Pharmazeutische Medizin: Die Kontroverse um sogenannte «First-in-man-Studien»

Peter Kleist[a], Beat Althaus[b]
[a] PFC Pharma Focus AG, Volketswil, [b] GlaxoSmithKline AG, Münchenbuchsee

Die Fakten

Nach dem globalen Rückzug des COX-2-Hemmers Vioxx® Ende 2004 erfuhr die Pharmawelt im Frühjahr 2006 erneut eine heftige Erschütterung. Bis dahin hatten frühe Phase-I-Studien an Gesunden als risikoarm gegolten; ernsthafte Zwischenfälle waren nur äusserst selten aufgetreten [1]. Am 13. März 2006 wurde TGN1412, ein humanisierter monoklonaler Antikörper des deutschen Biotechunternehmens TeGenero AG aus Würzburg, in einer sogenannten «First-in-man-Studie» erstmals am Menschen untersucht. Die Testsubstanz, die später gegen Multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis und B-Zell-CLL zur Anwendung kommen sollte, wurde sechs gesunden Versuchsteilnehmern nacheinander in Minutenabständen injiziert. Innerhalb von 90 Minuten löste der direkt die T-Zellen stimulierende Antikörper bei allen Versuchspersonen eine starke systemische Entzündungsreaktion aus. Die massive Ausschüttung inflammatorischer Zytokine («Zytokinsturm», «cytokine storm») führte sukzessive zu einem Multiorganversagen [2]. Nur dank der unverzüglich eingeleiteten intensivmedizinischen Behandlung konnte das Leben der Probanden gerettet werden. Die im Londoner Northwick Park Hospital initiierte Studie erregte weltweites Aufsehen – denn der «Alptraum der klinischen Forschung», wie das «New England Journal of Medicine» seinen Kommentar betitelte [3], war Wirklichkeit geworden.

Hatte es im Vorfeld der TGN1412-Studie schwerwiegende Versäumnisse gegeben? In der Presse wurden rasch Vorwürfe laut, dass die Studie nicht höchsten medizinischen Standards entsprochen habe. Die unmittelbar eingeleiteten Untersuchungen des Falles [4] konnten dies jedoch nicht bestätigen: Der Studie lagen eine Begutachtung durch die zuständige Ethikkommission, die Freigabe durch die britische und deutsche Behörde, ein allen pharmazeutischen Qualitätsanforderungen entsprechendes Produkt sowie umfangreiche Untersuchungen an drei verschiedenen Tierspezies mit bis zu einer um das 500fache höheren Dosis als bei den Probanden zugrunde. Für einen Verabreichungsfehler ergaben sich keine Anhaltspunkte. Obwohl die Auswahl einer adäquaten Anfangsdosis im nachhinein fraglich erscheint – deren Bestimmung ist bei biotechnologischen Produkten generell schwierig – gab es vor Beginn der Studie keine konkreten Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für die Erstanwendung am Menschen. Die grösste Kritik zielte auf die kurzen Zeitabstände, die zwischen den Erstinjektionen bei den Probanden festgesetzt worden waren. Sämtliche Versuchsteilnehmer hatten bereits das Prüfpräparat erhalten, noch bevor beim Ersten Symptome auftraten.

Die Studie hat ebenfalls in Fachkreisen kritische Überlegungen und eine kontrovers geführte Diskussion ausgelöst. Welche Konsequenzen wird der «Fall TGN1412» für die Regulierung von Studien in der frühesten klinischen Entwicklungsphase nach sich ziehen?

