

Das Ende der freien Krebsforschung?

Oder der Beginn eines angemessenen Schutzes der Versuchspersonen bei klinischen Studien?

S. Radczuweit, G. M. Zanini, P. Pelli

Seit einiger Zeit gibt die vom Heilmittelgesetz vorgeschriebene Gewährleistung einer vollumfänglichen Deckung von Schäden, die im Rahmen klinischer Studien auftreten, Anlass zu Diskussionen. Die bisher von den Sponsoren eingereichten Versicherungspolice erfüllen dieses Erfordernis oft nicht, wie eine in der Schweiz erstmals so detailliert durchgeführte Analyse der Police durch die Ethikkommission des Kantons Tessin beweist. Die schweizerischen Ethikkommissionen haben sich deshalb auf einen ab 1. April 2005 gültigen Mindeststandard geeinigt, welchen die Versicherungspolice bei klinischen Studien erfüllen müssen, um von den Ethikkommissionen genehmigt werden zu können.

Der Artikel gibt eine Übersicht über die häufigsten Beanstandungen bei den über 100 im Jahre 2004 zu klinischen Studien eingereichten Versicherungspolice.

Mit dem Titel «Das Ende der freien Krebsforschung?» widmete das «Bioethica Forum» einen grossen Teil seiner Ausgabe vom Dezember 2003 dem Anfang jenes Jahres ans Licht gekommenen Problem der Schadensdeckung im Rahmen klinischer Versuche. Erste Anzeichen für Schwierigkeiten in dieser Hinsicht waren bereits 2002 aufgetaucht, wie auch bereits in der «Schweizerischen Ärztezeitung» diskutiert [1]. Die Autoren jenes Beitrags hatten anhand einer Stichprobe, welche sich allerdings auf die Analyse der Versicherungszertifikate beschränkte, gezeigt, wie mangelhaft der gesetzlichen Forderung nach einer vollumfänglichen Schadensdeckung nachgekommen wird. Aufgrund dieser Prüfung schlugen die Autoren damals ebenfalls vor, dass sich die Ethikkommissionen, welchen gemäss Heilmittelgesetz die Aufgabe zukommt, die Gewährleistung der Schadensdeckung zu prüfen, nicht auf die Analyse der Versicherungszertifikate beschränken sollten.

Mit dem heutigen Beitrag stellen wir eine Auswertung der im Jahre 2004 von der Ethikkommission Tessin geprüften Versicherungspolice vor. Es geht dabei nicht so sehr darum, die juristischen Fragen bis ins letzte Detail zu erörtern, sondern darum, die (potentiellen) Prüfärzte über die aktuelle Situation zu informieren, vor allem im Hinblick auf die von den schweizerischen Ethikkommissionen gemeinsam entwickelten Mindestanforderungen an die Versicherungen bei klinischen Studien, welche seit dem 1. April 2005 von seiten aller Ethikkommissionen zur Anwendung kommen.

Gesetzliche Grundlage

Gemäss Art. 54 des am 1. Januar 2002 in Kraft getretenen Heilmittelgesetzes (HMG, SR 812.21) müssen für die Durchführung klinischer Versuche verschiedene Voraussetzungen erfüllt sein. Zu diesen gehört die Gewährleistung, dass die Versuchspersonen für allfällige Schäden, die sie im Rahmen eines Versuchs erlitten haben, *vollumfänglich* entschädigt werden (Art. 54 Abs. 1 lit. b HMG) sowie die Befürwortung des Versuchs durch die zuständige Ethikkommission (Art. 54 Abs. 1 lit. c HMG).

