



# KLINISCHE STUDIES TIJDENS DE CORONAPANDEMIE

Er worden in Nederland jaarlijks honderden klinische studies met proefpersonen uitgevoerd. Uitvoerende partijen zijn verplicht een proefpersonenverzekering af te sluiten. In dit laatste artikel uit een serie van drie over de proefpersonenverzekering gaan we in op de klinische studies naar vaccins, medicijnen en medische hulpmiddelen rondom COVID-19. Deze waren uitzonderlijk, gezien de versnelde procedures, de afspraken die fabrikanten maakten met overheden en natuurlijk de risico's.

**D**e Chinese autoriteiten deelden in januari 2020 het genoom van het coronavirus SARS-CoV-2, het virus dat de ziekte COVID-19 veroorzaakt. Nog geen zes weken later was het eerste kandidaat-vaccin klaar voor een klinische studie met proefpersonen. Eind juli

2020 werden 26 kandidaat-vaccins klinisch beoordeeld en bevonden 139 mogelijke vaccins zich in de preklinische fase, aldus de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). Bovendien liepen er begin augustus 2020 wereldwijd 2.906

**Afwijkend gebruik van medische apparatuur werd gemeengoed tijdens de pandemie**

klinische studies naar mogelijke behandelingen tegen COVID-19, van virusremmers en steroïden tot bloedplasmatransfusies. Deze cijfers laten zien hoe snel de wetenschap kan gaan. Niet alleen de wetenschappelijke gemeenschap zette (en zet) alles op alles om COVID-19 te bestrijden, ook de toezichhouders zetten zich daarvoor in, door zich bijvoorbeeld flexibeler op te stellen rondom klinische studies. Dat betekende wel dat er geschipperd werd tussen *best practices* en pragmatisme. Dit had helaas ook invloed op het risicolandschap. Nu, ruim anderhalf jaar na de start van de coronapandemie, kunnen we een eerste balans opmaken.

#### **Veranderende eindpunten**

Er is een aantal aspecten dat opvalt als we kijken naar de klinische studies rondom COVID-19. Zo zagen »

we dat de primaire eindpunten tijdens studies werden aangepast. Het eindpunt van een studie is een vooraf gedefinieerde gebeurtenis. Bij kankeronderzoek is dat bijvoorbeeld de respons op een behandeling, zoals het slinken van een tumor. Zo'n eindpunt moet vooraf worden gedefinieerd en gedocumenteerd als onderdeel van de onderzoeksopzet en mag tussentijds niet worden aangepast. Toch gebeurde dit soms wel tijdens de klinische studies rondom COVID-19. Het onderzoek naar de virusremmer Remdesivir was bijvoorbeeld opgezet om te onderzoeken of het de mortaliteit omlaag zou brengen. De studie bracht echter aan het licht dat mensen die dit middel kregen minder tijd aan de beademing doorbrachten. Dit is op zich een mooie uitkomst, maar het veranderen van de eindpunten tijdens een studie kan tot onjuist onderzoek of suboptimale patiëntenzorg leiden. Zo kunnen er vooroordelen in het onderzoek sluipen en kan het leiden tot manipulatie om een middel succesvol te laten zijn.

Een ander aspect was de enorme aandacht van het publiek: iedereen wachtte op nieuws over een werkend vaccin of geneesmiddel. Het is niet ongevoel dat onderzoeksresultaten voorafgaand aan publicatie worden vrijgegeven, dus voordat ze door andere wetenschappers beoordeeld zijn. Dit soort artikelen worden normaliter alleen gelezen door specialisten. Nu speurde echter iedereen, van journalisten tot 'gewone' burgers, de wetenschappelijke publicaties af op zoek naar een teken van hoop. Onderzoeksresultaten circuleerden volop in het publieke domein, terwijl ze nog niet door het peer review-proces heen waren gegaan. Hierdoor werd er meer belang aan deze resultaten gehecht dan gerechtvaardigd was. Welke gevolgen dit in de praktijk kan hebben, toont bijvoorbeeld het WHO-onderzoek naar het antimalaria-middel Hydroxychloroquine aan. Wereldwijd verschenen er in de media allerlei hoopvolle berichten: het middel zou hét medicijn tegen het coronavirus zijn. Later bleken de onderzoeksresultaten echter onbetrouwbaar en moest het artikel ingetrokken worden. Het middel

blijkt niet effectief te zijn én allerlei bijwerkingen te veroorzaken.

De wetenschap probeert snel nuttige informatie vrij te geven, maar weet ook dat onderzoek op een integere manier moet worden uitgevoerd. Het kan zeer schadelijk zijn als artikelen moeten worden ingetrokken en het kan de integriteit van de wetenschap aantasten omdat mensen het vertrouwen erin verliezen.

