

# Entwicklung neuer mAbs: Balanceakt zwischen Chancen und Risiken

Dr. Ulrich Kalinke, Abt. Immunologie, Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Am 13. März 2006 wurde im Rahmen einer klinischen Studie am Northwick Park Hospital in London der gegen den Oberflächenrezeptor CD28 gerichtete monoklonale Antikörper TGN1412 erstmals am Menschen erprobt. Innerhalb von Stunden nach Injektion des Antikörpers entwickelten alle sechs Probanden schwere Krankheitserscheinungen. Was ist passiert, wie konnte es zu den dramatischen Ereignissen kommen, wie geht es den Probanden? Wie sicher sind klinische Studien, kann so etwas auch in Deutschland passieren? Diese und viele andere Fragen werden zur Zeit in der breiten Öffentlichkeit und unter Experten diskutiert. Entscheidend ist, daß jetzt Weichenstellungen vorgenommen werden, die zu einer weiter verbesserten Patientensicherheit führen und gleichzeitig die Entwicklung neuer monoklonaler Antikörper unterstützen.

## TGN1412 – ein CD28 bindender mAb mit erstaunlichen Eigenschaften

Das Molekül CD28 ist eine zentrale Schaltstelle bei der Aktivierung von T-Zellen. T-Zellen sind äußerst potente Immunzellen, die infizierte Körperzellen zerstören können oder die Funktion anderer Immunzellen regulieren. Es ist schon länger bekannt, daß Antigen-präsentierende Zellen körperfremde Stoffe aufnehmen, sie in winzige Bruchstücke zerkleinern und diese im Zusammenhang mit Selbstmolekülen darbieten. Nur wenn sich zufällig eine Antigen-präsentierende Zelle und eine T-Zelle, die das dargebotene Antigen spezifisch erkennt, treffen und gleichzeitig die Antigen-präsentierende Zelle über kostimulatorische Moleküle das CD28 Molekül der T-Zelle bindet, kommt es zu einer Aktivierung der entsprechenden T-Zelle. Die aktivierte T-Zelle teilt sich, so daß aus einer aktivierten T-Zelle Tausende identischer Kopien entstehen. Vor wenigen Jahren beschrieb Prof. Thomas Hünig mit seiner Arbeitsgruppe in Würzburg Antikörper, die durch direkte Bindung des CD28-Moleküls und ohne Erkennung eines von Antigen-präsentierenden Zellen dargebotenen Antigens T-Zellen aktivieren. Diese Entdeckung war bahnbrechend, da mittels der neuen Antikörper alle CD28-positiven

T-Zellen unabhängig von ihrer Spezifität aktiviert werden konnten. Auf der Basis dieses Befundes entwickelte das Start-up-Unternehmen TeGenero aus Würzburg den Wirkstoff TGN1412. Ziel war es, mit diesem Wirkstoff die chronische lymphatische Leukämie oder Autoimmunerkrankungen wie die rheumatoide Arthritis zu therapieren.

## Vom Laborexperiment zur ersten klinischen Prüfung

Im Rahmen der Entwicklung neuer therapeutischer monoklonaler Antikörper werden verschiedenste Labortests und Tierexperimente durchgeführt. Im Fall von TGN1412 konnte in Ratten mit CD28-spezifischen Antikörpern der Verlauf von Autoimmunerkrankungen beeinflusst werden. Weiterhin zeigte der Antikörper TGN1412 in Experimenten mit Kaninchen und Affen keine unerwünschten Nebenwirkungen. Für klinische Studien vergeben kleine Wirkstoffentwickler Aufgaben meist an Auftragsfirmen.

Im Fall von TeGenero wurde TGN1412 unter genau definierten Bedingungen von der Firma Boehringer Ingelheim produziert, während die Firma Parexel mit der Durchführung einer ersten klinischen Studie beauftragt wurde.

Seit Inkrafttreten der Europäischen Richtlinie 2001/20/EC im Jahr 2004 müssen klinische Studien von den zuständigen (Ober-)Behörden auf nationaler Basis genehmigt werden. Dafür muß der Initiator der klinischen Studie (der Sponsor) Unterlagen wie die Prüferinformation (Investigator's Brochure, IB), das Dossier zum Prüfpräparat (Investigational Medicinal Product Dossier, IMPD) und den (klinischen) Prüfplan vorlegen. Die inhaltliche Bewertung durch die zuständige Ethikkommission und die Bundesoberbehörde erfolgt normalerweise innerhalb von 60 Tagen und dient vorrangig der Sicherheit der Studienteilnehmer. Als weitere Sicherheitsmaßnahmen werden die Studienteilnehmer umfangreich informiert, und es wird eine Versicherung abgeschlossen. Die Firma TeGenero hatte am 20. September 2005 sowohl in Deutschland bei dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) als auch am 10. Januar 2006 in England bei der Medicines and Healthcare



