal and EU database:*

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/12/WC500199078.pdf (17.12.2015).

¹⁰⁵ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001743.jsp&mid=W00b01ac0580ae88cc

¹⁰⁶ EU, Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln, Brüssel 17.7.2012.

¹⁰⁷ Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, Public Law 110-85 (September 27, 2007).

¹⁰⁸ http://well.blogs.nytimes.com/2016/01/15/living-with-cancer-a-broken-covenant-with-patients/?_r=0, <http://www.statnews.com/2015/12/13/clinical-trials-investigation/>, <http://www.alltrials.net/>

¹⁰⁹ SR 812.21 Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG) vom 15. Dezember 2000 (Stand am 1. Januar 2014).

werden soll, die Ergebnisse der klinischen Arzneimittelstudien zugänglich zu machen. Der Entwurf des Verordnungsrechtes mit der Umsetzung dieses Entscheides liegt nun vor, die Vernehmlassung wurde im Juni 2017 gestartet. Die Schweiz geht damit einen Schritt in Richtung mehr Transparenz. Es ist aufgrund der internationalen Entwicklung damit zu rechnen, dass auch Swissmedic und / oder das BAG in Zukunft nicht um eine vollständige Offenlegung der für Zulassungszwecke eingereichten Unterlagen herum kommen werden.

8.4 Informierte Expertensysteme, informierte Patienten

Ärzte und Wissenschaftler sind sich einig, dass für viele klinische Fragestellungen wissenschaftliche Entscheidungsgrundlagen fehlen (Gysling 2012). Es gibt allerdings auch nicht selten den umgekehrten Fall: Für einige klinische Fragestellungen wurden teilweise so viele qualitativ hochwertige Studienergebnisse publiziert, dass die Evidenzlage klar ist. Dennoch werden immer weitere Studien zur selben Fragestellung durchgeführt, was vor allem in ethischer Hinsicht (mit Blick auf die Studienteilnehmenden), aber auch aus finanziellen Gründen nicht vertretbar ist.

Duplizitäten zu vermeiden und jene Gebiete zu fördern, in denen der grösste Handlungsbedarf besteht, liegt in der Verantwortlichkeit und im Interesse der Expertengremien, die für die Zulassung bzw. Finanzierungsentscheide von Forschungsprojekten zuständig sind. Die an die Expertengremien gestellten Anforderungen sind anspruchsvoll, da – neben einem relativ hohen Zeitaufwand – auch ein grosses Fachwissen in dynamischen und komplexen Forschungsgebieten mit neuestem Forschungs- und Methodenansatz vorausgesetzt wird. Vor dem Hintergrund, dass vermehrt auch pathologieunspezifisches, übergeordnetes Wissen in interdisziplinären und interprofessionellen Bereichen erforderlich ist, stellt sich die Frage der Organisation der Expertensysteme grundlegend. Auch die zunehmende Bedeutung von multizentrischen Studien hat Einfluss auf die Organisation der Expertengremien. In den letzten Jahren wurden daher gezielt internationale klinische Forschungsinfrastrukturnetzwerke im Sinne von Expertennetzwerken (wie ECRIN) etabliert, die z.B. gesamteuropäisch agieren und die für die nicht-kommerzielle Forschung als sehr bedeutsam eingestuft werden¹¹⁰.

Zur Hauptaufgabe der Expertinnen und Experten im Bereich der klinischen Forschung gehört, dass sie prüfen, ob Forschungsgesuche bzw. -projekte den vorgeschriebenen wissenschaftlichen Anforderungen und Qualitätskriterien entsprechen und ihre strategische Ausrichtung und Ausgestaltung mit der nationalen und internationalen Förderpolitik kompatibel sind. Hierfür entwickeln sie Leitlinien und befassen sich zudem mit der Beurteilung zunehmend komplexer werdender medizin-ethischer Fragen. Meistens handelt es sich bei den Expertensystemen um Milizgremien, deren Mitglieder ihre Expertentätigkeit in Nebenbeschäftigung ausüben. Zudem sind durch fix zusammengesetzte Gremien fachliche Bereiche teilweise nicht abgedeckt, so dass externe Gutachten eingeholt werden müssen, was wiederum mit viel Aufwand, Zeit (und damit auch Kosten) verbunden ist. Diese Situation führt vermehrt auch dazu, dass – wie z.B. in England – die Forschenden ihrerseits beweisen müssen, dass die von ihnen geplante Studie wirklich notwendig ist, indem sie Erklärungen unterschreiben müssen, in denen versichert wird, dass eine umfassende Sichtung der Literatur zum jeweiligen Forschungsthema vorgenommen wurde, mit Stichproben zur Kontrolle.

In der Schweiz wird die Beurteilung von klinischen Forschungsgesuchen auf unterschiedliche Expertensysteme verteilt: auf diejenigen der Förderinstitutionen, der Ethikkommissionen sowie Swissmedic (für Studien der Kategorie B und C, siehe Kapitel 4.3), deren Aufträge teilweise überlappen. Sowohl Förderinstitutionen als auch Ethikkommissionen prüfen, ob die eingegebenen Projekte den wissenschaftlichen Anforderungen entsprechen. In der Regel stehen die Förderinstitutionen mit den Bewilligungsstellen in Kontakt, so dass keine klinische Studie finanziert wird, die nicht auch die entsprechende Bewilligung erhalten hat. Zudem wurden in der Schweiz Anstrengungen unternommen,

¹¹⁰ siehe auch www.ecrin.org

um die Ethikkommissionen weiter zu professionalisieren: Mit der Inkraftsetzung des Humanforschungsgesetzes wurden alle bestehenden Ethikkommissionen verpflichtet, ein wissenschaftliches Sekretariat aufzubauen. Die dort tätigen Personen müssen ein abgeschlossenes Hochschulstudium in Medizin, Pharmazie, Naturwissenschaften, Psychologie oder Recht aufweisen und über eine hinreichende Ausbildung in der Guten Klinischen Praxis (GCP) verfügen. Ebenfalls müssen sie Kenntnisse der wissenschaftlichen Methodik von Forschungsprojekten am Menschen und der gesetzlichen Voraussetzungen der Forschung am Menschen haben.

Auch Patientinnen und Patienten sind Experten, wenn es um ihre Erkrankung geht, und sie bringen eine andere Perspektive ein. Der Einbezug von Patienten bei der Planung, Durchführung und Auswertung von Studien kann auch dazu beitragen, die Studien wirksamer, glaubwürdiger und oft auch kosteneffektiver zu machen und das gegenseitige Verständnis wie auch Vertrauen - und letztlich auch die Bereitschaft, an einem Forschungsprojekt teilzunehmen – zu stärken. In Grossbritannien und in den USA ist der Einbezug von Patienten auf diesem Gebiet bereits Standard, in der Schweiz hat man erst damit begonnen: Die SAKK hat einen Patientenrat aufgebaut, die SCTO unterstützt den Aufbau einer Schweizer Gruppe der europäischen Patientenakademie (EUPATI). 2016 wurde in Bern die EUPATI-Landesplattform Schweiz gegründet. EUPATI ist eine europäische Patientenakademie für therapeutische Innovation, die in verschiedenen Ländern regionale Plattformen betreibt. EUPATI hat zum Ziel, Patienten und Patientenorganisationen Wissen über die medizinische Forschung zu vermitteln, um sie als effektive Fürsprecher und Berater in der medizinischen Forschung zu stärken, zum Beispiel in klinischen Studien, bei Behörden oder in Ethikkommissionen. Die Nachfrage nach entsprechenden "Experten-Patienten" ist gross¹¹¹.