### Risico's en aansprakelijkheid

Veel potentiële vaccins en geneesmiddelen tegen COVID-19 hebben geen volledig nieuwe samenstelling: die moet immers aan een langzaam, methodisch onderzoeksproces onderworpen worden dat wel tien jaar kan duren. De meeste klinische studies betreffen dan ook bestaande producten of therapieën die al werden onderzocht voor gebruik tegen andere ziekteverwekkers of aandoeningen. Het is niet ongebruikelijk dat de fabrikanten van die producten niet bij de nieuwe klinische studies betrokken zijn. Zij moeten zich echter wel bewust zijn van de rol die ze spelen. We zagen dat sommige producenten zichzelf proactief beschermen. Bijvoorbeeld door gebruikers via de *Food and Drug Administration* (FDA) in de Verenigde Staten (VS) te waarschuwen om hun producten niet op een afwijkende manier of anders dan bedoeld te gebruiken.

Er zijn bovendien risico's verbonden aan snelle testtrajecten: er kunnen onbekende bijwerkingen aan het licht komen als geneesmiddelen en vaccins eenmaal op de markt zijn. Een bekend voorbeeld hiervan is de

.....  
**Begin augustus 2020 liepen er wereldwijd 2.906 klinische studies tegen COVID-19. Vaak betrof het hierbij producten die al voor andere aandoeningen ontwikkeld waren**



ontstekingsremmer Vioxx. Dit middel was al vijf jaar op de markt toen bleek dat het een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen en beroertes met zich meebracht. Het middel, dat in 2004 werd teruggetrokken, is in verband gebracht met duizenden overlijdensgevallen en leidde tot een schadeclaim van ongeveer 5 miljard dollar. In de vaccinwereld is er ook zorg over hoe verschillende patiënten reageren. Reacties op vaccins kunnen verschillen omdat tal van omgevingsfactoren het genoom of immuunsysteem kunnen beïnvloeden. Daarom is het bijvoorbeeld van belang dat alle etniciteiten in een onderzoek vertegenwoordigd zijn, wat een uitdaging is voor de vele klinische studies naar COVID-19. Ondanks de relatieve flexibiliteit van toezichthouders, mogen organisaties niet rekenen op inschikkelijkheid wanneer COVID-19-studies of producten de patiëntveiligheid in gevaar brengen. De wetgeving met betrekking tot productaansprakelijkheid is niet opgeschort. Dus zelfs als een nieuw middel tegen COVID-19 voldoet aan de regels, inclusief de regels die tijdens de pandemie versoepeld werden, zal dit een producent niet noodzakelijkerwijs beschermen tegen toekomstige schadeclaims.

### Risico's delen

Er worden nu op grote schaal vaccins tegen COVID-19 verstrekt voordat de bijwerkingen op de echt lange termijn duidelijk zijn. Daarom hebben geneesmiddelenfabrikanten overheden gevraagd om ze te vrijwaren tegen productaansprakelijkheidsclaims. In sommige landen hebben overheden een deel van dat risico op zich genomen, wat interessante casuïstiek oplevert ten aanzien van risicomanagement tijdens pandemieën.

Het beëindigen van de coronapandemie vereist de inzet van iedereen; niet alleen van overheden en zorgautori-





teiten, maar ook van de private sector. Daarom kondigden Chubb en Marsh, gesteund door nog eens tien verzekeraars verspreid over de wereld, eerder dit jaar aan te gaan samenwerken met de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en Gavi, de vaccinalliantie. Gezamenlijk bieden zij gewaarborgde verzekeringsdekking via het COVAX No-fault Compensation Program. COVAX is een internationaal initiatief om COVID-19-vaccins voor mensen in 92 lagelonenlanden beschikbaar te maken. Het is in april 2020, aan het begin van de coronapandemie, opgericht. Het COVAX No-fault Compensation Program is gericht op de mensen die in het kader van COVAX gevacineerd worden. Als zij na vaccinatie onverhoopt een zeldzame maar ernstige bijwerking krijgen, kunnen zij hier via een snel, eerlijk en transparant proces voor gecompenseerd worden. Dit is het eerste en enige compensatiemechanisme voor de gevolgen van vaccinaties dat op internationale schaal wordt uitgevoerd.

### Medische hulpmiddelen

In onze eerste twee artikelen over de verzekering van klinisch onderzoek richtten we ons vanwege de bijzondere risico's vooral op onderzoeken naar geneesmiddelen. In dit artikel kijken we ook naar medische hulpmiddelen: de coronapandemie heeft namelijk ook invloed gehad op het risicoprofiel hiervan.

