

CHUBB®

Life Science in Pandemiezeiten
Teil 1: Neue Risiken
in klinischen Studien
zu COVID-19

Kennedys

CHUBB®

Kennedys

Mitwirkende



Alex Forrest
Head of Life
Sciences - Overseas
General, Chubb



Renate Pochert
Life Sciences
Industry
Practitioner, Chubb



Karishma Paroha
Senior Associate,
Kennedys

Neue Risiken in klinischen Studien zu COVID-19

Im Rahmen der klinischen Studien werden Abstriche bei der Einhaltung bewährter Praktiken gemacht, da Wissenschaftler weltweit mit Hochdruck nach einem Mittel gegen COVID-19 suchen. Chubb und Kennedys befassen sich mit den Risiken, die sich daraus ergeben, und wie diese gemindert werden können

Nachdem die chinesischen Behörden das Genom von COVID-19 im Januar 2020 veröffentlicht und der internationalen Gemeinschaft zur Verfügung gestellt hatten, dauerte es nur sechs Wochen, bis der erste Impfstoffkandidat für klinische Versuche am Menschen bereit stand. Am 31. Juli 2020 befanden sich nach Angaben der [Weltgesundheitsorganisation](#) (WHO) 26 Impfstoffkandidaten in der klinischen Prüfung und 139 in der präklinischen Phase. Das Tempo, mit dem diese Wirkstoffe entwickelt wurden, zeigt, wie weit unser Verständnis der Krankheit fortgeschritten ist und wie schnell die Forschung vorankommt.

Neben diesem präventiven Ansatz geben auch die vielen Arzneimittel, deren Wirksamkeit derzeit getestet wird,

Anlass zur Hoffnung. Am 5. August 2020 liefen weltweit 2906 Studien, in denen versucht wurde, das Fortschreiten von COVID-19 durch den Eingriff an verschiedenen Stellen des biochemischen Verlaufs zu stoppen - beispielsweise mit Wirkstoffen, die den Eintritt des Virus in die Zelle hemmen, die Virusvermehrung in der Zelle reduzieren oder die schädigende Wirkung auf Organe verringern. Geprüft werden die unterschiedlichsten Ansätze, von antiviralen Therapien über Steroide bis hin zur Transfusion von Blutplasma.

Da jedoch Wissenschaftler und Mediziner alle für eine Behandlung von COVID-19 infrage kommenden Wirkstoffe testen und die Behörden die klinischen Studien aufgrund praktischer Erwägungen flexibler regulieren, werden Kompromisse bei der Einhaltung bewährter Praktiken eingegangen, wodurch sich das Risikoumfeld entsprechend verändert.

Gießkannenprinzip

Viele Wirkstoffkandidaten wurden nicht eigens neu entwickelt, weshalb langwierige methodische Entwicklungsprozesse und Studien entfallen, die für völlig neue Wirkstoffe erforderlich sind und bis zu zehn Jahre in Anspruch nehmen können. Es handelt sich hauptsächlich um Medikamente oder Therapien, die bereits für den Einsatz gegen andere Krankheitserreger oder Krankheiten getestet wurden.

„So ziemlich alles, was für eine Behandlung von COVID-19 infrage kommt, wird derzeit geprüft, von Diabetismitteln bis hin zu Antimykotika“, so Alex Forrest, Head of Life Sciences - Overseas General bei Chubb. Dabei würden die Ziele in klinischen Studien weniger sorgfältig ausgewählt als sonst. „Normalerweise geht man hier methodischer vor, wobei zunächst das Hauptziel ermittelt und die Frage beantwortet wird, welcher Ansatz am aussichtsreichsten ist, sodass man sich bei den klinischen Studien auf eine begrenzte Anzahl von Optionen konzentrieren kann. Bei Chubb haben wir dagegen bis zu 200 Studien mit ungefähr 40 unterschiedlichen Molekülen registriert, was beispiellos ist.“

2906 Studien

zu COVID-19 wurden Anfang
August 2020 weltweit durchgeführt



In vielen dieser Studien
werden Produkte getestet, die
für die Behandlung anderer
Krankheiten entwickelt wurden



► Von der Forschung zur Behandlung

Während einer Pandemie besteht zudem die Gefahr, dass die Grenzen zwischen dem normalen klinischen Umfeld und dem Forschungsumfeld verschmelzen und sich überschneiden können. Dies geschieht selten in der normalen Praxis klinischer Studien, wo es eine klare Trennung zwischen Studien, „Compassionate Use“ und der klinischen Praxis besteht.