Mit der Durchführung klinischer Studien und namentlich dem Transfer zwischen Erkenntnissen aus der Forschung und den Interessen der Patientinnen und Patienten kann kontinuierlich Expertise aufgebaut werden. Damit dieser Austausch in der Schweiz noch besser bzw. systematischer erfolgen kann, sollten der Einbezug von Patientenorganisationen und die Konsultation entsprechender Plattformen zum Standard klinischer Studien gehören. Es ist im öffentlichen Interesse, geeignete Rahmenbedingungen zu schaffen, damit der stärkere Einbezug der Patienten gewährleistet ist.

8.5 Anschluss an internationale Forschungsnetzwerke und Förderprogramme

Neben nationalen Bemühungen und Initiativen braucht es auch international abgestimmte Vorgehensweisen und Lösungsansätze. Denn das Problem der mangelnden Evidenz hinsichtlich bestimmter Fragestellungen und der Qualität der vermehrt international koordinierten Studien kann nicht national gelöst werden. Dazu verfügt die Schweiz über ein zu kleines Patientenkontingent. Umso wichtiger ist es, dass die Einbindung der Schweiz in die internationalen und namentlich Europäischen Forschungsnetzwerke und -programme gefördert und auch für die Zukunft gewährleistet bleibt.

Die Bedeutung der europäischen Forschungsrahmenprogramme (*Horizon 2020*) ist auch für die klinische Forschung gross. Eine Beteiligung der Schweiz an solchen Projekten ist aufgrund des internationalen wissenschaftlichen Austauschs wichtig, aber auch um die erforderlichen Patientenzahlen bei Arzneimittelstudien sicherzustellen. Wie bereits im Kapitel 7.2 erwähnt, zählt die Schweiz im Gesundheitsprogramm bisher 35 Projektbeteiligungen (bei 264 eingereichten Projektvorschlägen beträgt die Erfolgsquote für Schweizer Projekte 14 %, die Erfolgsquote aller Länder: 12.7 %). Die Forschungsthemen für Verbundprojekte im Gesundheitsbereich werden in *Horizon 2020* durch Ausschreibungen der Europäischen Kommission in zurzeit zweijährigen Arbeitsprogrammen veröffentlicht. An Verbundforschungsprojekten können sich Vertreter von Hochschulen, Fachhochschulen, KMUs, Bundesämter und der Industrie aus verschiedenen Ländern Europas und aus

¹¹¹ Siehe <http://www.ebm-netzwerk.de/aktuelles/news2016-05-30/>.

anderen Partnerländern beteiligen, was eine Ko-Finanzierung durch private wie auch öffentliche Gelder ermöglicht.

Neben den Europäischen Fördergeldern für die klinische Forschung in der Schweiz spielt auch der Anschluss an internationale Netzwerke und damit verbunden der Zugang zu Registerdaten (oder anderen Daten) eine wichtige Rolle. Die *European Reference Networks* (ERNs) beispielsweise unterstützen Fachleute und Kompetenzzentren in verschiedenen Ländern beim Wissenstransfer im Bereich der Seltenen Krankheiten. Diese Vernetzung ist auch für die klinische Forschung höchst relevant. Schweizer Forschende können sich derzeit an den ERNs nicht (oder nur inoffiziell) beteiligen, was nach Meinung der Forschenden geändert werden sollte. Voraussetzung für die Teilnahme der Schweiz an den ERNs wäre die Anwendung der Richtlinie (2011/24/EU) vom 9.3.2011 über die Ausübung der Patientenrechte in der grenzüberschreitenden Gesundheitsversorgung, Artikel 12 (& Artikel 13). Die Schweiz wendet die EU-Richtlinie insbesondere aufgrund des Territorialitätsprinzips im KVG nicht an und ist vertraglich nicht ins Regelwerk eingebunden. Es besteht deshalb wenig Aussicht auf eine diesbezügliche Änderung.

Es gehört zur beständigen Aufgabe des SNF, das bestehende Förderangebot hinsichtlich Schwerpunkte und Instrumente zu überprüfen und weiterzuentwickeln sowie aufgrund der internationalen Entwicklungen anzupassen. Die Ausschreibung für IICTs wurde aufgrund erfolgter Abklärungen und Bedarfsmeldungen von Seiten der Stakeholder vom SNF im Auftrag des Bundes (SBFI) lanciert. Die in diesem Zusammenhang erworbenen Erkenntnisse werden in die weitere Entwicklung der IICT-Ausschreibungen einfließen (siehe Kapitel 7.1.2.2). Im Ausland sind ähnliche Entwicklungen im Gange bezüglich klinischer Forschung, die aber weiter fortgeschritten sind: So etwa wird im Rahmen der Förderprogramme zur klinischen Forschung in Deutschland diskutiert, wie vermehrt auch explorative Studien, meist *Proof-of-concept*-Studien oder Pilotstudien, gefördert werden könnten – gestützt auf die Praxiserfahrung der *National Institutes of Health* in den USA und des *Medical Research Council* in Grossbritannien. Der Vorteil eines solchen etappenweisen Vorgehens besteht darin, dass bei kleineren Studien die Machbarkeit und/oder der Wirksamkeitsnachweis geprüft werden kann (mit Stopp-Kriterien), um dann schrittweise die Studienanordnung auf eine breitere Basis zu stellen und dadurch auch die Opportunitätskosten¹¹² der Studien zu senken. Inwiefern sich dieser Weg für die Schweiz (mit den bereits relativ kleinen Patientenzahlen) als attraktiv erweisen könnte, wäre zu prüfen. Aktuell schliesst der SNF bei seiner IICT-Förderung solche Studien aus.

8.6 Optimale Rahmenbedingungen im internationalen Standortwettbewerb

Die Zahl der durchgeführten klinischen Studien ist ein Indikator für die Attraktivität eines Forschungsstandorts (EDI/BAG 2013). Die Geschäftsberichte von Swissmedic zeigen, dass die Anzahl der zur Durchführung freigegebener klinischer Studien mit Arzneimitteln im vergangenen Jahrzehnt stetig gesunken ist (von ca. 360 in 2005, ca. 260 in 2009 auf ca. 210 in 2013)¹¹³. Ein vergleichbarer Rückgang (von rund 25 % zwischen 2007 und 2011) ist im Europäischen Ausland zu verzeichnen (Gehring et al. 2013). Im Rahmen der Vorarbeiten zur Beantwortung der drei Motionen 11.3923 Mo.

¹¹² Opportunitätskosten sind keine Kosten im Sinne der Kosten- und Leistungsrechnung, sondern ein ökonomisches Konzept zur Quantifizierung des Nutzens entgangener Alternativen. Durch das schrittweise Vorgehen kann – so die Annahme - der spezifische Nutzen eines Teilschritts besser geklärt und ausgeschöpft und dadurch dessen Kosten gesenkt werden.

¹¹³ Siehe dazu <http://www.interpharma.ch/fakten-statistiken/4354-immer-weniger-klinische-studien> sowie <https://www.swissmedic.ch/ueber/00134/00441/00445/00568/index.html?lang=en>. Aufgrund der heterogenen Zahlenbasis lässt sich leider keine zuverlässige Aussage im Sinne eines Langzeitvergleichs machen. Da seit Inkrafttreten des HFG 2014 bei Swissmedic lediglich die Studien der Kategorie B und C zur Kenntnis gelangen (Kategorie A braucht keine Bewilligung und wird demnach auch nicht bei Swissmedic in ihrer Statistik aufgeführt), sind die Zahlen ab 2014 nicht mehr mit denen der Vorjahre vergleichbar. Wie sich die Anzahl klinischer Versuche nach der Einführung des HFG entwickelt hat bzw. entwickeln wird, lässt sich erst einige Jahre nach Einführung von BASEC, der nationalen Datenbank der Ethikkommissionen, feststellen.