In der Verordnung vom 17. Oktober 2001 über klinische Versuche mit Heilmitteln (VKlin, SR 812.214.2) hat der Bundesrat dann festgehalten, dass die Ethikkommissionen insbesondere prüfen müssen, wie Schäden, die die Versuchsperson im Rahmen des klinischen Versuchs erleidet, ersetzt werden (Art. 10 Abs. 2 lit. 1 VKlin). Der Bundesrat hat ausserdem das Verfahren geregelt, gemäss welchem die Prüfung durch die Ethikkommission stattfindet: in diesem Zusammenhang bestimmt Art. 9 VKlin, dass die Prüferin oder der Prüfer der Ethikkommission eine Dokumentation mit den für die Begutachtung erforderlichen Unterlagen einzureichen hat (Art. 9 Abs. 2 VKlin). Diese Dokumentation muss namentlich Angaben über die Sicherstellung der Deckung von Schäden, die die Versuchspersonen im Rahmen des Versuches erleiden, enthalten (Art. 9 Abs. 2 lit. f VKlin).

Gemäss Art. 7 Abs. 2 VKlin muss der Sponsor die Entschädigungsverpflichtung sicherstellen. Er kann zu diesem Zweck eine Versicherung abschliessen, die seine vertragliche und ausservertragliche Haftpflicht gegenüber der Versuchsperson und jene der Prüferin oder des Prüfers deckt. Beim Fehlen andersweitiger Sicherstellungen (gesperrter Fonds, Staatshaftung, staatliche Garantie) sind die Ethikkommissionen deshalb berechtigt, zu verlangen, dass der Sponsor eine entsprechende Versicherung vorlegt.

Gemäss dem Willen des schweizerischen Gesetzgebers geht die Haftpflicht des Sponsors einer klinischen Studie in der Schweiz somit zum Teil weiter als dies im Ausland der Fall ist. Dies gilt insbesondere für die Deckung von Schäden,

1 Sprumont D, Boillat D, Amstad H. Klinische Versuche, Haftpflicht und Versicherungsverträge. Schweiz Ärztezeitung 2002;83(40): 2097-101.

Mitglieder der Ethikkommission
Tessin

Korrespondenz:
lic. iur. Stefano Radczuweit
c/o Sezione sanitaria
Via Orico 5
CH-6500 Bellinzona
Tel. 091 814 30 42
Fax. 091 814 30 80

E-Mail: stefano.radczuweit@ti.ch

die auf Fehler der Prüfarzte und ihrer Hilfspersonen bei der Durchführung der Studie zurückzuführen sind (die sogenannte *malpractice*). Während diese Schäden gemäss Art. 5.8.1 der GCP-Guidelines nicht vom Sponsor gedeckt werden müssen, ist nach schweizerischem Recht auch dieser Schaden vorgängig vom Sponsor zu entschädigen, weshalb die entsprechende Deckung auch gewährleistet werden muss. Selbstverständlich hat der Sponsor dann die Möglichkeit, Rückgriff auf den Prüfarzt zu nehmen.

Was auch hervorgehoben werden muss, ist, dass der Gesetzgeber hinsichtlich der an eine klinische Studie gestellten Anforderungen nicht zwischen der von der Pharmaindustrie gesponserten und der unabhängigen Forschung unterscheidet.

Warum eine vollumfängliche Schadensdeckung?

Warum geht die vom Gesetzgeber vorgesehene Deckung so weit, dass Art. 54 lit. b HMG eine vollumfängliche Entschädigung verlangt?

Es handelt sich auf jeden Fall um eine bewusste Entscheidung, wie eindeutig aus der bundesrätlichen Botschaft hervorgeht:

Buchstabe b [von Art. 54 lit. b HMG] garantiert den Versuchspersonen eine vollumfängliche Entschädigung für alle allfälligen Schäden, die sie im Rahmen eines Versuchs erlitten haben. Während sie die Risikofolgen alleine tragen, können die Versuchsergebnisse weiteren Personen von Nutzen sein, angefangen beim Prüfer und beim Sponsor. Aus Billigkeitsgründen ist sicherzustellen, dass die Versuchspersonen, welche einen Schaden erlitten haben, ihre Entschädigung ohne Aufschub und unnötige bürokratische Hindernisse erhalten, indem die haftpflichtrechtlichen Grundsätze analog herangezogen werden. Im Prinzip müssen sich Prüfer und Sponsor vor Versuchsbeginn über diesen Umstand verständigen, da sich die zuständige Ethikkommission vergewissern muss, dass die ihr vorgelegten Sicherheiten ausreichend sind. (Botschaft des Bundesrats zum HMG, BBl 1999 Band 3, Seite 3535 zum Art. 53 des Entwurfs).