Dr. Ulrich Kalinke (45) ist seit 2002 Leiter der Abteilung Immunologie am Paul-Ehrlich-Institut in Langen, der in Deutschland für monoklonale Antikörper zuständigen Oberbehörde. Nach dem Studium der Biologie in Hannover promovierte er bei Prof. Günther J. Hämmerling und Dr. Bernd Arnold am Deutschen Krebsforschungszentrum, Heidelberg, über Mechanismen der T-Zellerkennung und T-Zelltoleranz. Während seiner Postdoc-Zeit bei Prof. Rolf M. Zinkernagel und Prof. Hans Hengartner am Universitätsspital Zürich, Schweiz, befaßte er sich mit Virus-neutralisierenden Antikörperantworten. Als Staff-Scientist leitete er mit Prof. Klaus Rajewsky als Programm-Koordinator die „Anti-Viral Defense Group“ am European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Monterotondo, Italien. Dort analysierte er die zelluläre Grundlage für die Induktion anti-viraler Typ I Interferon-Antworten. Zurzeit bilden wissenschaftliche Schwerpunkte die Analyse viraler Mechanismen zur Induktion und Unterwanderung von Typ I Interferon-Antworten und die Frage, welchen Einfluss Typ I Interferon-Antworten auf T-Zell- und Antikörperantworten im Zusammenhang mit Virusinfektionen und Tumorerkrankungen haben.

Products Regulatory Agency (MHRA) eine klinische Erprobung von TGN1412 beantragt. In England ist die Erprobung am 27. Januar 2006 genehmigt worden, während in Deutschland bei der Bewertung der Dokumente Fragen aufgetreten sind, deren Beantwortung durch den Sponsor den Genehmigungsprozeß bis zum 17. Februar 2006 verzögerte.

## Was ist passiert?

Trotz der im Vorfeld durchgeführten umfangreichen Analysen konnten die unerwarteten Nebenwirkungen nicht vorhergesehen werden. Glücklicherweise haben alle Probanden überlebt. Die genauen Ursachen für die Erkrankungen werden zur Zeit intensiv untersucht. Eine internationale Expertengruppe diskutiert regelmäßig die neuesten Befunde

und wird voraussichtlich im Juli dieses Jahres einen Bericht vorlegen. Bisher deuten die Befunde darauf hin, daß keine Verunreinigung des monoklonalen Antikörpers vorlag und daß keine Fehler bei der Verabreichung des Wirkstoffes passiert sind. Statt dessen ist es wahrscheinlich, daß TGN1412 ein sogenanntes Zytokin-Release-Syndrom in den Probanden ausgelöst hat.

### Wie lassen sich ähnliche Fälle verhindern?

Aufgrund der zuletzt 2004 verbesserten umfangreichen Sicherheits- und Kontrollmaßnahmen ist die Teilnahme an Arzneimittelstudien in der Regel mit einem geringen Risiko verbunden. Einer britischen Studie zufolge zeigten von 8.163 gesunden Probanden, die innerhalb eines Jahres an Arzneimittelprüfungen teilnahmen 6,9% leichte und 0,55% mäßige unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Trotzdem ist bei jeder „first-in-man“-Studie besondere Vorsicht geboten.

Es muß ganz besonders die Relevanz der untersuchten Tiermodelle hinterfragt werden. Dieses gilt insbesondere bei monoklonalen Antikörpern, die gegen bisher nicht erprobte Antigene gerichtet sind, oder für die neue Wirkmechanismen vermutet werden. Besondere Herausforderungen stellen monoklonale Antikörper dar, für die es keine aussagekräftigen Tiermodelle gibt. Hier sollten neue Tiermodelle erarbeitet werden, oder es sollten analoge Wirkstoffe spezifisch für die entsprechende Modellspezies hergestellt werden. Weiterhin können auch bekannte monoklonale Antikörper, die in neuen Formaten hergestellt wurden, unerwartete Nebenwirkungen zeigen, etwa multispezifische mAbs und mAbs mit modifiziertem Fc-Teil. Bezüglich der Bestimmung der zu verabreichenden Anfangsdosis müssen die oben skizzierten Risikofaktoren berücksichtigt werden. Dabei ist auch zu unterscheiden, ob Antikörper inhibierend oder stimulierend wirken. Anders als bei anderen Arzneimittelklassen müssen bei neuen Antikörpern in jedem Fall Sicherheitsrisiken für jeden einzelnen neuen monoklonalen Antikörper neu überdacht werden.

