

## Die revidierte ICH M3 Guideline

Zielsetzung und neue Anwendungsbereiche  
der revidierten M3 Leitlinie

T. Sudhop

## ICH Guidelines

- ICH: The International Conference on Harmonisation  
(of Technical Requirements for Registration of  
Pharmaceuticals for Human Use)
- Topics
  - Quality Topics
  - Safety Topics
  - Efficacy Topics
  - Multidisciplinary Topics

## M(ultidisciplinary) Guidelines

- M1 - MedDRA
  - Medical Terminology
- M2 - ESTRI
  - Electronic Standards for the Transfer of Regulatory Information
- M3
  - Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals
- M4 - CTD
  - The Common Technical Document
- M5
  - Data Elements and Standards for Drug Dictionaries

## ICH Prozess: “Steps”

- Step 1: Expert Working Group entwirft Draft-Guidance
- Step 2: ICH Steering Committee bestätigt Draft-Guidance (Step 2 Final Draft)
- Step 3: Diskussion durch die Zulassungsbehörden in den drei ICH-Regionen. EWG berücksichtigt die Kommentare der Zulassungsbehörden im Step 4 Dokument
- Step 4: Harmonised Tripartite Guideline
- Step 5: Regulatorische Implementierung in allen 3 ICH Regionen

## Status der ICH M3 Guideline

 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products  
Evaluation of Medicines for Human Use  
London, 16 November 2000  
CPMP/ICH/286/95 modification

ICH M3(M)  
NON-CLINICAL SAFETY STUDIES FOR THE CONDUCT OF  
HUMAN CLINICAL TRIALS FOR PHARMACEUTICALS

ICH Step 5

NOTE FOR GUIDANCE ON NON-CLINICAL SAFETY STUDIES FOR  
THE CONDUCT OF HUMAN CLINICAL TRIALS FOR  
PHARMACEUTICALS  
(CPMP/ICH/286/95, modification)

 European Medicines Agency

June 2009  
CPMP/ICH/286/95

ICH Topic M3 (R2)  
Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of  
Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals

Step 4

NOTE FOR GUIDANCE ON NON-CLINICAL SAFETY STUDIES FOR THE CONDUCT  
OF HUMAN CLINICAL TRIALS AND MARKETING AUTHORIZATION FOR  
PHARMACEUTICALS  
(CPMP/ICH/286/95)

TRANSMISSION TO CHMP	July 2008
TRANSMISSION TO INTERESTED PARTIES	July 2008
DEADLINE FOR COMMENTS	October 2008
APPROVAL BY CHMP	June 2009
DATE FOR COMING INTO OPERATION	December 2009

Das BfArM ist ein wissenschaftliches Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Warum wurde Revision notwendig?

- Raschere Erstanwendung am Menschen
  - Einsparung von Substanz
  - Einsparung von Tieren/Tierversuchen
  - Mit begrenzter präklinischer Information bei begrenzter klinischer Fragestellung
- Bessere / angemessenere Verzahnung zwischen präklinischen Voraussetzungen und frühen klinischen Prüfungen
- Dosisabschätzung
- Konzept der Explorativen Klinischen Prüfungen (ExpCTA)

Das BfArM ist ein wissenschaftliches Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Initiativen

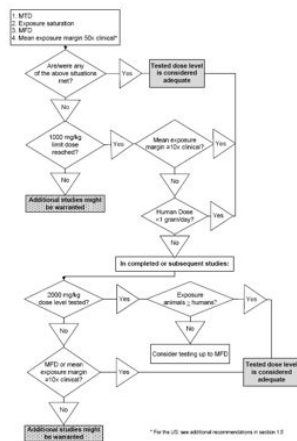
- Position Paper on Non-Clinical Safety Studies to Support Clinical Trials with a Single Microdose, CPMP/SWP/2599/02/Rev 1, June 2004
- FDA Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers: Exploratory IND Studies, January 2006
- Guidance to the Conduct of Exploratory Trials in Belgium. Federal Agency for Medicines and Health Products in Belgium (FAMHP), June 2007.
- International Expert Meeting on Exploratory Clinical Trial Applications and Microdosing', BfArM, Bonn (Germany), September 2007

## ICH M3(M) vs. ICH M3(R2)

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>▪ 8 Seiten</li><li>▪ 13 Abschnitte</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ 25 Seiten</li><li>▪ 19 Abschnitte</li><li>▪ Vollständig neu:<ul style="list-style-type: none"><li>1.5 High dose selection studies for general toxicity studies</li><li>6. Estimation of the first dose in human</li><li>7. Exploratory Clinical Trials</li><li>13. Immunotoxicity</li><li>14. Photosafety Testing</li><li>15. Nonclinical abuse liability</li><li>16. Combination drug toxicity testing</li></ul></li></ul> |
|--|---|