Diese Entscheidung hat durchaus auch ihre ethischen Rechtfertigungsgründe, wie Rehmann-Sutter im obenerwähnten «Bioethica Forum» [2] ausführt. Zum Teil wird zwar tatsächlich die An-

sicht vertreten, die Einwilligung der Versuchsperson führe zu einer *Identifikation* dieser mit den Zielsetzungen der Studie. Unter diesem Gesichtspunkt wäre somit auch eine Übernahme der Schäden durch die Versuchsperson zu rechtfertigen. Die andere Ansicht ist hingegen jene, gemäss welcher die Einwilligung nur zu einer *Duldung* der Begleitumstände der Studie führe, so dass die Versuchsperson – eben weil es sich um eine klinische Studie und nicht um eine therapeutische Behandlung handelt – für alle Schäden vollumfänglich entschädigt werden muss.

Solange das HMG in dieser Hinsicht also nicht vom Gesetzgeber geändert wird, gilt letztere Aussage. Es stimmt zwar, dass das Gesetz den Versicherungsschutz nicht obligatorisch vorschreibt, wie immer wieder hervorgehoben wird. In der Praxis sind den Ethikkommissionen aber kaum je andere Sicherstellungen (Bankgarantie, Fonds u.ä.) vorgelegt worden, weshalb diese Versuche ohne Versicherung schlicht nicht genehmigt werden könnten.

Rückblick

Bereits die 2002 erschienene Studie, welche 52 der UREK vorgelegte klinische Versuche erfasste, zeigte, dass die Versicherungsdeckung in diesem Bereich oft ungenügend ist.

Im gleichen Zeitraum hat die EK Tessin aufgrund einiger Unstimmigkeiten damit begonnen, einige vollständige Versicherungspolice und -bedingungen zur Prüfung einzufordern: dies war der Anfang einer zwei Jahre dauernden Phase der Unsicherheit für alle an klinischen Studien Beteiligten. Vor allem die Erkenntnis, dass die SIAK-Studien durch einen expliziten Ausschluss in der Police gar nicht versichert waren, hat zu grossem Aufsehen und anfänglich bösem Blut zwischen Forschern und Ethikkommissionen geführt [3]. Die EK Tessin hat daraufhin bei allen ihr zur Prüfung eingereichten klinischen Studien die vollständige Versicherungspolice untersucht.

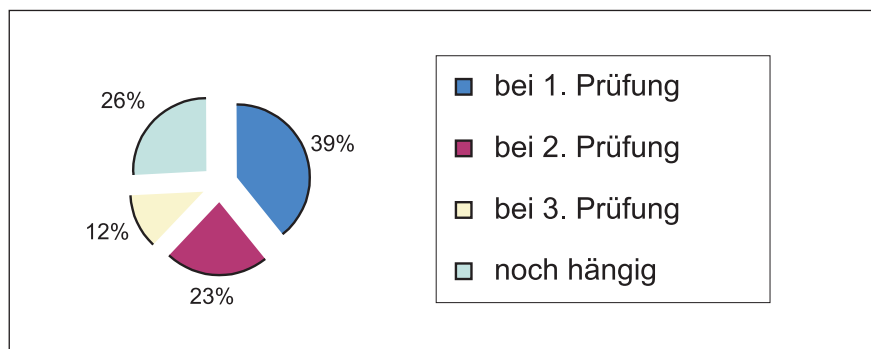
Die Gewährleistung der Schadensdeckung bei 105 von der EK Tessin 2004 geprüften klinischen Studien

Die Auswertung der 2004 untersuchten Policen hat erneut gezeigt, dass es sich mitnichten um ein Scheinproblem handelt. Die EK Tessin hat 2004 bei 105 klinischen Studien die Versicherungspolice geprüft. Von den geprüften Policen wurden nur 39% im ersten Anlauf genehmigt,