Forster/Gutzwiller, 11.3844 SVP-Fraktion, 11.3910 Mo. Barthassat hat das Bundesamt für Gesundheit im Jahr 2012 gemeinsam mit den Stakeholdern Einflussfaktoren der klinischen Forschung eruiert (EDI/BAG 2013). Neben globalen Faktoren wie z.B. die Verschiebung der klinischen Forschung in Länder mit erleichterter Rekrutierung und hin zu „neuen“ Märkten sowie die vermehrte Durchführung von multinationalen Studien, hat sich gezeigt, dass insbesondere die Verfügbarkeit gut aus- und weitergebildeter klinischer Forscher sowie die Rahmenbedingungen hinsichtlich Recht und Rechtspraxis (z.B. Aufwand für Bewilligungsverfahren und Durchführung oder Heterogenität der Ethikkommissionen) eine wichtige Rolle spielen. Im Hinblick auf die Stärkung des Standorts Schweiz für Forschung, Entwicklung und Produktion der biomedizinischen Industrie hat der Bundesrat am 18. Dezember 2013 den Masterplan „Massnahmen des Bundes zur Stärkung der biomedizinischen Forschung und Technologie“ (EDI/BAG 2013) verabschiedet. Damit trägt der Bund der hohen volkswirtschaftlichen Bedeutung dieser Wirtschaftszweige sowohl für die Binnen- als auch für die Exportwirtschaft angemessen Rechnung. Zwischen 2013 und 2020 werden insgesamt 23 Massnahmen in sechs Handlungsfeldern umgesetzt, mit dem Ziel, die Rahmenbedingungen für die biomedizinische Forschung und Technologie noch attraktiver zu gestalten und gleichzeitig der Schweizer Bevölkerung einen zeitnahen und bezahlbaren Zugang zu den Errungenschaften und neuen Produkten der Biomedizin zu gewährleisten. Diverse der im vorliegenden Bericht vorgestellten Massnahmen zur Stärkung der klinischen Forschung in der Schweiz sind integrale Bestandteile des erwähnten Masterplans.

Im Bereich der Reglementierung trägt das im Jahr 2014 in Kraft getretene HFG wesentlich zu verbesserten Abläufen im Bewilligungsverfahren bei, namentlich durch die Kompetenzausscheidung und die parallelen Verfahren bei den Ethikkommissionen und den weiteren Prüfbehörden (insb. Swissmedic, BAG) sowie durch die Einführung von Leitkommissionen bei multizentrischen Forschungsprojekten. Die Verfahrensdauer konnte dadurch deutlich verkürzt werden. Die neu eingeführte Risikokategorisierung erleichtert zudem die Anforderungen an die Bewilligung und Durchführung von Projekten mit vergleichbar geringen Risiken für die teilnehmenden Personen (Risikokategorie A). Auf der anderen Seite trägt insbesondere die Risikoeinstufung dazu bei, dass durch die Begründung der beantragten Kategorisierung ein geringfügig höherer Aufwand bei der Ausarbeitung der Gesuchsunterlagen zu leisten ist, der sich wiederum positiv auf die wissenschaftliche Qualität der Gesuche auswirkt. Gut drei Jahre nach Inkraftsetzung haben sich viele Abläufe etabliert und geniessen Akzeptanz. Von Seiten der Industrie werden insbesondere eine deutliche Beschleunigung der Prozesse und eine Qualitätssteigerung der Arbeit der Ethikkommissionen gelobt. In Gebieten, in denen die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten keine Schwierigkeit darstellt (z.B. im Bereich der Onkologie) wird die Schweiz häufig als Durchführungsort von Multizenterstudien gewählt. Als Gründe nennt die Industrie allen voran die gute Versorgung der Patientinnen und Patienten sowie die hochqualifizierten Fachleute und die in den vergangenen Jahren erfolgreich realisierte Institutionalisierung der klinischen Forschung.

Eine zentrale Rolle im Vollzug spielen die kantonalen Ethikkommissionen (EK). Im Zuge einer verstärkten interkantonalen Zusammenarbeit hat sich ihre Zahl von 13 auf 7 reduziert. Sämtliche Ethikkommissionen sind in der Lage, ihre Aufgaben wahrzunehmen. Neue Prozesse, eine Erweiterung des Aufgabenfeldes und teilweise geänderte Strukturen stellten sie anfänglich vor einige Herausforderungen. In der Zwischenzeit läuft der Vollzug gut und ohne grösseren Probleme. Der Vollzug durch Swissmedic ist sehr gut etabliert und verlässlich auf Kurs. Das BAG stellt die Koordination der Vollzugsbehörden sicher. Es verfügt jedoch nicht über die Kompetenz, einheitliche Regeln durchzusetzen. Ziel ist es, die Praxis der Bewilligungsentscheide durch einen regelmässigen Austausch unter den Vollzugsbehörden schweizweit zu harmonisieren. Eine solche Harmonisierung trägt wiederum wesentlich zu günstigen Rahmenbedingungen für die Forschung bei. Das BAG hat seit der Inkraftsetzung regelmässige Austauschsitzen organisiert und unterstützt die Ethikkommissionen bei der Erarbeitung von Vollzugshilfen.

Im Rahmen seines gesetzlichen Auftrags überprüft das BAG die Wirksamkeit und Zweckmässigkeit des HFG. Die Anspruchsgruppen werden im Rahmen einer Begleitgruppe zur Vollzugsevaluation und in zahlreichen Ressortforschungsprojekten in die Evaluation eingebunden, deren Ergebnisse Ende 2019 vorliegen sollen. Darauf gestützt wird das EDI dem Bundesrat Vorschläge zu allfälligen Änderungen auf Gesetzes- oder Verordnungsebene unterbreiten.

8.7 Motivierte und qualifizierte Forschende

Um die Qualität in der klinischen Forschung weiter zu entwickeln, zu steigern und auch langfristig zu sichern, bedarf es nebst der gezielten Förderung von klinischen Studien und optimalen rechtlichen Rahmenbedingungen auch gut ausgebildeter Forscherinnen und Forscher und attraktiven Karrierewege (BAG/SAMW 2014; OECD *Global Science Forum* 2011). Neben ihrer fachlichen Spezialisierung nehmen sie eine Schlüsselposition ein, um den Austausch zwischen grundlagen- und patientenorientierter Forschung sicherzustellen. Sie qualifizieren sich so in besonderem Masse für zukünftige Kaderpositionen in der akademischen Medizin, in Spitälern und in der forschenden Industrie und tragen massgeblich dazu bei, dass Patientinnen und Patienten von den Neuerungen der medizinischen Forschung zeitnah profitieren können.

Der Masterplan zur Stärkung der biomedizinischen Forschung und Technologie (EDI/BAG 2013) hält unter anderem fest, dass im Bereich Aus- und Weiterbildung sowie Fortbildung in der Klinischen Forschung Handlungsbedarf besteht. Ziel ist es, dass die Strukturen und Profile der Aus- und Weiterbildung so gestaltet werden, dass mehr und spezifischer ausgebildeter Nachwuchs an klinisch Forschenden gewonnen und für die Berufskarriere an Universitätsspitälern, Forschungszentren, bei Behörden und in der Industrie ausgebildet wird.

