

III KLINISCHE STUDIEN

Lektion gelernt? Klinische Studien nach TeGenero

Bernd Liedert, Hartmut Krafft, Ulrich Kalinke & Christian Schneider, Paul-Ehrlich-Institut, Langen



Am 13. März 2006 begann in London am Northwick Park Hospital eine „First-In-Man“ (FIM)-Studie mit dem gegen das T-Zell-Epitop CD28 gerichteten Antikörper TGN1412 (TeGenero AG, Würzburg). Die Erstprüfung des Wirkstoffes erfolgte gleichzeitig an sechs gesunden Probanden. Es kam zu einem akut auftretenden und lebensbedrohlichen Zytokinsturm, der eine intensivmedizinische Behandlung der Studienteilnehmer erforderlich machte.

Nicht nur die britische „Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency“ (MHRA), auch das Paul-Ehrlich Institut (PEI), in der Bundesrepublik zuständig gemäß § 77 Abs. 2 AMG, hatte die Einreichung von TeGenero geprüft und für genehmigungsfähig erachtet. Die Genehmigung klinischer Studien obliegt im Gegensatz zur Zulassung noch immer der nationalen Verantwortung.

Sofort nach der Katastrophe setzten intensive Anstrengungen zur Ursachenklärung ein, die ihren Niederschlag in zahlreichen Veröffentlichungen fanden. Exemplarisch stehen dafür die Beiträge der britischen „Expert Scientific Group on Phase

One Clinical Trials (ESGPOCT)“ [1] um Prof. Gordon Duff und Prof. Johannes Löwer und der „Early Stage Clinical Trial Taskforce“ [2] der Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI)/BioIndustry Association (BIA), sowie eine Veröffentlichung des mit der Erstbetreuung der Studienteilnehmer betrauten Ärzteteams des Northwick Park Hospitals [3].

Auch im Paul-Ehrlich-Institut wurden mit Hochdruck zukünftige Strategien zur effektiveren Risikoerkennung und -minimierung entwickelt [4,5]. Diese wurden zur Keimzelle der „Guideline on Requirements for First-in-Man Clinical Trials for Potential High-Risk Medicinal Products. (EMA/CHMP/SWP/28367/2007)“, die unter Federführung der „Safety Working Party“ der EMA formuliert wurde und in den nächsten Monaten in Kraft treten wird.

In zahlreichen Entwürfen für neue Guidelines bzw. Guideline-Revisionen wurden die Lehren aus TGN1412 berücksichtigt und, nicht explizit auf „First-In-Man“-Studien beschränkt, in Empfehlungen zur pharmazeutischen Qualität [6, 7], Präklinik [8, 9,

10, 11] und Klinik [12] von Biologika eingebracht. Die Implementierung der EMA/CHMP/SWP/28367/2007-Richtlinie erfolgt derzeit am Paul-Ehrlich-Institut im Rahmen einer Verfahrensanweisung für Antikörper-FIM-Studien. Zentraler Ausgangspunkt jedes zukünftigen Genehmigungsverfahrens ist demnach eine tiefgreifende Risikoanalyse, die auf drei Kriterien beruht, welche die Annahme eines erhöhten Gefährdungspotentials begründen könnten.

Umsetzung der Hochrisiko-Definition am PEI

Als risikobehaftet werden Antikörper klassifiziert, die einen neuartigen Wirkmechanismus vermitteln, welcher zentrale Schaltstellen der physiologischen Regulation angreift. Als Beispiel zu nennen wäre hier der Eingriff in eine zentrale Schaltstelle des Immunsystems, z. B. die Regulation der Aktivierung von T-Zellen über CD28 oder CTLA-4, oder auch die Induktion oder Modulation von pleiotropen Zytokinen (z.B. IFN- α , IFN- γ , IL-10). Manche Zielepitope werden in keinem Tiermodell homolog exprimiert oder sind nicht an human-identische Signalwege angeschlossen. Auch Fc-Rest-assoziierte pharmakodynamische Effektorfunktionen lassen sich oft nur unbefriedigend oder gar nicht in der Präklinik abbilden, so dass eine Voraussage möglicher toxischer Effekte im Menschen fragwürdig ist. Das Fehlen eines relevanten Tiermodells ist daher ein zweites Risikokriterium.

Drittens können Antikörper, deren „natürliche“ Struktur chemisch oder gentechnisch verändert wurde, ein völlig unerwartetes pharmakokinetisches bzw. pharmakodynamisches Verhalten zeigen und müssen daher ebenfalls als Risikokandidaten angesehen werden. Beispiele sind Antikörperfragmente, bi-spezifische Antikörper und Antikörper mit gezielten Mutationen im konstanten Teil. Liegt eines oder mehrere dieser Kriterien vor, tritt in Zukunft automatisch ein Aktionsplan in Kraft, der eine intensivierte Begut-

achtung der klinischen Studie regelt. Zu dem Bündel der administrativen Maßnahmen gehört die Hinzuziehung der PEI-Experten-Gruppe für „First-in-Man“-Studien“, die sich unter der Leitung des Präsidenten Prof. Löwer konstituiert hat. Falls notwendig, ist die Anhörung externer Experten vorgesehen. Die GCP-Verordnung [13] eröffnet zudem die Möglichkeit zu Vor-Ort Inspektionen.