2 Rehmann-Sutter C. Ein Gebot der Ehrlichkeit. Bioethica Forum Dezember 2003:10-11.

3 Tagesanzeiger vom 26. Juni 2003, S. 64; Fernsehen DRS, «10 vor 10» vom 18. Juni 2003.

Abbildung 1
Genehmigte Versicherungspolizen bei klinischen Studien 2004.



und dies, obwohl die Versicherungsproblematik bereits 2003 heftige Kontroversen ausgelöst hat. 35 weitere Prozent wurden dann im zweiten oder dritten Anlauf genehmigt, nachdem die von der EK verlangten Änderungen in die Versicherungsunterlagen aufgenommen worden waren, während 26% noch hängig sind (vor allem Studien aus dem letzten Quartal; Abb. 1).

Interessant sind auch die Gründe, die die Ethikkommission veranlasst haben, Änderungen der Police zu verlangen (Abb. 2).

Kündigungsrecht

Am häufigsten gab es Probleme mit dem in Art. 42 des Bundesgesetzes vom 2. April 1908 über den Versicherungsvertrag (VVG) vorgesehenen Kündigungsrecht nach einem Teilschaden. Der Versicherer kann nämlich im Versicherungsvertrag auf dieses Recht verzichten, da Art. 42

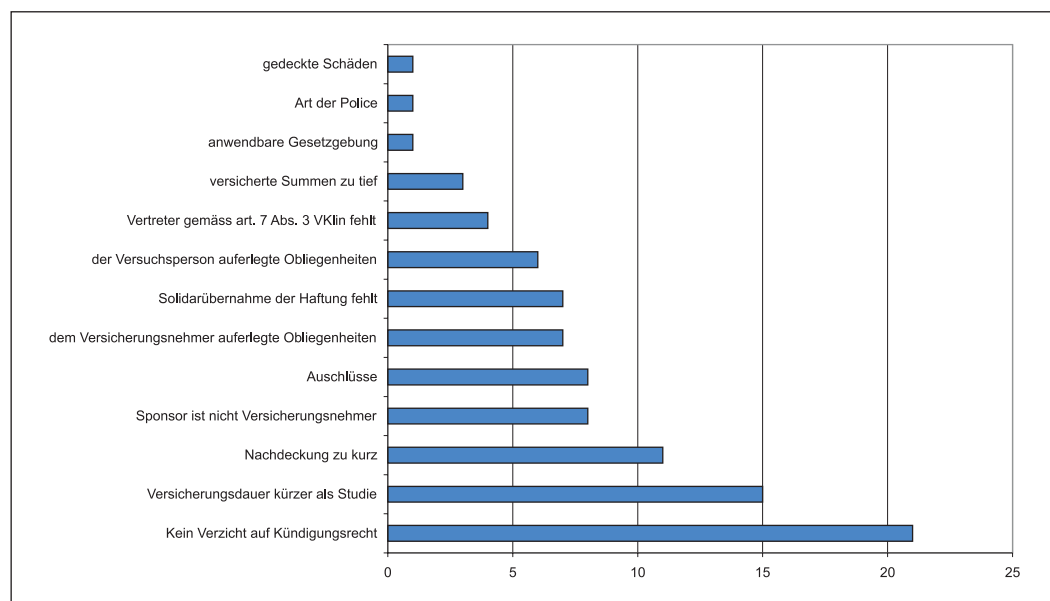
VVG nicht zwingend ist. In Anbetracht der Tatsache, dass der Gesetzgeber in Art. 54 HMG für klinische Studien eine vollumfängliche Entschädigung verlangt, verlangt die EK regelmässig einen Verzicht seitens der Versicherung auf die Ausübung dieses Kündigungsrechts. Im Falle eines «adverse event» mit Schaden wäre es dem Versicherer sonst erlaubt, vom Vertrag zurückzutreten, was bedeuten würde, dass für die restliche Laufzeit der Studie keine Deckung mehr gewährleistet wäre, da es wirklichkeitsfremd anmutet, davon auszugehen, dass ein anderer Versicherer die Deckung für eine bereits begonnene, zumal von «adverse events» gezeichnete, Studie übernehmen würde. Auch der Unterbruch einer Studie in dieser Phase wäre wohl selten der Weisheit letzter Schluss und würde die Versuchspersonen ungenügend schützen. Nach anfänglichem Widerstand gehen die Versicherungen heute in der Regel auf diese, auch von Swissmedic vorgebrachte Forderung ein.

