

## newsletter

# zum Thema **Probandenversicherung/ Klinische Studien**

**Ein neues biologisches Arzneimittel führte im Rahmen einer Klinischen Studie Anfang 2006 bei sechs freiwilligen männlichen Probanden zu lebensbedrohlichen unerwarteten Nebenwirkungen.**

### **Einleitung**

Klinische Studien sind für den medizinischen Fortschritt unentbehrlich und leisten daher einen wichtigen Beitrag für den gesellschaftlichen Wohlstand. Darüber hinaus stellen sie die zentrale Basis für die Zulassung eines Arzneimittels dar, da nur an Hand von Studien der Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei der Anwendung am Menschen erbracht werden kann. Außerdem bieten sie für viele Patienten eine Chance, von den neuesten Therapieformen zu profitieren. Durch die Einführung strenger Regelungen für Klinische Studien konnte für die Probanden ein sehr hohes Maß an Sicherheit erreicht werden. So kann insgesamt gesehen beispielsweise die Schadenhistorie von Phase I Studien (erster Verträglichkeitsprüfung am gesunden Menschen) als sehr gut bewertet werden: Gravierende gesundheitliche Folgen für Probanden traten äußerst selten auf. Dennoch verbleibt ein Restrisiko, gerade in Phase I Studien.

### **Aktueller Anlass**

Bei einer Phase I Studie in Großbritannien traten unerwartete, schwere und lebensbedrohliche Nebenwirkungen auf. Das untersuchte Arzneimittel (TGN1412) führte im Endergebnis bei allen sechs Probanden zu einem Multiorganversagen (MOV), das intensivmedizinischer Behandlung bedurfte. Alle sechs haben überlebt; mindestens ein Proband wird aber schwere gesundheitliche Schäden zurückbehalten.

Das zu prüfende Arzneimittel, ein monoklonaler Antikörper, wurde zum ersten Mal am Menschen getestet. Im Prinzip sollte der Wirkstoff über komplexe Kaskaden zur Stimulation bestimmter Immunabwehrzellen, so genannter T-Zellen, führen und damit eine neue Behandlungsmöglichkeit chronisch lymphatischer Leukämien und der Autoimmunerkrankungen Multipler Sklerose und rheumatoider Arthritis eröffnen (beantragte Zulassung). Im Gegensatz zu den meisten bereits zugelassenen monoklonalen Antikörpern, deren Ziel die Verhinderung/ Unterdrückung einer Immunreaktion ist (Antagonist), sollte TGN1412 das Immunsystem aktivieren (Agonist). Da zusätzlich noch ein zentraler Kontrollmechanismus des Immunsystems beeinflusst wird, bezeichnet man den monoklonalen Antikörper TGN 1412 auch als „Super Agonist“. Im Gegensatz zu der beobachteten Wirkungsweise im Tierversuch, bei der nur bestimmte regulatorische T-Zellen aktiviert wurden, kam es beim Menschen trotz Verabreichung einer erheblich geringeren Wirkstoffdosis offensichtlich auch noch zur Stimulation weiterer unspezifischer T-Zelllinien. Diese wiederum produzierten eine große Menge chemischer Botenstoffe („Zytokine“), die in Folgereaktionen weitere Elemente des Immunsystems aktivierten (überschießende Immunreaktion). Diese als „Zytokin-Release-Syndrom“ bezeichnete Reaktion führte bei den Probanden zum Multiorganversagen. Untersuchungen der britischen Arzneimittelbehörde MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) ergaben, dass die

aufgetretenen Nebenwirkungen auf Eigenschaften des geprüften Arzneimittels selbst zurückzuführen sind und nicht technische Qualitätsmängel oder eine Verletzung des Studienprotokolls ursächlich waren.

### **Klinische Studien, Phasen, Zulassung**

Die Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel bildet die Rechtsgrundlage zur Zulassung von Arzneimitteln in der EU sowie in Liechtenstein, Island und Norwegen. Möglich sind ein zentrales (bei der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA, European Medicines Agency) und ein dezentrales Zulassungsverfahren sowie ein Verfahren der gegenseitigen Anerkennung. In Deutschland bildet das Arzneimittelgesetz (AMG) die gesetzliche Basis zur Durchführung von Klinischen Studien.

Klinische Studien dürfen erst beginnen, wenn die Genehmigung der zuständigen Behörde (in Deutschland das BfArM, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte oder das PEI, Paul-Ehrlich-Institut) sowie ein positives Votum einer Ethikkommission vorliegen. Bis zur Zulassung eines Arzneimittels muss die Unbedenklichkeit, Wirksamkeit und Sicherheit in mehreren Studienphasen, vielfach an mehreren tausend Probanden und Patienten, nachgewiesen werden.

- Phase I: Kleine gesunde Probandengruppe (Verträglichkeit, Sicherheit der Arzneimittelanwendung, Pharmakokinetik),
- Phase II: Wenige Patienten, Dosisfindung, Sicherheit, erste Hinweise auf Wirksamkeit,
- Phase III: Mehrere tausend Patienten, objektiver Wirksamkeitsnachweis, Erfassung des Nebenwirkungsprofils mit statistischer Aussagekraft.