Die Aussagekraft präklinischer Daten ist gemäß [14] im Wesentlichen eine Frage der Relevanz des Tiermodells. Immunhistochemische Bindungsexperimente, Affinitätsstudien und Sequenzhomologie-Untersuchungen können die Relevanzannahme sichern. Nach TGN1412 richtet sich das Augenmerk der to-

heitsabstandes in die Studie einzuschließen, wobei sich dieser aus der Prälinik und dem zu erwartenden Risikoszenario rechtfertigen soll. In der Regel sollte eine FIM-Studie mit „High Risk“-Produkten im Rahmen einer stationären Aufnahme durchgeführt werden, wobei ein engmaschiges diagnostisches Monitoring zu gewährleisten ist und eine intensivmedizinische Notfallversorgung bereitstehen muss. Bei Mehrfachgabe der Prüfsubstanz müssen geeignete „Escape Rules“ verpflichtend sein. Keinem Studienteilnehmer darf eine etablierte Standardtherapie zugunsten der Prüfmedikation vorenthalten werden [17].

Die Guideline EMEA/CHMP/SWP/28367/2007 regelt FIM Studien mit „High-Risk,,

dule“ des EudraVigilance-Registers alle Berichte über unerwünschte Nebenwirkungen bei klinischen Studien gesammelt und ausgewertet. ▼

Literatur

[1] Expert Scientific Group on Phase One Clinical Trials, Final Report, November 2006

[2] Early Stage Clinical Trial Taskforce Joint ABPI/BIA Report: Points to consider for first-in-human studies with novel biopharmaceuticals, Juli 2006

[3] Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, Panoskaltsis N. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1-11

[4] Schneider CK, Kalinke U, Löwer J. TGN1412 – a regulator's perspective. *Nat Biotechnol.* 2006; 24: 493-496.

[5] Liedert B, Bassus S, Schneider CK, Kalinke U, Löwer J. Safety of phase I clinical trials with monoclonal antibodies in Germany-the regulatory requirements viewed in the aftermath of the TGN1412 disaster. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007 45 (1): 1-9

[6] Guideline on Production and Quality Control of Monoclonal Antibodies and related Substances (EMEA/CHMP/WP/157653/2007)

[7] Guideline on Comparability of Biotechnology-derived Medicinal Products after a Change in the Manufacturing Process Non-Clinical and Clinical issues (EMEA/CHMP/BMWP/101695/2006)

[8] Guideline on the Development of a CHMP Guideline on the Non-Clinical Requirements to Support Early Phase I Clinical Trials with Pharmaceutical Compounds

[9] Note for Guidance on Single Dose Toxicity (Eudralex vol. 3B3BS1A)

[10] Note for Guidance on Repeated Dose Toxicity (CPMP/SWP/104/99)

[11] ICH M3 Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95; ICH M3)

[12] Guideline on Immunogenicity Assessment of Biotechnology-derived Therapeutic Proteins (EMEA/CHMP/BMWP/14327/2006)

[13] Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung)

[14] Note for Guidance on preclinical safety evaluation of biotechnology derived pharmaceuticals (CPMP/ICH/302/95; ICH S6)

[15] ICH guide line S8 "Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals" (CHMP/167235/2004; ICH S8)

[16] Guidance for Industry and Reviewers: Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers (FDA, 2002)

[17] Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man (CPMP/EWP/205/95 Rev. 3; II.2.2.2)

[18] Krafft H. Die EudraCT-Datenbank bei der EMEA zur Erfassung klinischer Prüfungen in Europa Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2005; 48: 453-458

[19] EudraCT Statistics, as of 1st April 2007 (EMEA/191973/2007)



xikologischen Untersuchungen insbesondere auf die Immuntoxizität, die gemäß Guideline ICH S8 [15] abgeprüft werden sollte.

Dosisfindung für Hochrisiko-Produkte

Eine verantwortbare Initialdosisfindung steht bei FIM-Studien mit monoklonalen Antikörpern im Mittelpunkt des klinischen Studiendesigns. Bei „High Risk“-Produkten ist es erforderlich, den „klassischen“ Berechnungsansatz zu verlassen [16], der auf einem Sicherheitsabstand zur toxischen Reaktion im Tier basiert (NOAEL-Ansatz). Stattdessen ist der erstmals durch die ESGPOCT vorgeschlagene MABEL-Ansatz (Minimum anticipated biological effect level) zu verwenden. Das Prinzip dieses Ansatzes ist, dass es sich weder um Nebenwirkungen noch um Wirksamkeitshinweise handeln muss, die der Dosisberechnung zugrunde liegen, sondern um biologische Wirkungen gleich welcher Art. Ein wichtiger Prüfstein bei pharmakodynamisch aktiven Epitopen (Rezeptoren) ist die Rezeptorsättigung.

Studienteilnehmer sind sequentiell, also nacheinander unter Einhaltung eines Sicher-

Produkten auf europäischer Ebene. Bislang beschränkt sich die Harmonisierung der EU-Mitgliedsstaaten vorwiegend auf die gegenseitige Unterrichtung über klinische Studien und dabei aufgetretene Nebenwirkungen. Zu diesem Zweck wurden am 1. Mai 2004 zwei europäische Datenbanken installiert. Das EudraCT-Register [18] erlaubt den nationalen Genehmigungsbehörden, klinische Studien des eigenen Landes einzupflegen, den Verfahrensstand klinischer Studien in anderen Staaten zu erfahren und in eine wissenschaftliche Diskussion über das Für und Wider des Antrages einzutreten. Diese Diskussionen werden von der bei den „Heads of Agencies“ angesiedelten „Clinical Trials Facilitation Group“ aufgegriffen und im europäischen Rahmen weitergeführt.

Sicherheitsprobleme europäisch kommuniziert

Über das EudraCT Alert-Modul werden Sicherheitsprobleme in klinischen Studien automatisch an alle europäischen Agenturen kommuniziert. Bis April 2007 wurden 10429 Datensätze [19] angelegt. Ergänzend zu EudraCT werden im „Clinical Trial Mo-