Aan het begin van de coronacrisis probeerden landen, ook die met goed ontwikkelde gezondheidszorgvoorzieningen, zo snel en zo veel mogelijk levensreddende hulpmiddelen en beschermingsmiddelen in te kopen. In de Europese Unie (EU) en de VS werden de strenge regels versoepeld om dit proces te versnellen. Allerlei bedrijven, van jeneverstokerijen tot autofabrikanten, begonnen medische hulpmiddelen te produceren. Sommige bedrijven waren in hun enthousiasme misschien wel wat naïef. Ze

wilden graag hun steentje bijdragen zonder goed na te denken over de mogelijke gevolgen als de zaken verkeerd mochten uitpakken. Het is een uitdaging om de risico's die deze ongekende situatie met zich meebrengt te managen.

In de EU en VS kon iedereen die hulpmiddelen zoals beademingsapparaten, persoonlijke beschermingsmiddelen en coronatests wilde produceren, tijdelijke goedkeuring aanvragen via noodvergunningen, zogenaamde Emergency Use Authorizations (EUA's). EUA's gelden zolang de pandemie duurt. Een bedrijf dat een apparaat op basis van een EUA op de markt brengt, moet nog steeds voldoen aan een reeks essentiële criteria voor dat specifieke hulpmiddel. Met EUA's kunnen fabrikanten het standaard vergunningsproces omzeilen, dat afhankelijk van de productklasse in normale omstandigheden wel een jaar in beslag kan nemen. Zo kan in noodgevallen een niet-goedgekeurd middel worden gebruikt, of het niet-goedgekeurde gebruik van een goed-

### Een van de risico's van de versnelde klinische onderzoeken naar COVID-19 is dat bijwerkingen pas na lange tijd kunnen optreden

zijn getest vanwege de risico's, uitvoerbaarheid of ethische overwegingen. Dit betekent wel dat de risico's op misbruik, afwijkend gebruik en productaansprakelijkheid toenemen, zoals uit het volgende voorbeeld blijkt.

Voorbeeld: afwijkend gebruik  
Tijdens de pandemie werd afwijkend gebruik gemeengoed. In sommige gevallen dekken EUA's de aanpassingen van bestaande producten. In de VS verleende de *Food and Drug Administration* (FDA) bijvoorbeeld een vergunning om bepaalde anesthesieapparatuur na aanpassing te gebruiken als beademingsapparatuur. Maar ook als een product op een andere manier wordt gebruikt dan waar het voor bedoeld is, zoals een beademingsapparaat dat voor twee patiënten wordt gebruikt in plaats van één, ligt de aansprakelijkheid bij de fabrikant. Deze moet producten in de gaten houden als ze eenmaal op de markt zijn, en gebruikers waar-

schuwen voor gevaren die tot nu toe onbekend waren. Maar het is erg moeilijk om toezicht op de markt te houden als de druk op ziekenhuizen een hoogtepunt bereikt en artsen onder extreme omstandigheden moeten werken. Het is als fabrikant behoorlijk lastig om dan een ziekenhuis te bellen en te vragen wat ze met je producten aan het doen zijn.

Desondanks blijft het de verantwoordelijkheid van fabrikanten om de situatie te monitoren. Ze moeten handelen als er zaken aan het licht komen of wanneer ze zien dat concurrenten problemen hebben. Dat kunnen ze bijvoorbeeld doen door informatie over correct gebruik op hun website te zetten of door de toezichhouders te informeren. Het risico is uiteindelijk dat een patiënt een ziekenhuis aanklaagt, bijvoorbeeld als blijkt dat deze verkeerd op een beademingsmachine was aangesloten. De kans is dan aanwezig dat de fabrikant van de betreffende machine in deze procedure wordt meegenomen. Dit is vanwege de claimcultuur vooral op de Amerikaanse markt een probleem.

### Leerpunten

De urgentie van de coronacrisis heeft tot een enorme toename van het aantal klinische studies geleid. Omdat iedereen COVID-19 zo snel mogelijk wil verslaan, worden *best practices* soms uit het oog verloren. Dit brengt risico's met zich mee voor de onderzoekers die de studies uitvoeren, maar ook voor producteigenaren van geneesmiddelen en voor fabrikanten die hun producten via een noodvergunning op de markt hebben gebracht. Hoewel toezichhouders zich soepeler opstelden en versnelde testprocedures mogelijk waren, strekt die flexibiliteit zich niet uit tot patiëntveiligheid.

Er mag dan een ernstige gezondheidscrisis gaande zijn, de compromissen die worden gesloten leiden tot langetermijnrisico's waar iemand hoogstwaarschijnlijk aansprakelijk voor zal worden gehouden. En dat risico moet op de juiste manier beheerst worden. ●

C. (Christel) Paulissen en P. (Paul) Dikken  
Christel Paulissen is senior Casualty/Life Science Underwriter bij Chubb te Rotterdam. Paul Dikken is senior Casualty/Life Science Underwriter bij Chubb te Hoofddorp.