Eine differenzierte Betrachtung des Ausgangsrisikos

Beruht die Toxizität einer neuen Substanz auf dem Molekül selbst, welches beispielsweise direkt Leberschäden oder Arrhythmien auslöst, haben sich die standardmässig geforderten In-vitro- und Tierstudien bisher als effektiv erwiesen, um ein mögliches Risiko bereits vor den ersten Studien am Menschen anzuzeigen. Wenn die Erstanwendung am Menschen auf der Basis der präklinischen Befunde vertretbar erscheint, dienen frühe Phase-I-Studien der Untersuchung der Arzneimittelsicherheit in bezug auf die wichtigsten Organsysteme. Die Durchführung von First-in-man-Studien, zum Beispiel die Ermittlung einer sicheren Startdosis und die Art der Dosissteigerung, unterliegt bestimmten, weitgehend auf der Empirie beruhenden Prinzipien. Es gibt gegenwärtig keine im Detail verbindlichen Durchführungsrichtlinien der Arzneimittelbehörden. Auch das in der TGN1412-Studie angewendete Kohortendesign (von acht Versuchspersonen erhielten zwei Plazebo und sechs die aktive Substanz) entsprach einem nicht ausgewöhnlichen Vorgehen. Ein Grund für konkretere Regelungen bestand bisher nicht: Denn die Erstanwendung von chemisch synthetisierten, kleinen Arzneistoffmolekülen war in aller Regel mit bemerkenswert wenigen Komplikationen verbunden. Und man darf davon ausgehen, dass sich dies bei dieser Art von Arzneistoffen auch künftig nicht ändern wird. Zwar können weder Tierversuche noch Phase-I-Studien ein vorhandenes toxisches Potential ausschliessen, das sich

nur selten, ausschliesslich bei bestimmten Patientengruppen oder erst nach einer Langzeitanwendung bemerkbar macht. Frühe Phase-I-Studien sind aber schon konzeptionell nicht in der Lage, diese Art von Risiken aufzudecken und stehen daher in diesem Zusammenhang auch nicht zur Diskussion.

In den letzten Jahren hat uns die Biotechnologie mit innovativen therapeutischen Proteinen konfrontiert. Ihre erste Anwendung am Menschen war bisher – generell betrachtet – ebenfalls nicht mit ernsthaften Problemen verbunden. Dies gilt prinzipiell auch für monoklonale Antikörper (MAK), die als Hoffnungsträger für eine Vielzahl nur unzureichend behandelbarer Erkrankungen gelten. Zurzeit befinden sich weltweit mehr als 300 MAK in der präklinischen und fast 150 in der klinischen Entwicklungsphase. Sie müssen jedoch einer differenzierteren Betrachtung unterzogen werden. Ein möglicherweise vorhandenes toxisches Potential liegt hier nicht mehr im Molekül per se, sondern in dessen biologischen Wirkungen. Greifen MAK zum Beispiel direkt ins Immunsystem ein, stellt sich der Sachverhalt noch einmal komplizierter dar, denn es existiert kein ausreichend prädiktives Tiermodell für das menschliche Immunsystem. Die biologischen Systeme von Mensch und Tier sind eben nur bedingt vergleichbar; Speziesspezifische Wirkungen von MAK werden somit zu einem gewissen Grad unvorhersehbar. War man sich auch der theoretischen Risiken bereits zuvor bewusst – mit TGN1412 wurden sie erstmals konkret: Der CD28-Agonist TGN1412 sollte – wie in vorausgegangenen Tierversuchen gezeigt – lediglich antiinflammatorisch wirkende regulatorische T-Zellen stimulieren. Doch statt Entzündungsreaktionen zu unterdrücken, löste er sogar eine massive systemische Entzündungsreaktion beim Menschen aus.

«Versäumnisse» im Vorfeld der TGN1412-Studie sind daher eher im Mangel an aussagekräftigen Tiermodellen und in Richtlinien zu sehen, die auf chemisch hergestellte, kleinmolekulare Arzneistoffe ausgerichtet sind. Die traditionelle präklinische und klinische Entwicklung innovativer Arzneimittel lässt sich jedoch nicht einfach auf biotechnologische Produkte übertragen, insbesondere nicht auf eine neue Generation von bestimmten, mit einem theoretischen Risiko verbundenen rekombinanten MAK [5]. Bereits heute folgt man hier einer «Fall-zu-Fall-Festlegung» des Vorgehens [6]. Vor dem Hintergrund von TGN1412 ist für bestimmte Moleküle und Wirkungsprinzipien eine noch weitergehende Abkehr von den gewohnten Denkmustern notwendig. Neben Überlegungen zur Optimierung von First-in-man-Studien mit definierten MAK besteht eine weitere grosse Herausforderung darin, bessere In-vitro-Modelle zu entwickeln und aussagekräftige Surrogatmarker für ein Risiko beim Menschen zu identifizieren [7].