„Das Hauptziel klinischer Studien ist die Forschung und die Bestätigung von Hypothesen. Darauf sollte weiterhin der Fokus liegen. Es wäre unklug, Medikamente an Probanden zu testen, die sonst ausgeschlossen werden könnten. Es ist zu befürchten, dass die Studien weit über den benötigten Umfang ausgedehnt werden“, sagt Forrest.

Veränderte Endpunkte

Ein weiteres Muster, das sich während der Pandemie bei klinischen Studien zeigt, ist die Änderung der Endpunkte, also der als primäre Erfolgskriterien festgelegten Faktoren. Die Studie über das antivirale Medikament Remdesivir sollte beispielsweise eine geringere Mortalität nachweisen, zeigte aber, dass die Menschen, die das Medikament einnahmen, weniger Zeit an den Beatmungsgeräten verbringen mussten.

„Eine Änderung der primären Endpunkte sollte eher die Ausnahme bleiben“, meint Forrest. „Andernfalls besteht das Risiko von Verzerrungen, die zu fehlgeleiteten Forschungsarbeiten oder zur suboptimalen Patientenversorgung führen können.“ Manchmal gibt es zwar gerechtfertigte Gründe für eine Änderung, späte Änderungen von Endpunkten bergen jedoch die Gefahr, dass ein Medikament als erfolgreich dargestellt wird, obwohl vielleicht eine bessere therapeutische Option besteht, die noch nicht entdeckt wurde.

Falsche Wahrnehmung

Diese Probleme und Schwierigkeiten im Forschungsprozess werden noch durch die immense öffentliche Aufmerksamkeit verstärkt. Schließlich wartet die ganze Welt auf Fortschritte in der Impfstoff- oder Medikamentenentwicklung.

Es ist nicht ungewöhnlich, dass Forschungsergebnisse veröffentlicht werden, bevor sie von anderen Fachkollegen begutachtet wurden (Preprints). Früher wurden diese Publikationen nur von Spezialisten gelesen. Jetzt, da viele Menschen - von Journalisten bis hin zu Amateuren - wissenschaftliche Zeitschriften in der Hoffnung auf positive Nachrichten durchforsten, sind Forschungsarbeiten einer breiten Öffentlichkeit zugänglich, bevor sie von anderen Wissenschaftlern überprüft wurden. Dies lässt die Ergebnisse jedoch relevanter erscheinen, als sie es möglicherweise tatsächlich sind.

Ein Beispiel für die Auswirkungen, die dies in der Praxis haben kann, ist die Hydroxychloroquin-Studie der WHO, die aufgrund der Veröffentlichung eines Preprints in einer führenden medizinischen Zeitschrift gestoppt wurde. Dieser wurde inzwischen zurückgezogen, nachdem sich die Daten als unzuverlässig erwiesen hatten

„Das Ziel der Wissenschaftsgemeinschaft ist es, wichtige Informationen zügig zu verbreiten und gleichzeitig die Integrität der Forschung zu wahren. Wenn die Öffentlichkeit erfährt, dass plötzlich viele Veröffentlichungen zurückgezogen werden, könnte dies das Vertrauen in die Integrität der Wissenschaft untergraben“, erläutert Forrest. ►



Vioxx

war bereits fünf Jahre auf dem Markt, bevor sich herausstellte, dass der Entzündungshemmer das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko erhöhte



Beschleunigte Verfahren bei Studien zu COVID-19 bergen das Risiko, dass später unerwünschte Reaktionen auf Medikamente auftreten

12 Jahre

Die durchschnittliche Zeit, die ein Medikament vom Konzept bis zur Zulassung für den Einsatz bei Patienten benötigt

► Risiken und Minderung

In der aktuellen Hektik des Forschungsbetriebs müssen sich Produkteigentümer, deren bestehende Medikamente von Dritten auf ihre Wirksamkeit gegen COVID-19 getestet werden könnten, ihrer Rolle bewusst sein. „Unternehmen müssen vorsichtig sein, wenn sie ihre Medikamente an Ärzte oder die Öffentlichkeit vermarkten. Sie sollten sich über die Marktentwicklungen auf dem Laufenden halten und genau verfolgen, was mit ihren Produkten geschieht, um einen unerwünschten Einsatz zu unterbinden“, so Forrest.