Vor diesem Hintergrund hat im Auftrag des Bundesrats eine vom Dialog Nationale Gesundheitspolitik mandatierte Themengruppe der Plattform „Zukunft ärztliche Bildung“ den Bericht „Nachwuchs für die Klinische Forschung in der Schweiz“ erstellt (BAG/SAMW 2014). Der Bericht umfasst eine Problemanalyse und macht Empfehlungen, wie die Schwächen im Rahmen der bestehenden Strukturen der Aus- und Weiterbildung sowie auf Ebene der Arbeits- und Anstellungsbedingungen und bezüglich Karriereoptionen von forschenden Ärztinnen und Ärzten behoben werden können. Eine breit abgestützte Arbeitsgruppe mit Beteiligung aller im Bericht angesprochenen Stakeholder unter Leitung des BAG hat in der Folge eine Umsetzungsplanung der im Bericht formulierten Empfehlungen in Form einer nationalen Roadmap erstellt (BAG 2016), welche im September 2016 definitiv verabschiedet wurde. Die Roadmap zur Nachwuchsförderung in der klinischen Forschung umfasst fünf Arbeitspakete, deren Ergebnisse dazu beitragen sollen, dass einerseits bestehende Lücken im Fördertrack von forschungsorientierten Ärztinnen und Ärzten geschlossen werden, d.h. dass in allen Phasen des Karrierewegs entsprechende Unterstützungsmassnahmen gewährleistet werden. Des Weiteren soll das Angebot an forschungsfreundlichen Stellen an den grossen Spitälern vergrössert sowie die Karrieremöglichkeiten in der klinischen Forschung verbessert werden.

Die SAMW hat im Rahmen der Roadmap zur Nachwuchsförderung in der klinischen Forschung 2017 ein durch die Julia Bangerter Rhyner Stiftung finanziertes neues Förderprogramm im Umfang von insgesamt CHF 4 Mio. (für 2017-2020) lanciert, um gezielt junge Ärztinnen und Ärzte für den Einstieg in die klinische Forschung zu gewinnen. Das Programm ist zweistufig aufgebaut: mit den Personenbezogenen Stipendien können sich junge Ärztinnen und Ärzte *protected research time* sichern und erste Forschungserfahrung sammeln und sich dann anschliessend um einen Unterstützungsbeitrag für kleine, eigenständige Projekte bewerben.

Die Roadmap zur Nachwuchsförderung in der klinischen Forschung soll dazu beitragen, die bestehenden Lücken im Fördertrack für klinische Forscherinnen und Forscher zu schliessen und ihnen hochqualifizierte und effiziente Trainingsmöglichkeiten zur Verfügung zu stellen. Idealerweise lassen sich dadurch vermehrt junge Ärztinnen und Ärzte für diesen Karrieretrack motivieren.

8.8 Forschungsinfrastrukturen und Weiterentwicklung von Forschungskompetenzen

Die Anforderungen an die (methodische) Qualität von klinischen Studien sind hoch und die weltweit zunehmende Regulierungsdichte und Komplexität der Bewilligungsprozesse erschwert die Durchführung von klinischen Studien, insbesondere auf Seiten der Akademie. Umso wichtiger ist es, dass in diesem Bereich Kompetenzzentren existieren, welche adäquate, qualitativ hochstehende Dienstleistungen anbieten, auf welche die Forschenden zurückgreifen können. Die durch den Bund mitfinanzierten Kompetenzzentren für klinische Forschung in der Schweiz (SCTO, CTUs) spielen hinsichtlich der Verbesserung der Forschungsqualität eine entscheidende Rolle.

In diesem Kontext wichtig ist auch eine qualitativ hochstehende Datenbasis. Daher liegt der Fokus des Bundes für den Zeitraum 2017-2020 beim Aufbau einer national koordinierten Dateninfrastruktur, damit lokale und regionale Informationssysteme harmonisiert und die Dateninteroperabilität gewährleistet werden können (siehe Kapitel 7.1.1.3). Ein besonderer Schwerpunkt liegt bei den klinischen Datenmanagement-Systemen (*Datawarehouses*), die den sicheren Austausch von Patientendaten (z.B. Krankheitsphänotypen) ermöglichen sollen. Basierend auf dieser Infrastruktur wird als nächster Schritt die Förderung von Forschungsprojekten an Bedeutung gewinnen. Langfristig ist zudem die Integration von öffentlichen Gesundheitsdaten und Daten von gesunden Bürgern denkbar. Insgesamt wird eine national koordinierte Dateninfrastruktur die Verwendung von Gesundheitsdaten für die Forschung in personalisierter Medizin optimieren¹¹⁴.

Aufgrund neuer analytischer Verfahren im Bereich von *Genomics* und Bildgebungstechnologien und der Entwicklung zu generell vermehrt datengestützten Studien (z.B. im Rahmen von *Big Data*) braucht es neue Kompetenzen, sowohl bei den Forschenden wie auch den Experten. Es zeichnet sich generell eine methodologische „Verschiebung“ ab: Aufgrund der enormen Menge an vorhandenen Daten rückt der Blick zunehmend weg von der Kausalität (Ursache-Wirkung) hin zur Korrelation (quantitatives Mass zur Beschreibung linearer Zusammenhänge) (Antes 2016). Dies wird Auswirkungen für das etablierte Studiendesign klinischer Studien haben, das auf prospektives, protokollgestütztes Vorgehen, Fallzahlplanung, Massnahmen zur Minimierung des Bias-Risikos abstützt. Diese Entwicklung wird die Grundlage wissenschaftlichen Arbeitens generell und im Speziellen der klinischen Forschung verändern und stellt die Forschenden wie auch die Experten vor neue Herausforderungen. Die ETH hat diese Herausforderung erkannt und in ihrer strategischen Planung 2017-2020 „Big Data und die digitalen Wissenschaften“ als eine Priorität definiert, innerhalb derer auch die Curricula an der ETH weiterentwickelt werden sollen. So haben die ETHZ und die EPFL gemeinsam das *Swiss Data Science Center* in Zürich und Lausanne eingerichtet. Es soll das Know-how der Datenspezialisten zusammenführen und eine interdisziplinäre Plattform bieten, die auch der Ausbildung und dem Wissenstransfer zugutekommt¹¹⁵. Die laufenden Entwicklungen rund um Big Data und die damit verbundenen spezifischen Herausforderungen für die Datensammlung, Datenanalyse und Datenarchivierung haben generell zu neuen gesellschaftlichen wie auch wissenschaftlichen Handlungsbedarfen geführt, die u.a. im Rahmen des 2015 lancierten NFP 75 Big Data untersucht werden sollen. 2017 ist die Forschung gestartet und 2022 sollen die Forschungsergebnisse nach Abschluss der Projektforschung publiziert werden¹¹⁶.

¹¹⁴ Hinsichtlich der Auswirkung der Aktivitäten rund um die Personalisierte Medizin auf die Kosten im Gesundheitswesen gehen die Meinungen der Expertinnen und Experten weit auseinander: Während die einen der Personalisierten Medizin ein grosses Potenzial zur Kostensenkung attestieren, befürchten andere eher einen Kostenschub.

¹¹⁵ <https://www.ethz.ch/de/die-eth-zuerich/thematische-schwerpunkte/daten.html>

¹¹⁶ <http://www.nfp75.ch/de>.

8.9 Die Bedeutung der Finanzierung im Gesamtkontext

Die klinische Forschung wurde in den letzten Jahren gezielt durch die erwähnten Massnahmen (siehe Kapitel 7), welche der Bund gemeinsam mit den Schlüsselpartnern ergriffen hat, gefördert und gestärkt: dazu gehören u.a. die Schaffung von Unterstützungsstrukturen (wie die Kompetenzzentren und Forschungsinfrastrukturen SCTO / CTUs und SAKK), mehr Fördergelder (Personalisierte Medizin, Sonderprogramm IICT), eine verstärkte Koordination in der Hochschulmedizin, Verbesserung der Nachwuchsförderung mittels geeigneter Aus- und Weiterbildungsmöglichkeiten. Mit all diesen Massnahmen konnte auch die Qualität der klinischen Forschung gesteigert, die schweizweite Koordination verbessert und die internationale Vernetzung intensiviert sowie die notwendigen Rahmenbedingungen für eine qualitativ hochstehende klinische Forschung geschaffen werden. In der klinischen Forschung braucht es aber nicht zwingend nationale Lösungen (im Gegensatz zu anderen Forschungsgebieten, bei denen nationale Begebenheiten einen grossen Einfluss haben, wie z.B. in einigen Bereichen der Versorgungs- und Gesundheitssystemforschung, bei denen die Beschaffenheit des Systems eine zu grosse Rolle spielt, als dass Resultate aus dem Ausland auf die Schweiz übertragen werden könnten).