Bezüglich des Ausgangsrisikos soll an dieser Stelle noch einmal deutlich zum Ausdruck gebracht werden, dass MAK nicht per se Risikosubstanzen sind. Sie können es sein, wenn beispielsweise ihr Wirkungsprinzip neu oder direkt auf das Immunsystem (T-Zellen) gerichtet ist, ihre Struktur gentechnologisch verändert wurde (z.B. manipulierte Fc-Fragmente) oder ein angemessenes Tiermodell für die gezielt auf den menschlichen Organismus ausgerichteten Proteine fehlt. Klare Kriterien, ab wann ein Antikörper als Risiko zu betrachten und ist und eine differenziertere präklinische und klinische Charakterisierung erfordert, sind gemeinsam durch die akademische Forschung, die Industrie und die Arzneimittelbehörden zu entwickeln.

Viele Fragen – noch wenige Antworten

Die aktuelle Diskussion, wie First-in-man-Studien sicherer gemacht werden können, konzentriert sich daher auf die Erstanwendung von monoklonalen Antikörpern mit einem theoretisch erhöhten Risiko. An dieser Stelle sollen drei momentan diskutierte Ansätze zur Durchführung solcher Studien kurz beleuchtet werden. Sie zeigen auch die «Reibungen» von ethisch motivierten Interessen und wissenschaftlich-methodologischen Überlegungen.

1. Sind die bisher geltenden Prinzipien zur Ermittlung einer sicheren Startdosis beim Menschen – und zwar auf der Basis des «no observed adverse effect level» (NOAEL) – als obsolet zu betrachten, wenn potentielle Risikosubstanzen erstmals beim Menschen zur Anwendung kommen? Ein neues Konzept ist «MABEL» (minimum anticipated biological effect level), das heisst der Einsatz einer viel tieferen, mutmasslich biologisch aktiven Anfangsdosis und eine anschliessend vorgenommene, sehr vorsichtige Dosissteigerung. Darüber hinaus stellt sich die Frage, wie viele Parameter über welchen Zeitraum zu untersuchen sind. Reichen bei definierten MAK die bisher üblichen Standarduntersuchungen zur Anwendungssicherheit noch aus? Die meisten MAK haben eine Halbwertzeit von Tagen, so dass eine vollständige Clearance einen Monat oder mehr betragen kann.
2. Es spricht unbestritten vieles dafür, dass die Erstanwendung beim Menschen nicht gleichzeitig bei mehreren Probanden, sondern sequentiell unter Wahrung eines ausreichenden Beobachtungsintervalls erfolgen soll [4, 7]. Wie gross müssen diese Sicherheitsabstände sein? Und inwieweit ist ein randomisiertes doppelblindes und plazebokontrolliertes Studiendesign in der sehr frühen Entwicklungsphase überhaupt noch möglich? Denn aus einer doppelblinden Plazeboverabreichung lassen sich keine Schlussfolgerungen ziehen.

Unter dem Aspekt «safety first» sind kontrollierte Studienansätze dann erst in einem zweiten Schritt realisierbar. Eine weitere Frage ist, ob sich überhaupt Probanden zur Verfügung stellen, wenn Sie erfahren, dass sie die einzigen sind, denen eine neue Substanz verabreicht wird.