### Wie geht es weiter?

Bisher sind in Europa 17 monoklonale Antikörper zugelassen. Experten schätzen, daß derzeit mehr als 150 neue monoklonale Antikörper entwickelt werden. Ob die Entwicklung von TGN1412 fortgeführt werden kann, läßt sich heute noch nicht voraussagen und hängt auch von den Ergebnissen der Untersuchung der internationalen Experten-Gruppe ab.

Unabhängig von den Ereignissen um TGN1412 wird die Entwicklung neuer monoklonaler Antikörper aber mit Sicherheit weiter voranschreiten. Obwohl manche Forscher der Meinung sind, daß superagonistische Antikörper gegen CD28 keine Zukunft mehr haben, wird die Kostimulation ein wichtiges Ziel für neue Antikörperentwicklungen bleiben. In einem kürzlich publizierten Artikel (Schneider et al., 2006, NATURE BIOTECHNOLOGY 24; 493-6) haben wir Kriterien zur Identifikation neuer monoklonaler Antikörper vorgeschlagen, von denen potentiell ein erhöhtes Risiko ausgeht. Zur Zeit werden diese Kriterien unter Wissenschaftlern in der Forschung, in der Industrie und an zulassenden Behörden intensiv diskutiert. Ziel ist es, verbesserte Kriterien zu entwickeln, um eine möglichst hohe Patientensicherheit zu garantieren. Bei der Entwicklung neuer monoklonaler Antikörper wird die Forschung eine zunehmend wichtige Rolle spielen. Neben angewandten Projekten, wie etwa der Entwicklung neuer Tiermodelle und der Identifikation neuer Surrogatmarker, wird es entscheidend sein, daß in Deutschland die Grundlagenforschung einen wichtigen Platz einnimmt.

Weitere Durchbrüche bei der Entwicklung neuer monoklonaler Antikörper stehen bevor, und wir brauchen ehrgeizige und mutige Forscherpersönlichkeiten, die es verstehen, mit den Chancen und den Risiken in diesem schwierigen Feld vernünftig umzugehen.

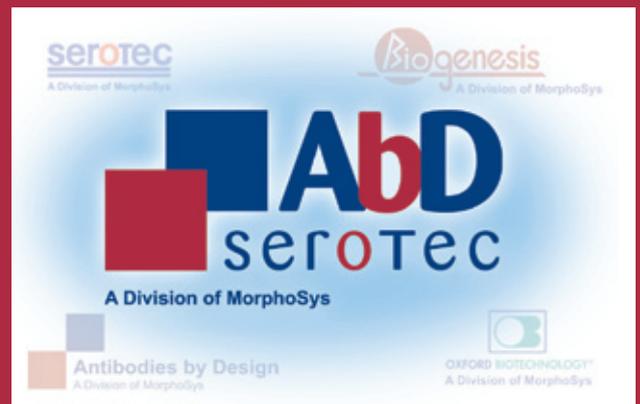
Kennziffer **12 LW 03** · Informationen ordern? · [www.biocom.de](http://www.biocom.de)

LABORWELT

## Bestellen Sie 4 Produkte und zahlen Sie nur für 3!

Ab jetzt stehen Ihnen für dieses Angebot\* über 10 000 Katalogprodukte des Biogenesis, Serotec und Oxford Biotechnology Produktportfolios zur Verfügung.

Zusammen mit Antibodies by Design, die kundenspezifische monoklonale Antikörper in 8 Wochen liefert, bilden diese 3 Firmen jetzt **AbD Serotec** – ein neuer Name für Qualität, Verfügbarkeit und hervorragendem technischen Support für Antikörper.



### AbD Serotec — Your first choice for antibodies!

- Über 10 000 Antikörper direkt verfügbar
- Low Endotoxin Antikörper
- Direkt markierte Antikörper
- Antikörper gegen humane und Nagerproteine sowie andere Veterinärspesies
- Frachtkosten frei – ab 2 bestellten Produkten
- ISO 9001:2000 zertifiziert
- Antibody Location Service
- Markierungsservice

Details zu unseren Produkten finden Sie auch auf unserer Website – <http://www.ab-direct.com/>

\* Bei der Bestellung von 4 Produkten aus unserer AbD Serotec Produktpalette über unser Büro in Duesseldorf erhalten Sie das günstigste Produkt kostenlos! Bitte vermerken Sie auf Ihrem Auftrag „4 für 3“.

LABORWELT2006.1



**SEROTEC GmbH**  
Immermannstr. 13  
D-40210 Düsseldorf  
Tel.: +49 (0)211-9350310  
Fax: +49 (0)211-9350312  
e-mail: [info@serotec.de](mailto:info@serotec.de)  
[www.ab-direct.com](http://www.ab-direct.com)