### **Probandenversicherung**

In Deutschland ist für die Durchführung einer Klinischen Studie nach § 40 Abs. 1 Nr. 8 AMG das Vorliegen einer Probandenversicherung vorgeschrieben (Verbot mit Erlaubnisvorbehalt; Versicherungssumme mindestens 500.000 €). In der Schweiz gibt es zwar keine Versicherungspflicht, jedoch eine gesetzliche Sicherstellungspflicht, die letztlich in Form einer Probandenversicherung erfüllt wird. Literatur: apropos Klinische Studien; AssTech, 2002.

### **Exposure**

Um die Exposure von Klinischen Studien für den Haftpflichtversicherer zu bestimmen, bedarf es einer individuellen und sorgfältigen Risikoanalyse sowie einer speziellen Expertise. Ein wesentliches Kriterium bei der technischen Risikobewertung ist die Risikoqualität: Weltweit anerkannte Qualitätsstandards (z.B. GCP, GMP, GLP) regeln die Vorgehensweise bei Klinischen Studien. Wichtige Parameter sind u.a. eine sorgfältige Planung und Durchführung, das Vorliegen eines ausführlichen Studienprotokolls mit entsprechenden Ein-, und Ausschlusskriterien (Prüfplan), eines positiven Votums einer Ethikkommission, von Angaben zum Sponsor und Durchführenden, formulierten Zielkriterien und insbesondere eines - wenn möglich juristisch geprüften - Aufklärungsbogens.

Weitere Kriterien ergeben sich aus der Art und dem Wirkungsmechanismus der Prüfsubstanz, der Dosis sowie der Dauer und Art der Anwendung (z. B. Applikation, Zeitintervalle zwischen den Gaben). Besondere Beachtung gilt Substanzen mit folgenden Eigenschaften:

- sie stellen eine echte Neuheit (new chemical entity) dar, z. B. mit einem neuen Wirkungsmechanismus,
- für das Angriffsziel im Körper gibt es kein passendes Tiermodell,
- die Substanzen greifen tief in das Immunsystem ein (z. B. monoklonale Antikörper),

- die Substanzen greifen in den Stoffwechsel des Gehirns ein,
- die Substanzen haben eine geringe therapeutische Breite,
- Wirkstoffe für die Anwendung an Kleinkindern oder Säuglingen,
- Wirkstoffe, die auch für Schwangere zugelassen werden sollen.

Generell sind Studien mit Wirkstoffen, die zum ersten Mal am Menschen (Phase I nach Tierversuchsphase) getestet werden, mit den höchsten Unsicherheiten verbunden, während demgegenüber die Risiken von Bioäquivalenzstudien mit bekannten Medikamenten (Generika), deren Nebenwirkungen bereits beschrieben wurden, klarer zu bewerten sind. Entsprechendes gilt für Studien mit Medizinprodukten, deren Risiko sich z. B. aus der dauerhaften Implantation ergibt.

Für eine Risikoanalyse wesentliche allgemeine Informationen sind: Anzahl, Alter und Geschlecht der Probanden, Dauer der Studie, Studienorte und -länder, Studienphase, erlaubte Begleitmedikationen, vorzunehmende invasive Maßnahmen.

### **Hinweise für das Underwriting**

Für den medizinischen Fortschritt sind klinische Studien unabdingbar. Strenge Gesetze und behördliche Regelungen haben für die teilnehmenden Probanden und Patienten ein hohes Maß an Sicherheit erreicht. Dennoch verbleibt ein Restrisiko. Um mögliche Schäden finanziell abzusichern, muss in Deutschland vor Beginn jeder klinischen Studie eine Probandenversicherung abgeschlossen werden.

Bei der individuellen Risikobewertung dieser Deckungen ist die Erstellung einer speziellen Expertise (Risk Assessment) notwendig. Diese beschränkt sich dabei nicht nur auf den getesteten Wirkstoff oder das Medizinprodukt, sondern berücksichtigt eine Reihe weiterer Faktoren wie z. B. organisatorische Aspekte, Aufklärung, Patienten- und Probandenauswahl, Ein- und Ausschlusskriterien.

Besonders beachtet werden sollten Studien der Phase I sowie Studien mit exponierten Personengruppen wie z. B. Kindern oder immunsupprimierten Personen. Ein neues EU-Gesetz schreibt ab 2007 verbindlich vor, dass für alle neu zugelassenen Arzneimittel spezielle Untersuchungen bei Kindern durchgeführt werden müssen. Dies kann bedeuten, dass klinische Studien vermehrt auf Kinder ausgeweitet werden, was sich positiv auf die Sicherheit der Wirkstoffe auswirken wird, jedoch bei der Risikobewertung der Probandendeckungen zu berücksichtigen ist.

Klinische Studien mit biologischen Arzneimitteln stellen auf Grund ihrer komplexen Wirkungsweise eine Besonderheit dar. Auch wenn gravierende Ereignisse, wie der eingangs erwähnte Fall, extrem selten sind und eine Ausnahme darstellen, sollten solche Studien besonders beachtet werden. Welche Konsequenzen von behördlicher Seite (national, international) aus diesem Vorfall gezogen werden und welche Maßnahmen zur Verbesserung der Probandensicherheit getroffen werden bleibt abzuwarten. Diskutiert werden u. a. neue, dem Risiko angepasste Studienprotokolle oder besondere Risk Management Maßnahmen (z. B. zeitlich gestaffelte Verabreichung an die Probanden).

### **Kontakt**

AssTech GmbH  
 Postfach 1211  
 85766 Unterföhring bei München  
 Telefon + 49 89 3844-1585  
 Telefax + 49 89 3844-1586  
 info@asstech.com  
 www.asstech.com