Der Verzicht auf das Kündigungsrecht bei Teilschäden wurde im übrigen auch vom BSV bei den Zusatzversicherungen im Krankenversicherungsbereich verlangt, wo diese Bestimmung des VVG in Anbetracht der Besonderheiten der Krankenversicherung ebenfalls etwas quer in der Landschaft steht.

Laufzeit der Versicherung

Im weiteren hat vor allem die Diskrepanz zwischen Studienlaufzeit und Versicherungsdauer oft Anlass zur Kritik gegeben. Es sollte eigentlich selbstverständlich sein, dass der Versicherungs-

Abbildung 2
Beanstandete Punkte bei den im Jahr 2004 geprüften Studien.



schutz für die gesamte Studienlaufzeit gewährleistet ist. Probleme geben in dieser Hinsicht vor allem die einjährigen Betriebshaftpflichtversicherungen auf, die klinische Studien mit einschliessen. Auch die Nachdeckung wurde oft beanstandet, ist sie doch vor allem dort wichtig, wo der Versicherungsvertrag eine kurze Verjährungsfrist vorsieht. Die Nachdeckungsfrist bestimmt, bis wann die geschädigte Versuchsperson eine Entschädigung einfordern kann und sollte so angesetzt sein, dass auch erst nach Studienende auftretende Schäden noch gemeldet werden können.

Versicherungseinschränkungen oder Ausschlüsse

Besondere Beachtung verdienen auch die in den Policen vorgesehenen Versicherungseinschränkungen oder -ausschlüsse. Während einige Ausschlüsse selbstverständlich sind (so zum Beispiel die bereits bei Studienanfang bestehenden Gesundheitsschäden) oder durchaus noch akzeptiert werden können, höhnen andere den Versicherungsschutz mehr oder weniger drastisch aus. Die EK hat leider eine gewisse Tendenz festgestellt, gemäss welcher die Versicherer danach trachten, immer mehr Ausschlüsse in die Policen aufzunehmen.

Abgesehen davon, dass es sich um gesetzliche Vorgaben handelt, wird jeder die Ansicht teilen, dass zum Beispiel folgende Ausschlüsse, welche in Versicherungsverträgen verwendet worden sind, auch unter Berücksichtigung der Interessen des Forschungsplatzes Schweiz inakzeptabel sind:

- In einem Schadensfall werden zuerst alle Geschädigten deutscher Staatsangehörigkeit entschädigt; erst in zweiter Linie kommen die Geschädigten in anderen Ländern, wo der klinische Versuch durchgeführt wird, zum Zug (Klausel in einer von einem deutschen Sponsor vorgelegten Police).
- Schäden als Folge des Gebrauchs von Verhütungsmitteln, wobei dieser Gebrauch in der Regel im Protokoll vorgeschrieben wird. Dies ist vor allem dort problematisch, wo Gesundheitsschädigungen das Ergebnis von Interaktionen zwischen dem getesteten Wirkstoff und dem Verhütungsmittel sind.
- Schäden in Verbindung mit bestimmten Substanzen, Schäden infolge von Infektionen mit dem AIDS-Virus oder Hepatitis.
- Schäden, deren Eintritt vom Versicherungsnehmer oder Prüfer mit hoher Wahrscheinlichkeit erwartet werden mussten.
- Schäden, die im Hinblick auf die Wahl einer bestimmten Arbeitsweise, zwecks Senkung der Kosten oder Beschleunigung der Arbeit, in Kauf genommen wurden.

Dem Sponsor auferlegte Obliegenheiten

Ein besonderes Augenmerk gilt es auch auf die Obliegenheiten zu werfen, welche die Versicherungsgesellschaft dem Sponsor auferlegt.