Die nicht-kommerzielle klinische Forschung, welche im Zentrum des Postulats steht, wird primär an den Universitäten durchgeführt. Finanziert wird sie zum einen durch die Grundbeiträge (von Bund und Kantonen) sowie über kompetitive Forschungsmittel (z.B. des SNF oder der EU) und andere Drittmittel (z.B. von privaten Stiftungen). Eine stärkere öffentliche Finanzierung erfolgt derzeit mit der Sonderfinanzierung des SNF von nicht-kommerziellen Studien (IICTs), welche 2015 gestartet ist und vorerst bis 2020 dauern wird. Jährlich ist eine Finanzierung in der Grössenordnung von CHF 10 Mio. vorgesehen. Mit diesem Fördergefäss können sich Forschende – wie es das Postulat verlangt – dringenden klinischen Fragen unabhängig von kommerziellen Interessen widmen und dabei auch höchste methodologische Anforderungen anwenden. Der SNF wird nach Abschluss des Sonderprogramms eine Auswertung machen, um den effektiven Förderbedarf zu erheben.

Der Fokus des Postulats, auf die Finanzierungsfrage und dort auf einer Zwangsabgabe für die Industrie zu setzen – wie es etwa Italien gemacht hat – ist daher nicht zielführend und wäre der falsche Weg, da er an der Grundproblematik der mangelnden Qualität und Evidenz vorbeizieht. Dagegen sprechen die Förderpraxis in den anderen Ländern (siehe Kapitel 6.3), staatsrechtliche und ordnungspolitische Gründe (staatlicher Eingriff in unternehmerische Freiheiten), Gründe der Gleichbehandlung sowie ökonomische Gründe (steigende Opportunitätskosten, Verschlechterung der Rahmenbedingungen für die Pharmafirmen u.a.).

Die Aufgabe des Bundes besteht auch in Zukunft darin, gute Rahmenbedingungen für die klinische Forschung soweit in seiner Kompetenz stehend weiter zu stärken, die schweizweite Koordination und internationale Vernetzung zu intensivieren sowie die Umsetzung der gesetzlichen Anforderungen (Würde, Persönlichkeit und Gesundheit des Menschen in der Forschung zu schützen) sicherzustellen.

9 Fazit

Die Schaffung verlässlicher Entscheidungsgrundlagen für die Arzneimitteltherapie und die kontinuierliche Weiterentwicklung guter Rahmenbedingungen für qualitativ hoch stehende klinische Forschung ist für den Bundesrat von zentraler Bedeutung. Klinische Studien und ihre systematische Aufarbeitung sind die Voraussetzung dafür, dass Entscheidungen im Rahmen medizinischer Behandlungen evidenzbasiert getroffen werden können. Mit Blick auf die Diskussionen und Erfahrungen auf internationaler Ebene, auf die daraus abgeleiteten Herausforderungen für die Schweiz sowie die Massnahmen, die der Bund bereits ergriffen hat, zieht er hinsichtlich der Anliegen des Postulats folgende Schlussfolgerung:

9.1 Finanzierung von Studien mit Medikamenten, deren Patentschutz abgelaufen ist

- Die Forschungsförderpolitik in der Schweiz ist wettbewerbsorientiert und basiert auf dem *bottom-up*-Prinzip, d.h. die Forschenden bestimmen die Forschungsthemen weitgehend selbst. **Die im Postulat angesprochenen Studien mit Medikamenten (auch solchen, deren Patentschutz abgelaufen ist) erfüllen die thematischen Vorgaben der Förderung nicht-kommerzieller Studien und können beim SNF eingegeben werden.** Allerdings gilt auch im Rahmen dieses Sonderprogramms das Wettbewerbsprinzip und lediglich diejenigen Projekte, welche den Qualitätskriterien im Rahmen der wissenschaftlichen Beurteilung entsprechen, werden gefördert.
- Die akademischen Expertengruppen haben in ihrer Stellungnahme zum vorliegenden Postulat betont, dass die **Beschränkung auf Arzneimittel und zudem der Fokus auf Arzneimittel mit abgelaufenem Patentschutz eine nicht zielführende Einschränkung des Anliegens darstellt.** Dies entspricht auch der Meinung des Bundesrates. Die Einführung von Sonderprogrammen, bei denen Rahmenbedingungen vorgegeben sind (z.B. thematische oder konzeptionell-organisatorische Vorgaben), werden als probates Mittel zur Entwicklung bestimmter bzw. neuer Forschungsgebiete erachtet, solange der Anteil themenoffener Förderung dadurch nicht zu sehr beeinträchtigt wird. Ein zu enger Fokus der Förderprogramme, wie im Postulat vorgeschlagen, ist jedoch nicht zielführend.

9.2 Finanzierung von klinisch relevanten Fragestellungen

- Der Prozentsatz der durch die Pharmaindustrie finanzierten klinischen Forschung in der Schweiz ist hoch (rund 70 %) und damit vergleichbar mit dem anderer forschungsorientierter Länder. **Die im Postulat vorgeschlagene Lösung eines umsatzabhängigen Pflichtbeitrags durch die Pharmaindustrie erachtet der Bundesrat als nicht vereinbar** mit den Grundpfeilern des Schweizer Fördersystems und als ein schlechtes Signal an den Forschungs- und Wirtschaftsstandort Schweiz. Aufschlussreich sind der internationale Vergleich und im Besonderen das Beispiel von Italien: kein anderer Staat hat die Fondslösung von Italien eingeführt und Italien hat die Fondslösung bereits nach wenigen Jahren wieder abgeschafft. Die Industrie leistet in der Schweiz bereits heute im Rahmen ihrer strategischen Handlungsfelder einen grossen Beitrag an die klinisch-pharmazeutische Forschung. Die Möglichkeiten einer Mitfinanzierung durch die Industrie und der Akquisition weiterer Drittmittel sollten vielmehr auf freiwilliger Basis über Anreizsysteme erfolgen und gefördert werden. Zu dieser Erkenntnis kommt der Bundesrat aufgrund der Erfahrungen anderer Länder und ihrer Fördersysteme (vgl. Kapitel 6.3.).
- Unbestritten ist, dass es einen langfristigen, verlässlichen und von den Interessen der Industrie unabhängigen Finanzierungsrahmen für therapiebezogene, nicht-kommerzielle klinische Studien braucht, um jene für Patientinnen und Patienten, das Schweizer Gesundheitswesen und die Wissenschaft relevanten Fragestellungen zu untersuchen, die nicht im Rahmen der Pharmaforschung angegangen werden. Neben den bereits bestehenden und erfolgreich genutzten Quellen für akademisch-initiierte klinische Studien stellt **das in 2015 eingeführte Förderinstrument des SNF zur Finanzierung von akademisch-initiierten klinischen Studien (IICTs) eine wichtige zusätzliche Finanzierungsquelle** dar und ermöglicht die gezielte Unterstützung von (pharma-)unabhängigen, umfangreichen klinischen Studien. Der SNF hat aufgrund des grossen Interesses von Seiten der akademischen Forschung beschlossen, die IICT-Ausschreibungen vorerst bis zum Jahr 2020 zu verlängern. **Damit werden im Nachgang zum Postulat insgesamt zusätzliche CHF 50 Mio. öffentlicher Fördergelder für pharmaunabhängige klinische Forschung investiert.** Der Bundesrat sieht deshalb im Moment keinen dringenden Bedarf für zusätzliche Finanzmittel. Wie sich der Bedarf für gesonderte

Fördergefässe und Finanzmittel im Bereich der akademisch-initiierten klinischen Forschung mittelfristig entwickelt, wird u.a. im Rahmen der Evaluation des IICT-Programms untersucht.