Einige Hersteller gehen hier proaktiv vor. „Wir beobachten viele Fälle im Zusammenhang mit COVID-19, in denen sich Hersteller an die Food and Drug Administration in den USA wenden und davor warnen, ihre Produkte außerhalb der genehmigten Indikation (Off-Label-Anwendung) oder nicht wie vorgesehen zu verwenden“, fügt Renate Pochert, Senior Risk Engineer bei Chubb, hinzu. „Sie versuchen, sich zu schützen.“

Beschleunigte Zulassungsverfahren bergen auch direkte Risiken. „Wenn Medikamente und Impfstoffe im Schnellverfahren entwickelt werden, besteht das Risiko, dass sie mit unbekanntem Nebenwirkungen verbunden sind, die sich erst in fünf oder zehn Jahren zeigen“, führt Karishma Paroha, Senior Solicitor and Barrister bei Kennedys, aus.

Das beste Beispiel der letzten Jahre ist hier der Entzündungshemmer Vioxx, der 2004 nach fünf Jahren vom Markt genommen wurde, als sich herausstellte, dass er das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko erhöhte. Das Medikament wurde mit Tausenden von Todesfällen in Verbindung gebracht und führte zu Klagen in Höhe von knapp fünf Milliarden US-Dollar.

Trotz einer gewissen regulatorischen Flexibilität sollten Unternehmen keine Nachsicht erwarten, falls Studien oder Arzneimittel gegen COVID-19 die Patientensicherheit gefährden. „Die Produkthaftung gilt auch bei COVID-19“, erklärt Paroha. „In der EU bietet die Tatsache, dass ein Produkt den geltenden Vorschriften entspricht, den Herstellern keinen Schutz vor Haftung. Selbst wenn neue COVID-19-Medikamente den Vorschriften entsprechen, einschließlich derer, die aufgrund der Pandemie gelockert wurden, sind die Hersteller nicht unbedingt vor Haftungsansprüchen geschützt.“

Angesichts des enormen Risikos, dass Impfstoffe in großem Umfang eingesetzt werden, bevor sich abschätzen lässt, welche langfristigen Nebenwirkungen auftreten können, fordern einige Arzneimittelhersteller die Behörden auf, sie von Produkthaftungsansprüchen freizustellen.

Bei Impfstoffen besteht ein weiteres Risiko darin, dass Patienten unterschiedlich auf die Wirkstoffe reagieren. „Die Reaktion auf Impfstoffe kann angesichts der Vielzahl von Umwelteinflüssen, denen wir heute ausgesetzt sind und die gegebenenfalls die Gene oder das Immunsystem beeinflussen, unterschiedlich ausfallen“, erläutert Pochert.