Häufig enthält die Police nämlich Obliegenheiten, deren Verletzung die Versicherungsdeckung gemäss Vertrag stark einschränkt oder gar ganz aufhebt. Und es handelt sich auch um Obliegenheiten, die lange vor einem Schadensfall zu erfüllen sind. So schreibt die Police z.B. häufig vor, dass die Versuchsperson auf gewisse Pflichten aufmerksam gemacht werden muss und schriftlich bestätigen muss, diesen Hinweis erhalten zu haben (etwa, dass sie zur Einnahme anderer Medikamente die vorgängige Einwilligung des Prüfarztes einholen muss). Fehlt der entsprechende Hinweis und die dazugehörige schriftliche Bestätigung in der Konsenserklärung, fällt der Versicherungsschutz gänzlich weg!

Anhand der eingereichten und entsprechenden Patienteninformationen und -konsenserklärungen darf wohl davon ausgegangen werden, dass diese Vorgaben den wenigsten Sponsoren oder Prüfern überhaupt bekannt sind (wer liest schon die gesamten Allgemeinen Versicherungsbedingungen ...). Bei vielen der untersuchten klinischen Studien fehlte somit in der Patienteninformation der vom Versicherer vorgeschriebene Hinweis, womit die gesamte Versicherung hinfällig wurde. Eventuelle Schäden waren bei diesen Studien wegen des Inhalts der Police also gar nicht mehr gedeckt, obwohl ein gültiges Versicherungszertifikat vorlag!

Obwohl in diesen Fällen der Fehler bei den Sponsoren liegt, sind die Ethikkommissionen der Meinung, dass die Verletzung von Obliegenheiten seitens der Sponsoren nicht einfach den Hinfall der Schadendeckung zur Folge haben darf; sonst wäre das vom HMG statuierte Prinzip der vollumfänglichen Entschädigung in Gefahr. Dem zum Teil durchaus berechtigten Anliegen der Versicherer sollte man Rechnung tragen, ohne den Versicherungsschutz auszuhöhlen: dies wäre etwa über ein Rückgriffsrecht des Versicherers auf den Sponsor möglich, wobei aber der Versuchsperson – zumindest in diesem Bereich – ein direktes Forderungsrecht gegenüber dem Versicherer eingeräumt werden müsste.

Fazit

Die Auswertung der untersuchten Policen zeigt, dass Versicherungsfragen bei klinischen Versuchen nach wie vor grosse Probleme aufwerfen. Bedenklich ist auch, dass die standardgemäss mit dem Gesuch eingereichten Versicherungszertifikate nur sehr beschränkt über die in der Police vorgesehenen Einschränkungen und Ausschlüsse informieren. Der EK Tessin liegt sogar ein Ver-

sicherungsvertrag vor, der sage und schreibe 29 Ausschlüsse aufführt; keiner davon ist im Zertifikat erwähnt!

Ein weiterer Eindruck aus der Beobachtung der Entwicklung der letzten zwei Jahre ist jener, dass es nicht so sehr die Ethikkommissionen sind, welche die Latte höher legen, sondern eher die Versicherer, die versuchen, den Versicherungsschutz immer weiter einzuschränken. Es fällt auf, dass Policen, die vor 4–5 Jahren abgeschlossen wurden, deutlich weniger Probleme aufwerfen als die heutigen. So ist zum Beispiel eine gewisse Tendenz der Versicherer zu erkennen, sich immer häufiger von der «loss occurrence base» (gedeckt sind die während der Versicherungsdauer *eingetretenen* Schäden) abzuwenden, um das «claims made»-Prinzip (gedeckt sind jene Schäden, die während der Laufzeit der Versicherung *angemeldet* werden) anzuwenden.

Letzthin wurde der EK auch eine Police eingereicht, gemäss welcher sämtliche Personenschäden einer Versuchsperson, welche ihr im Rahmen der Patienten-/Probandenaufklärung vor Beginn des klinischen Versuchs bekannt gemacht wurden, von der Versicherung ausgeschlossen sind. Wenn man bedenkt, dass die ärztliche Aufklärungspflicht bei klinischen Studien (bei welchen die Versuchsperson a priori keine direkten Vorteile für sich selbst erwarten darf) noch weiter geht als bei einer therapeutischen Behandlung, würde dies bedeuten, dass praktisch alle vorkommenden und irgendwie vorhersehbaren Schäden von der Versicherungsdeckung ausgeschlossen sind, und dies obwohl eine Prämie bezahlt wurde!