- Neben einer starken öffentlichen Grundfinanzierung sind die Möglichkeiten von Ko-Finanzierungsmodellen weiterzuentwickeln. Ohne das heute gut funktionierende Zusammenspiel von öffentlicher und privater Forschungsfinanzierung und ohne eine weitere, konsequente Förderung dieses Ansatzes könnten viele akademisch initiierte Studien nicht durchgeführt werden. Daher sollen die Möglichkeiten der Ko-Finanzierung von öffentlicher und privater Seite über **Public Private Partnerships** mittels konkreter Projekte oder Themenbereiche ausgelotet und besser ausgeschöpft werden. Die Möglichkeiten, mehr (kompetitive) Drittmittel einzuwerben, sollten über den gezielten Einbezug der zahlreichen, meist nach Pathologie aufgestellten Stiftungen, dem frühzeitigen Einbezug der privaten Krankenversicherer (als potenzieller Nutzniesser solcher Studien) und der Abklärung möglicher industrieller Beteiligungen durch die Forschenden stärker genutzt werden.
- Der **Anschluss Schweizer Forschergruppen an internationale Förderinfrastrukturen und Netzwerke** ist nicht nur aus finanzieller Sicht wichtig, sondern auch vor dem Hintergrund der zunehmenden Bedeutung multinationaler klinischer Studien (nicht zuletzt bezüglich der Patientenrekrutierung). Die Schweiz ist in den relevanten Netzwerken wie ECRIN vertreten. Seit dem 1. Januar 2017 können sich Schweizer Forschende zudem wieder vollumfänglich an den durch das Rahmenforschungsrahmenprogramm *Horizon 2020* finanzierten europäischen Forschungsprojekten beteiligen und von der damit verbundenen internationalen Vernetzung der Hochschulen profitieren. Der Bund wird sich dafür einsetzen, dass die internationale Vernetzung auch in Zukunft gewährleistet bleibt und dort, wo derzeit (noch) keine offiziellen Anbindungsmöglichkeiten bestehen nach Lösungen suchen.

9.3 Massnahmen zur weiteren Verbesserung der Rahmenbedingungen für eine erfolgreiche und für Patientinnen und Patienten nützliche klinische Forschung

- Die Evaluation des HFGs wird zeigen, inwiefern die Nebenzwecke des Gesetzes, günstige Rahmenbedingungen für die Forschung am Menschen zu schaffen sowie die Qualität der Forschung sicherzustellen und die Transparenz zu gewährleisten, erreicht werden. Die Anspruchsgruppen werden im Rahmen einer Begleitgruppe zur Vollzugsevaluation und in zahlreichen Ressortforschungsprojekten in den Evaluationsprozess eingebunden. Die Ergebnisse der Evaluation werden Ende 2019 vorliegen. **Auf der Grundlage der HFG-Evaluation werden dem Bundesrat allfällige konkrete Vorschläge zu Änderungen auf Gesetzes- oder Verordnungsebene unterbreitet.**
- Mit der Schaffung der CTUs und der Gründung der Dachorganisation SCTO konnten wesentliche Kompetenzen und Strukturen geschaffen werden, um Pathologie-unspezifisch klinische Studien professionell planen und durchführen zu können. Dieser positive Effekt konnte auch im Rahmen der vom SNF ausgeschriebenen Sonderprogramme nachgewiesen werden. Auch das Forschungsnetzwerk SAKK im Bereich der Onkologie spielt für die akademisch-initiierte klinische Forschung in der Schweiz eine bedeutende Rolle. **Der Bund unterstützt beide Forschungsinfrastrukturen in der Förderperiode 2017-2020 mit insgesamt über CHF 40 Mio.**
- Im Rahmen der nationalen Initiative „Personalisierte Medizin“ (SPHN) hat das SBFI die SAMW beauftragt, in Zusammenarbeit mit den Hochschulen und Spitälern die Voraussetzungen für eine national koordinierte Dateninfrastruktur im klinischen Bereich zu schaffen. **Der Bund unterstützt diese Initiative in der Förderperiode 2017-2020 mit insgesamt CHF 70 Mio.**

- Für die im Postulat verlangte Lesbarkeit und Zugänglichkeit von Forschungsdaten sind in den letzten Jahren wichtige Grundlagen geschaffen worden: Über die Einrichtung entsprechender Dateninfrastrukturen (Register, Datenbanken, Forschungsinfrastrukturen) und die Definition gemeinsamer Standards zwecks Interoperabilität der Daten, aber auch über die Regelungen des SNF, Kosten zur Datenerhebung im Rahmen eines Projekts in Rechnung stellen zu können. Mit dem neu geplanten Instrument der Datenmanagementpläne soll der Zugang zu den Primärdaten über öffentlich zugängliche Datenbanken gewährleistet werden. **Der Bund hat die Rektorenkonferenz swissuniversities beauftragt, eine nationale Strategie zu Open Access (Publikationen) zu definieren sowie einen entsprechenden Aktionsplan bis Ende 2017 auszuarbeiten. Daran anschliessend hat der Bund ein Folgemandat betreffend Klärung der Frage der Datenrepositorien definiert.**
- Um die Transparenz bzgl. der Ergebnisse klinischer Studien zu verbessern, die im Hinblick auf die Entwicklung eines Humanarzneimittels durchgeführt werden, hat das Parlament eine gesetzliche Grundlage für deren Publikation geschaffen (BR-Kompetenz, Art. 67 b HMG). Eine analoge Grundlage ist bereits seit dem 1. Januar 2014 in der Humanforschungsgesetzgebung verankert (vgl. Art. 56 Abs. 3 lit. b HFG). Im Rahmen des Verordnungsrechtes des HMG ist vorgesehen, dass die pharmazeutische Industrie in der Schweiz – vergleichbar mit Europa – die Ergebnisse klinischer Arzneimittelstudien zugänglich macht. Der Entwurf des Verordnungsrechtes wurde im Juni 2017 in die Vernehmlassung geschickt. **Die Schweiz geht damit einen Schritt in Richtung mehr Transparenz.**
- Im Rahmen der ordentlichen Revision des Heilmittelgesetzes (2. Etappe) hat der Bund Massnahmen zur weiteren **Verbesserung der Pharmakovigilanz** ergriffen. Neu soll in Anlehnung an die Regelung in der EU die **Kennzeichnungspflicht für bestimmte Arzneimittel**, darunter Arzneimittel, die einen neuen Wirkstoff erhalten, eingeführt werden. Weiter wurde die gesetzliche Grundlage dafür geschaffen, dass mit dem Gesuch um Zulassung von neuen Arzneimittel ein **Pharmakovigilanz-Plan** zur systematischen Erfassung, Abklärung und Prävention der Risiken einzureichen ist. Zudem sollen die bestehenden **Regeln über das laufende Reporting von unerwünschten Arzneimittelwirkungen** unter Berücksichtigung der internationalen Entwicklung sowie der im Rahmen der bisherigen Vollzugspraxis gesammelten Erfahrungen ergänzt, präzisiert und neu gestaltet werden.
- Der Aufbau und die dauerhafte Sicherung der Finanzierung von Material- und Dateninfrastrukturen wird in Zukunft ein sehr wichtiges Thema bleiben. **Da der Betrieb solcher Infrastrukturen auch entsprechend Ressourcen und Personal braucht, kommt den Hochschulen bzw. Universitätsspitalern für den Betrieb und auch die Aus- und Weiterbildung (bzgl. Forschungskompetenzen und Karrieremöglichkeiten für interessierte Forschende in der klinischen Forschung) eine zentrale Rolle zu.**

9.4 Schlussfolgerung

Die für die klinische Forschung relevanten rechtlichen Grundlagen sind in Zusammenarbeit mit den Stakeholdern und unter Berücksichtigung der internationalen Entwicklungen ausgearbeitet und weiterentwickelt worden. Damit konnten die Voraussetzungen und Rahmenbedingungen für klinische Studien in der Schweiz kontinuierlich verbessert werden. Die für 2019 erwartete Evaluation des HFG wird allfälligen weiteren Handlungsbedarf identifizieren.