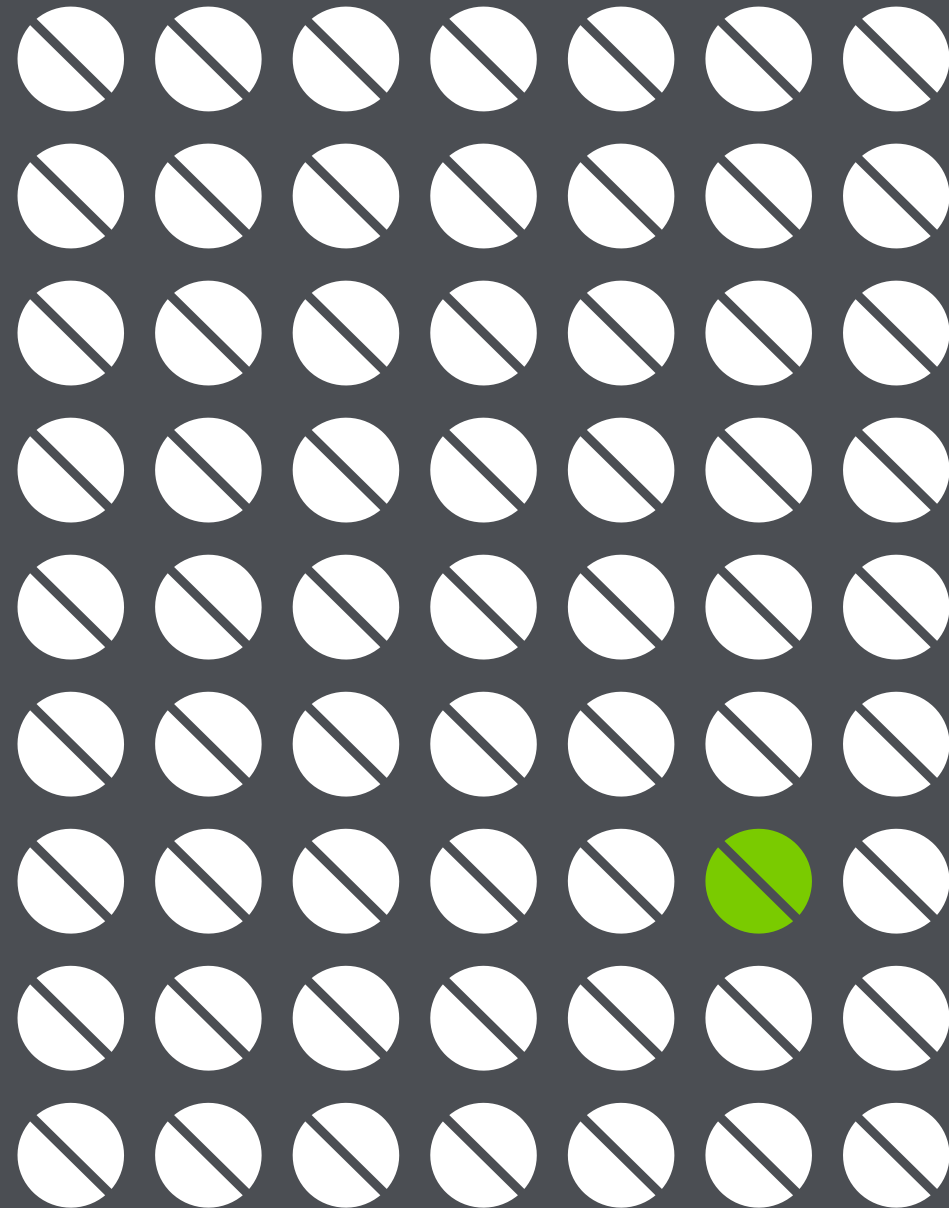
Neben dieser Herausforderung für die vielen COVID-19-Studien ist sicherzustellen, dass alle ethnischen Gruppen in den Studien vertreten sind, insbesondere vor dem Hintergrund der unverhältnismäßigen Auswirkungen des Virus auf Minderheiten. ►

Mehr als 60

Anfragen zu Chloroquin-Studien
wurden allein von Chubb bearbeitet



Eine bessere Koordination hätte die
Ressourcen, die zur Untersuchung
der Auswirkungen des
Malariamedikaments auf COVID-
19-Patienten eingesetzt wurden,
deutlich reduzieren können



Das Wichtigste in Kürze

- **Es wäre unklug, Medikamente** an Probanden zu testen, die sonst ausgeschlossen werden könnten
- **Eine Änderung der primären** Endpunkte sollte eher die Ausnahme bleiben
- **Die Hersteller sollten darauf achten,** wie ihre Produkte verwendet werden
- **Zwar wurden regulatorische** Vorschriften gelockert, aber die Produkthaftung bleibt unverändert bestehen
- **Es findet ein Lernprozess statt,** wie Studien effizienter strukturiert und global koordiniert werden können