Notes überarbeitet

## Maximaldosis in Toxizitätsstudien



- „Maximum tolerated dose“ muss nicht mehr zwingend erreicht werden
- Einführung des Begriffs „Maximum feasible dose“ (MFD)
- MFD verhindert Dosissteigerung ohne zusätzlichen Nutzen für die Sicherheitsabschätzung
- Dosisbegrenzung für akute, subchronische und chronische Toxizität auf 1000 mg/kg/d für Nager und Nichtnager (cave Ausnahmen)

Das BfArM ist ein wissenschaftliches Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Sicherheitspharmakologie vs. Pharmakologie

- In ICH M3(M)
  - Schwerpunkt Sicherheitspharmakologie
- In ICH M3(R2)
  - Vergleichbar mit Referenz auf Core-Battery, ICH S7A und S7B
- Aber: ggf. zusätzliche primäre PD Studien (in-vivo und/oder in-vitro)
  - zur Mechanismusaufklärung
    - vgl. EMEA First-in-Men Guidance 2007
  - PD Effekte im Vergleich zum erwünschten klinischen Effekt
    - Tegenero TGN 1412 Studie

Das BfArM ist ein wissenschaftliches Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Akute Toxikologie

- Dezierte akute Toxizitätsstudien nicht notwendig, wenn Daten aus Mehrfachdosierungsstudien ermittelt werden können
- Aber u.U. sinnvoll für „Microdosing Studies“

## Dosisabschätzung bei der Erstanwendung am Menschen

- No observed adverse effect level (NOAEL) in der empfindlichsten Spezies als Grundlage für Dosisabschätzung
- Aber: nur Verweis auf lokale Guidelines (FDA?) zur Dosisabschätzung!
  - Fehlende Einigung?
- Verweis auf Exploratory CTs / Microdosing

## Exploratory Clinical Trials / Explorative klinische Prüfung

- Frühe Phase I Studien
  - Ohne therapeutische Intention
  - Ohne Intention die Verträglichkeit zu ermitteln
  - Typische Fragestellungen:
    - PK, PD, Biomarker, Targeting (PET) u.a.
- Voraussetzung: Nur begrenzte Exposition
  - zeitlich wie auch Dosis
  - Nur begrenzte präklinische Daten
- Studienpopulation für explorative Ansätze

Das BfArM ist ein wissenschaftliches Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Explorative klinische Prüfungen

- ICH M3(R2) beschreibt 5 explorative Szenarien (Approaches)
  - Microdosing
    - 100 µg / 500 µg
  - Single Dose Trials im subtherapeutischen, ggf. therapeutischen Dosisbereich
  - Multiple Dose Trials

Das BfArM ist ein wissenschaftliches Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Reproduktionstoxizitätsstudien

- Gemäß Note 2 soll eine Beurteilung der Fertilität (m/w) durch sorgfältige histopathologische Beurteilung der Hoden und Ovarien in den repeated-dose Toxizitäts-Studien ( $\geq 14$  d) an Nagern erfolgen
  - Liegen diese Studien vor, können Männer in Phase I und II Studien ohne zusätzliche Fertilitätsstudien eingeschlossen werden
- Vor größeren und/oder längeren Studien (z.B. Phase III) sollte eine „male fertility study“ vorliegen

Das BfArM ist ein wissenschaftliches Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit

## Repro.Tox. Studien: nicht-gebärfähigen Frauen

- Nicht-gebärfähig
  - Definition
- Einschluss möglich ohne besondere Repro.Tox. Studien
  - Besondere Voraussetzungen

Das BfArM ist ein wissenschaftliches Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit



## Repro.Tox: Gebärfähige Frauen (WOCBP)

- Unter welchen Bedingungen in Phase I/II
- Unterschiede in den ICH Regionen
- Voraussetzungen für Phase III
- Hoch-effektive Kontrazeption

## Fazit

- Die Revision 2 der ICH M3 Guideline führt explorative Konzepte bzgl. präklinischer Anforderungen ein
- Insgesamt deutliche Zunahme des Umfangs mit höherer Detaillierung
  - Wirklich bessere „Guidance“ ?
- Insgesamt größere Freiheiten und verringerte Studienanforderungen
  - mehr case-by-case Entscheidungen
- Harmonisierung innerhalb der Guideline unvollständig