Aufgrund der Erfahrungen und aktuellen Entwicklungen in der Schweiz sowie in anderen Ländern und aufgrund der internationalen Diskussion zur Stärkung der klinischen Forschung erachtet der Bundesrat die im Postulat vorgeschlagene Lösung eines umsatzabhängigen Pflichtbeitrags der Pharmaindustrie als nicht zielführend. Ein solches Vorgehen wäre im Übrigen auch nicht mit den Grundpfeilern des Schweizer Fördersystems vereinbar. Die nationalen wie internationalen Expertisen bestätigen jedoch

den Befund, dass die Studiensituation nachhaltig verbessert werden kann, wenn in den klinischen Studien vermehrt klinisch relevante Fragestellungen untersucht und dabei methodologisch höchste Ansprüche eingehalten werden.

Der SNF hat in Berücksichtigung der etablierten Fördergrundsätze seine Förderinstrumente entsprechend weiterentwickelt. Auch im IICT-Programm des SNF werden nur jene Projekte gefördert, die den höchsten Qualitätsstandards genügen. Die Erfahrung aus den ersten beiden Finanzierungsrunden hat gezeigt, dass die in diesem Programm zur Verfügung stehenden Mittel zurzeit ausreichend sind. Die Evaluation des Förderprogramms (2021) wird zeigen, ob es weitere Anreize oder spezifische Förderinstrumente für die akademische klinische Forschung braucht. Vor diesem Hintergrund ist das Hauptziel nicht, die Zahl der klinischen Studien an sich zu vergrössern, sondern ihre Qualität zu verbessern. Der Bund trägt dazu im Rahmen seiner Zuständigkeit mit zahlreichen gut aufeinander abgestimmten bereits beschlossenen Massnahmen bei.

Abkürzungsverzeichnis

AMZV	Arzneimittel-Zulassungsverordnung, SR 812.212.22
BAG	Bundesamt für Gesundheit
BASEC	Nationale Datenbank der Ethikkommissionen
BBMRI	Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure
BFI	Bildung Forschung Innovation
BFS	Bundesamt für Statistik
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
CER	Comparative Effectiveness Research
CHUV	Centre hospitalier universitaire vaudois
CTU	Clinical Trial Unit
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DKF	Departement für klinische Forschung
DRG	Diagnosis Related Groups (Tarifsystem)
DSG	Datenschutzgesetz, SR 235.1
EAK	Eidgenössische Arzneimittelkommission
EbM	Evidenzbasierte Medizin
ECRIN	European Clinical Research Infrastructure Network
EDI	Eidgenössisches Departement des Innern
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EK	Europäische Kommission
EMA	European Medicines Agency
EPFL	École polytechnique fédérale de Lausanne
ERC	European Research Council
ERIC	European Research Infrastructure Consortium
ERN	European Reference Network
ETH	Eidgenössisch Technische Hochschule
EUPATI	europäische Patientenakademie für therapeutische Innovation
F+E	Forschung und Entwicklung
FDA	Food and Drug Administration
FIFG	Forschungs- und Innovationsförderungsgesetz, SR 420.1
FMH	Föderation Medicorum Helveticorum (lateinisch), Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte
FRP	Forschungsrahmenprogramm
FWF	Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (AT)
GCP	Good Clinical Practice
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GVP	Good Vigilance Practice
HFKG	Hochschulförderungs- und -koordinationsgesetz, SR 414.20
HFG	Humanforschungsgesetz, SR 810.30
HFV	Humanforschungsverordnung, SR 810.301
HMG	Heilmittelgesetz, SR 812.21
HTA	Health Technology Assessment
HUG	Hôpitaux Universitaires de Genève
ICD	International Classification of Diseases
ICH	International Council for Harmonisation
IICT	Investigator initiated clinical trial
IMI JU	Innovative Medicine Initiative Joint Undertaking
IRB	Istituto di Ricercha in Biomedicina

JPI	Joint Programming Initiatives
KFS	Krebsforschung Schweiz
KlinV	Verordnung über klinische Versuche, SR 810.305
KLS	Krebsliga Schweiz
KTI	Kommission für Technologie und Innovation
KVG	Krankenversicherungsgesetz, SR 832.10
MRC	Medical Research Council
NETSCC	(NIHR) Evaluation, Trials and Studies Coordinating Centre
NIH	National Institutes of Health (USA)
NIHR	National Research for Health Research (GB)
NFP	Nationale Forschungsprogramme
NFS	Nationale Forschungsschwerpunkte
OA	Open Access
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OV-HFG	Organisationsverordnung zum Humanforschungsgesetz, SR 810.308
PDP	Product Development Partnerships
PPP	Public Private Partnership
PRTC	Protected Research Time for Clinicians
RCT	Randomized Control Trial
SAKK	Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung
SAMW	Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
SBFI	Staatssekretariat für Bildung, Forschung und Innovation
SBP	Swiss Biobanking Platform
SCTO	Swiss Clinical Trial Organisation
SIB	Schweizerisches Institut für Bioinformatik
SL	Spezialitätenliste
SNCTP	Swiss National Clinical Trials Portal
SNF	Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung
SPHN	Swiss Personalized Health Network
SPOG	Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe
SPUM	Spezialprogramm universitäre Medizin
StFG	Stammzellenforschungsgesetz, SR 810.31
SWIR	Schweizerischer Wissenschafts- und Innovationsrat
swissethics	Dachverband der Schweiz. Ethikkommissionen für die Forschung am Menschen
Swissmedic	Schweizerisches Heilmittelinstitut
SwissPedNet	Schweizer Netzwerk der pädiatrischen Forschungszentren
SVRI	Swiss Vaccine Research Institute
USZ	UniversitätsSpital Zürich
VAM	Arzneimittelverordnung, SR 812.212.21
VAZV	Verordnung über die vereinfachte Zulassung und die Meldepflicht von Arzneimitteln, SR 812.212.23
WMA	World Medical Association
WZW	Wirksamkeit, Zweckmässigkeit, Wirtschaftlichkeit
ZGB	Schweizerisches Zivilgesetzbuch, SR 210