Kontakt

Alex Forrest
Head of Life Sciences - Overseas General
afortrest@chubb.com

Renate Pochert
Life Sciences Industry Practitioner
renate.pochert@chubb.com

Karishma Paroha
Senior Associate, Kennedys
karishma.paroha@kennedyslaw.com

► Lehren ziehen

Angesichts der Vielzahl neuer Risiken, die mit der beschleunigten Forschung einhergehen, stellt sich die Frage, welche Lehren aus der Pandemie gezogen werden können. Hunderte von potenziellen Impfstoffen werden derzeit ohne jegliche weltweite Koordination entwickelt. Die Zusammenführung der Daten (Metaanalyse) aus den schnell angestoßenen Studien auf internationaler Ebene wird zweifellos zu interessanten Erkenntnissen führen. Diese könnten in Zukunft allgemein bei der Entwicklung von Impfstoffen genutzt werden. „Es muss eine Balance gefunden werden zwischen dem größtmöglichen Tempo bei gleichzeitiger Verschwendung von Ressourcen und der Optimierung der Ressourcen bei bedächtigerem Vorgehen“, bemerkt Forrest.

Eine globale Koordinierung würde Doppelarbeit reduzieren. Zudem hätte eine zentralisierte Datensammlung viele Vorteile. „Allein wir haben mehr als 60 Chloroquin-Studien bearbeitet, die alle an leicht unterschiedlichen Stellen den Verlauf von COVID-19 untersuchen, was Ineffizienz und unnötige Doppelarbeit zur Folge hat“, klagt Forrest.

Neben einer besseren Koordination können auch Erkenntnisse über eine effizientere Strukturierung der Studien gewonnen werden, wodurch Wissenschaftler und Mediziner an Agilität gewinnen und besser auf die nächste Pandemie vorbereitet werden.

Fazit

Angesichts der Dringlichkeit und Schwere von COVID-19 werden zahlreiche klinische Studien durchgeführt. Da der Fokus allerdings darauf liegt, möglichst schnell eine Lösung für COVID-19 zu finden, werden im Rahmen der klinischen Studien Abstriche bei der Einhaltung bewährter Praktiken gemacht. Dadurch ergeben sich Risiken sowohl für die Forscher, die die Studien leiten, als auch für die Hersteller, deren Medikamente getestet werden. Zwar gibt es beschleunigte Zulassungsverfahren und regulatorische Lockerungen, dennoch muss die Patientensicherheit gewährleistet werden.

Auch wenn die Welt mit einer ernststen Gesundheitskrise konfrontiert sein mag, so führen die eingegangenen Kompromisse doch auf lange Sicht zu Risiken und möglichen Haftungsansprüchen, die ein angemessenes Risikomanagement erfordern.

Im nächsten Bericht dieser Reihe geht es um Risiken bei der Herstellung medizinischer Geräte im Zusammenhang mit COVID-19.

Diese Inhalte dienen ausschließlich der allgemeinen Information. Es handelt sich dabei nicht um eine persönliche Beratung oder Empfehlung für Privatpersonen oder Unternehmen hinsichtlich eines Produkts oder einer Leistung. Die exakten Deckungsbedingungen entnehmen Sie bitte den Versicherungsunterlagen.

Chubb European Group SE ist ein Unternehmen, das den aufsichtsrechtlichen Bestimmungen des französischen Versicherungsgesetzes unterliegt, eingetragen unter der Registrierungsnummer 450 327 374 RCS Nanterre, eingetragen Sitz: La Tour Carpe Diem, 31 Place des Corolles, Esplanade Nord, 92400 Courbevoie, Frankreich. Die Chubb European Group SE hat ein voll eingezahltes Aktienkapital von € 896.176.662,- und unterliegt der Zulassung und Aufsicht der „Autorité de contrôle prudentiel et de résolution (ACPR) 4“, Place de Budapest, CS 92459, 75436 PARIS CEDEX 09 sowie in Österreich zusätzlich den Regularien der Finanzmarktaufsicht (FMA) zur Ausübung der Geschäftstätigkeit, welche sich von den französischen Regularien unterscheiden können. Direktion für Österreich, Firmenbuchnummer FN 241268g Handelsgericht Wien, Hauptbevollmächtigter: Walter Lentsch. DVR-Nr.: 2111276, UID-Nr.: ATU 61835214.

Chubb. Insured.SM