Nach der Lektüre dieser Übersicht wird jeder verantwortungsvoll Forschende mit uns einiggehen, dass es sich bei den beanstandeten Punkten nicht um juristische Formalismen und Spitzfindigkeiten handelt: es geht um Grundsätzliches! Nach anfänglichem Unverständnis wegen der von der EK sistierten klinischen Studien hat sich denn auch bei vielen Prüfärzten (und Sponsoren!) langsam die Überzeugung durchgesetzt, dass viele der beanstandeten Versicherungsklauseln auch für einen Arzt ethisch unvertretbar sind [4].

Ausblick: die von den EK erarbeiteten Mindestanforderungen

Wie soll es nun aber weitergehen? Nachdem die gesetzlichen Vorgaben alles andere als eindeutig und detailliert sind und auch keine obligatorische Versicherung im Sinne der Motorfahrzeughaftpflichtversicherung vorsehen, haben die

schweizerischen Ethikkommissionen in den letzten zwei Jahren intensiv über einen allgemein gültigen Mindeststandard bei Versicherungen von klinischen Versuchen diskutiert. Im November 2004 haben sie sich dann auch auf ein Dokument geeinigt, welches seit dem 1. April 2005 alle Ethikkommissionen anwenden.

Obwohl damit noch nicht alle Policen automatisch diesen Standards entsprechen werden, dürfte dies doch die Phase grosser Unsicherheit beenden und dem Forschungsplatz Schweiz erlauben, wieder mehr über die wissenschaftlichen und medizinischen Hoffnungen zu sprechen, welche die klinischen Studien erwecken, als über die Schadendeckung. Ausserdem wird auch die Prüfung der Versicherungsdeckung bei Multizenterstudien wesentlich einheitlicher und schneller über die Bühne gehen.

Gleichzeitig werden auch die von Swissmedic erarbeiteten und mit dem Schweizerischen Versicherungsverband diskutierten Rahmenbedingungen in Form einer Musterpolice in Kraft treten, welche ebenfalls mit den EK-Mindeststandards abgeglichen wurden.

Die von den Ethikkommissionen erarbeiteten Mindestanforderungen an die Versicherungspolicen im Bereich der klinischen Studien können auf www.swissethics.ch → Checklisten abgerufen werden.

Es ist den Ethikkommissionen bewusst, dass die im HMG enthaltene Forderung nach einer vollumfänglichen Schadendeckung zu einer Erhöhung der Prämien führt, obwohl angemerkt werden muss, dass die verlangten Prämien manchmal als zu hoch erscheinen und der Versicherer sich nicht immer die Mühe zu nehmen scheint, das Risiko korrekt einzuschätzen. Dies kann vor allem bei nicht von der Industrie gesponserten Studien zu Problemen führen. Diese liegen aber nicht in der Erweiterung der Versicherungsdeckung, sondern vielmehr im Bedürfnis der von der Pharmaindustrie unabhängigen Sponsoren, über genügend Mittel zu verfügen, um diese Deckung finanzieren zu können.

Die Diskussion darüber würde den Umfang des vorliegenden Artikels jedoch sprengen. Es sei aber darauf hingewiesen, dass es bereits interessante Vorschläge über eine öffentliche Finanzierung im Interesse des Forschungsplatzes Schweiz gibt.

Offen ist auch noch die Frage, ob die Ethikkommissionen wirklich darauf verzichten sollen, die Versicherungspolicen der zehn grössten Pharmafirmen zu überprüfen, so wie das Swissmedic empfiehlt. In diesem Zusammenhang stellt sie zumindest die Frage der rechtsgleichen Behandlung zwischen den verschiedenen Sponsoren.

4 Schweizer Krebsbulletin (25).
Nr. 1-05:14-24.