Literaturverzeichnis

- Antes, Gerd (2016): Ist das Zeitalter der Kausalität vorbei? In: *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 112, S16-S22.
- Atkins, David; Best, Dana; Briss, Peter A.; Eccles, Martin; Falck-Ytter, Yngve; Flottorp, Signe et al. (2004): Grading quality of evidence and strength of recommendations. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 328 (7454), S. 1490. DOI: 10.1136/bmj.328.7454.1490.
- BAG (2016): Roadmap 2016-2021 for Building up the Future Generation of Clinical Researchers.
- BAG/SAMW (2014): Nachwuchs für die Klinische Forschung in der Schweiz. Bericht der Themengruppe. Bern.
- Bühren, B.; Georgieff, P.; Vollmar, H. C. (2010): Stand und Bedingungen der klinischen Forschung in Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern unter besonderer Berücksichtigung nichtkommerzieller Studien. Arbeitsbericht Nr. 135. Hg. v. Deutscher Bundestag. Online verfügbar unter <http://www.tab-beim-bundestag.de/de/pdf/publikationen/berichte/TAB-Arbeitsbericht-ab135.pdf>.
- DeAngelis, Catherine D. (2006): The influence of money on medical science. In: *JAMA* 296 (8), S. 996–998. DOI: 10.1001/jama.296.8.jed60051.
- DFG (2000): Klinische Forschung. Denkschrift.
- Doshi, Peter (2009): Neuraminidase inhibitors--the story behind the Cochrane review. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 339, b5164. DOI: 10.1136/bmj.b5164.
- EDI/BAG (2013): Massnahmen des Bundes zur Stärkung der Biomedizinischen Forschung und Technologie. Bern.
- Flacco, Maria Elena; Manzoli, Lamberto; Boccia, Stefania; Capasso, Lorenzo; Aleksovska, Katina; Rosso, Annalisa et al. (2015): Head-to-head randomized trials are mostly industry sponsored and almost always favor the industry sponsor. In: *Journal of clinical epidemiology* 68 (7), S. 811–820. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2014.12.016.
- Gehring, Marta; Taylor, Rod S.; Melody, Marie; Casteels, Brigitte; Piazzzi, Angela; Gensini, Gianfranco; Ambrosio, Giuseppe (2013): Factors influencing clinical trial site selection in Europe: the Survey of Attitudes towards Trial sites in Europe (the SAT-EU Study). In: *BMJ open* 3 (11), e002957. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-002957.
- Goldacre, Ben; Gray, Jonathan (2016): OpenTrials: towards a collaborative open database of all available information on all clinical trials. In: *Trials* 17 (1), S. 164.
- Guyatt, Gordon H.; Oxman, Andrew D.; Vist, Gunn E.; Kunz, Regina; Falck-Ytter, Yngve; Alonso-Coello, Pablo; Schünemann, Holger J. (2008): GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 336 (7650), S. 924–926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- Gysling, E. (2012): Die Basis unserer Pharmakotherapie ist defizitär. In: *pharma-kritik* 34 (10).
- Hartung, Daniel M.; Zarin, Deborah A.; Guise, Jeanne-Marie; McDonagh, Marian; Paynter, Robin; Helfand, Mark (2014): Reporting discrepancies between the ClinicalTrials.gov results database and peer-reviewed publications. In: *Annals of internal medicine* 160 (7), S. 477–483. DOI: 10.7326/M13-0480.
- Hostettler, S.; Kraft, E.; Bosshard, Ch. (2015): Medizinische Forschung – Wie steht es um die Qualität? In: *Schweizerische Ärztezeitung* (49), S. 1794–1799.
- Interpharma (2016): Pharma-Markt Schweiz 2016. Online verfügbar unter http://www.interpharma.ch/sites/default/files/pharmamarkt_schweiz_2016_d_ds_0.pdf.

Ioannidis, John P A (2016): Why Most Clinical Research Is Not Useful. In: *PLoS medicine* 13 (6), e1002049. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002049.

KPMG, ZHAW (2015): Kantonale Unterschiede in der Finanzierung der Uni-versitätsspitäler. Auftraggeberin: Gesundheits- und Fürsorgedirektion des Kantons Bern.

Moher, D.; Pham, B.; Jones, A.; Cook, D. J.; Jadad, A. R.; Moher, M. et al. (1998): Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? In: *Lancet (London, England)* 352 (9128), S. 609–613. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)01085-X.

Muñoz, V.; Visentin, Fabiana; Foray, D.; Gaulé, Patrick (2014): Can medical products be developed on a non-profit basis? Exploring product development partnerships for neglected diseases. In: *Science and Public Policy* 42 (3), S. 315–338.

Obrist, R.; Biollaz, J. (2009): Klinische Forschung zwischen Industrie und Ärzteschaft. Serie «Zusammenarbeit Ärzteschaft-Industrie». In: *Schweizerische Ärztezeitung* (41), S. 1569–1571.

OECD (2013): Recommendation on the Governance of Clinical Trials. Online verfügbar unter <http://www.oecd.org/sti/sci-tech/oecd-recommendation-governance-of-clinical-trials.pdf>.

OECD (2017): New Health Technologies: Managing Access, Value and Sustainability. Hg. v. Paris OECD Publishing. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1787/9789264266438-en>.

OECD Global Science Forum (2011): Facilitating International Cooperation in Non-Commercial Clinical Trials. Online verfügbar unter <https://www.oecd.org/sti/sci-tech/49344626.pdf>.

Sackett, D. L.; Rosenberg, W. M.; Gray, J. A.; Haynes, R. B.; Richardson, W. S. (1996): Evidence based medicine: what it is and what it isn't. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 312 (7023), S. 71–72.

SAMW (2015): Forschung mit Menschen: ein Leitfaden für die Praxis. 2., überarbeitete und ans Humanforschungsgesetz angepasste Auflage. Online verfügbar unter http://www.samw.ch/dms/de/Publikationen/Leitfaden/d_leitfaden_forschung_nov2015.pdf.

SBFI (2016): Bibliometrische Untersuchung zur Forschung in der Schweiz 1981–2013. Bericht des Staatssekretariats für Bildung, Forschung und Innovation SBFI.

Schott, Gisela; Pacht, Henry; Limbach, Ulrich; Gundert-Remy, Ursula; Ludwig, Wolf-Dieter; Lieb, Klaus (2010): Finanzierung von Arzneimittelstudien durch pharmazeutische Unternehmen und die Folgen. In: *Teil 1*, S. 279–285.

Schünemann, Holger J.; Best, Dana; Vist, Gunn; Oxman, Andrew D. (2003): Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations. In: *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 169 (7), S. 677–680.

SNF (2016): Investigator Initiated Clinical Trials programme (IICT 2015. Report on the Evaluation Results. Online verfügbar unter http://www.snf.ch/SiteCollectionDocuments/Report_IICT_Call_2015.pdf.

Stamatakis, Emmanuel; Weiler, Richard; Ioannidis, John P A (2013): Undue industry influences that distort healthcare research, strategy, expenditure and practice: a review. In: *European journal of clinical investigation* 43 (5), S. 469–475. DOI: 10.1111/eci.12074.

Steiger, Dominik; Sutter, Sibylle; Klausener, Christina; Martignetti, Loredana; Brauchbar, Mathis (2015): Biomedizinische Forschung in der Schweiz: eine Bestandesaufnahme. Online verfügbar unter http://www.swir.ch/images/stories/pdf/de/Arbeitsdokument_Geschaefsstelle_SWIR_1_2015.pdf.

Stiftung Krebsforschung Schweiz (2015): Krebsforschung in der Schweiz. Eine Publikation der Stiftung Krebsforschung Schweiz, der Krebsliga Schweiz und der kantonalen Krebsligen über die geförderten Forschungsprojekte. Ausgabe 2015. Hg. v. Krebsliga Schweiz.

SWIR (2015): Entwicklungstendenzen der biomedizinischen Forschung. Bericht und Empfehlungen des Schweizerischen Wissenschafts und Innovationsrates SWIR. Schrift 1/2015. Online verfügbar unter http://www.swir.ch/images/stories/pdf/de/SWIR_Schrift_1_2015_DE.pdf.

Swissmedic (2016): Geschäftsbericht 2016. Hg. v. Swissmedic. Online verfügbar unter <https://www.swissmedic.ch/ueber/00134/00441/00445/00568/index.html?lang=de>.

Töws, I.; Antes, G. (2015): Wie glaubwürdig ist die Evidenz. In: *Schweizerisches Medizin Forum* 38.

Windeler, Jürgen; Antes, Gerd (2001): Efficacy und Effectiveness [Efficacy and effectiveness].

WMA (2001): World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. In: *Bulletin of the World Health Organization* 79 (4), S. 373.