3. Sollen Risikosubstanzen wirklich zuerst bei Gesunden oder – wie dies heute bereits in der Onkologie mit zytotoxischen Substanzen praktiziert wird – direkt beim Patienten verabreicht werden [4]? Hätte TGN1412 unmittelbar bei Patienten mit Multipler Sklerose oder rheumatoider Arthritis eingesetzt werden sollen? Die Nutzen-Risiko-Abwägung stellt sich beim Gesunden grundsätzlich anders dar, denn er kann, bei mutmasslich vergleichbarem Risiko, von einem neuen Arzneimittel nicht profitieren. Auf der anderen Seite sprechen medizinische Gründe dafür, zunächst ein weitgehend homogenes, gesundes System zu untersuchen anstatt ein labiles Immunsystem unter Umständen völlig «durcheinanderzubringen» – was die Sicherheit der Versuchspersonen und die Aussagekraft einer Studie ebenfalls einschränken würde. Erstanwendung an gesunden Probanden oder Patienten? Diese Frage ist nicht pauschal zu beantworten; der jeweiligen Auswahl einer geeigneten Studienpopulation muss auf jeden Fall eine klare Rationale zugrunde liegen.

Wie auch immer – die Risiken in Verbindung mit der Arzneimittelforschung lassen sich nicht völlig ausschalten; sie sind der Preis für innovative, hochwirksame Medikamente. Irgendwann muss schliesslich der Schritt vom Tier zum Menschen vollzogen werden. Dem Schutz von Versuchspersonen und der Vermeidung des «worst case», das heisst dem Tod eines Probanden oder Patienten, ist dabei eindeutig die höchste Priorität einzuräumen. Nebenbei bemerkt: Es gibt auch wirtschaftliche Risiken. Die Biotechfirma TeGenero AG ist längst insolvent. Frühe Phase-I-Studien galten bisher als weitgehend sicher – eine Tatsache, an der die Ereignisse in der TGN1412-Studie prinzipiell nichts geändert haben; und das trifft auch weiterhin auf die meisten biotechnologischen Produkte einschliesslich der MAK zu. Ein genereller Paradigmenwechsel bezüglich der First-in-man-Studien ist somit nicht zu erwarten.

Wichtig ist, dass die richtigen Konsequenzen aus diesem Fall gezogen werden, um bei Substanzen mit einem definierten theoretischen Risiko in Zukunft adäquat vorzugehen und die Sicherheit von Versuchspersonen zu maximieren. Erste Ansätze für entsprechende Risikoanalysen wurden bereits vorgestellt [8, 9]. Es ist notwendig, dass akademische Forscher, Arzneimittelbehörden und die Industrie eng zusammenarbeiten, um bessere Forschungsstandards als Grundlage für eine angemessene Nutzen-Risiko-Abwägung zu erzielen. Ferner stellt sich die Frage, ob eine stärkere Transparenz von präklinischen Forschungsergebnissen – zumindest in bezug auf untersuchte Wirkungsmechanismen – zur Vermeidung ähnlicher Fälle einen Beitrag leisten würde. Wir dürfen auf die weiteren Entwicklungen gespannt sein.

Korrespondenz:
Dr. med. Peter Kleist
PFC Pharma Focus AG
Chriesbaumstrasse 2
CH-8604 Volketswil
peter.kleist@pfc.ch

Literatur

1 Stein CM. Managing risk in healthy subjects participating in clinical research. Clin Pharmacol Ther. 2003;74:511–2.
2 Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. N Engl J Med. 2006;355:1018–28.
3 Wood AJJ, Darbyshire J. Injury to research volunteers – the clinical-research nightmare. N Engl J Med. 2006;354:1869–71.
4 Department of Health. Expert Scientific Group on phase one clinical trials. Interim report. 20th July 2006. Available from: www.dh.gov.uk/Consultations/ClosedConsultations/ClosedConsultationsArticle/fs/en?CONTENT_ID=4139038&chk=Heo5Fe.
5 Turnill A, Baker T. Clinical trials with biological medicines. Regul Aff J. 2006;17:499–501.
6 International Conference on Harmonisation (ICH). Guideline S6: Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. Available from: www.ich.org/LOB/media/MEDIA503.pdf.
7 Schneider CK, Kalinke U, Löwer J. TGN1412 – a regulator's perspective. Nat Biotechnol. 2006;24:493–6.
8 Kenter MJH, Cohen AF. Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412. Lancet. 2006; 368:1387–91.
9 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA, UK). First-in-man trials with monoclonal antibodies or other high risk compounds. 28th September 2006. Available from: www.mhra.gov.uk.