

Die revidierte ICH M3(M)-Leitlinie
Bezug zur Startdosis bei der Erstanwendung
AGAH Workshop 21 Oktober 2010, Bonn

Workshop

Die revidierte ICH M3(M)-Leitlinie
Auswirkungen auf die präklinische und klinische
Arzneimittelenwicklung

—

Auswirkungen auf die Berechnung der Startdosis
für die Erstanwendung

Dr. med. Wolfgang Timmer
CRS - Clinical Research Services Mannheim GmbH
wolfgang.timmer@crs-group.de



1

Die revidierte ICH M3(M)-Leitlinie
Bezug zur Startdosis bei der Erstanwendung
AGAH Workshop 21 Oktober 2010, Bonn

Abschnitt 6 der Leitlinie besteht aus 15 Zeilen:

“6. ESTIMATION OF THE FIRST DOSE IN HUMAN

The estimation of the first dose in humans is an important element to safeguard subjects participating in first-in-human studies. All of the relevant nonclinical data, including the pharmacological dose response, the pharmacological/toxicological profile, and pharmacokinetics, should be considered when determining the recommended starting dose in humans.

In general, the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) determined in nonclinical safety studies performed in the most appropriate animal species gives the most important information. The proposed clinical starting dose will also depend on various factors, including PD, particular aspects of the molecule, and the design of the clinical trials. See available regional guidance für specific approaches that can be used.

Exploratory clinical trials (see Section 7) in humans can be initiated with less, or different, nonclinical support that is generally warranted for clinical development trials (see Section 5.1); therefore, the estimation of the clinical starting (and maximal dose) can differ. The recommended criteria for starting doses for various exploratory clinical trial designs are described in Table 3.“

2

Die revidierte ICH M3(M)-Leitlinie
 Bezug zur Startdosis bei der Erstanwendung
 AGAH Workshop 21 Oktober 2010, Bonn

Textanalyse

Unverbindlicher Einleitungssatz
 Unbestrittene Aussage

“6. ESTIMATION OF THE FIRST DOSE IN HUMAN

The estimation of the first dose in humans is an important element to safeguard subjects participating in first-in-human studies. All of the relevant nonclinical data, including the pharmacological dose response, the pharmacological/toxicological profile, and pharmacokinetics, should be considered when determining the recommended starting dose in humans.

In general, the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) determined in nonclinical safety studies performed in the most appropriate animal species gives the most important information. The proposed clinical starting dose will also depend on various factors, including PD, particular aspects of the molecule, and the design of the clinical trials. See available regional guidance für specific approaches that can be used.

...“

3

Die revidierte ICH M3(M)-Leitlinie
 Bezug zur Startdosis bei der Erstanwendung
 AGAH Workshop 21 Oktober 2010, Bonn

Textanalyse

Auch dies ist nicht neu.
 Relevante Daten müssen immer berücksichtigt werden.

“6. ESTIMATION OF THE FIRST DOSE IN HUMAN

The estimation of the first dose in humans is an important element to safeguard subjects participating in first-in-human studies. All of the relevant nonclinical data, including the pharmacological dose response, the pharmacological/toxicological profile, and pharmacokinetics, should be considered when determining the recommended starting dose in humans.

In general, the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) determined in nonclinical safety studies performed in the most appropriate animal species gives the most important information. The proposed clinical starting dose will also depend on various factors, including PD, particular aspects of the molecule, and the design of the clinical trials. See available regional guidance für specific approaches that can be used.

...“

4

Die revidierte ICH M3(M)-Leitlinie
 Bezug zur Startdosis bei der Erstanwendung
 AGAH Workshop 21 Oktober 2010, Bonn

Textanalyse

Verweis auf bestehende Guidelines.
 Hervorhebung der NOAEL-Methode
 (mit Einschränkung: "In general ...")

"6. ESTIMATION OF THE FIRST DOSE IN HUMAN

The estimation of the first dose in humans is an important element to safeguard subjects participating in first-in-human studies. All of the relevant nonclinical data, including the pharmacological dose response, the pharmacological/toxicological profile, and pharmacokinetics, should be considered when determining the recommended starting dose in humans.

In general, the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) determined in nonclinical safety studies performed in the most appropriate animal species gives the most important information. The proposed clinical starting dose will also depend on various factors, including PD, particular aspects of the molecule, and the design of the clinical trials. See available regional guidance für specific approaches that can be used.

..."

5

Die revidierte ICH M3(M)-Leitlinie
 Bezug zur Startdosis bei der Erstanwendung
 AGAH Workshop 21 Oktober 2010, Bonn

Textanalyse

Dies ist sehr, sehr allgemein formuliert !

"6. ESTIMATION OF THE FIRST DOSE IN HUMAN

The estimation of the first dose in humans is an important element to safeguard subjects participating in first-in-human studies. All of the relevant nonclinical data, including the pharmacological dose response, the pharmacological/toxicological profile, and pharmacokinetics, should be considered when determining the recommended starting dose in humans.

In general, the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) determined in nonclinical safety studies performed in the most appropriate animal species gives the most important information. The proposed clinical starting dose will also depend on various factors, including PD, particular aspects of the molecule, and the design of the clinical trials. See available regional guidance für specific approaches that can be used.

..."

6

Die revidierte ICH M3(M)-Leitlinie
 Bezug zur Startdosis bei der Erstanwendung
 AGAH Workshop 21 Oktober 2010, Bonn

Textanalyse Hinweis auf MABEL-Methode,
auch: Rezeptorbindungsstudien

“6. ESTIMATION OF THE FIRST DOSE IN HUMAN

The estimation of the first dose in humans is an important element to safeguard subjects participating in first-in-human studies. All of the relevant nonclinical data, including the pharmacological dose response, the pharmacological/toxicological profile, and pharmacokinetics, should be considered when determining the recommended starting dose in humans.

In general, the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) determined in nonclinical safety studies performed in the most appropriate animal species gives the most important information. The proposed clinical starting dose will also depend on various factors, including PD, particular aspects of the molecule, and the design of the clinical trials. See available regional guidance für specific approaches that can be used.

...“

7

Die revidierte ICH M3(M)-Leitlinie
 Bezug zur Startdosis bei der Erstanwendung
 AGAH Workshop 21 Oktober 2010, Bonn

Textanalyse Hinweis auf exploratorische Studien
und nicht näher bezeichnete Ausnahmen

“6. ESTIMATION OF THE FIRST DOSE IN HUMAN

The estimation of the first dose in humans is an important element to safeguard subjects participating in first-in-human studies. All of the relevant nonclinical data, including the pharmacological dose response, the pharmacological/toxicological profile, and pharmacokinetics, should be considered when determining the recommended starting dose in humans.

In general, the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) determined in nonclinical safety studies performed in the most appropriate animal species gives the most important information. The proposed clinical starting dose will also depend on various factors, including PD, particular aspects of the molecule, and the design of the clinical trials. See available regional guidance für specific approaches that can be used.

...“

8

Die revidierte ICH M3(M)-Leitlinie
Bezug zur Startdosis bei der Erstanwendung
AGAH Workshop 21 Oktober 2010, Bonn

Textanalyse

Das ist ein anderes Thema.
Diese Studien können eine klassische Erstanwendungstudie nicht ersetzen.

“...
Exploratory clinical trials (see Section 7) in humans can be initiated with less, or different, nonclinical support that is generally warranted for clinical development trials (see Section 5.1); therefore, the estimation of the clinical starting (and maximal dose) can differ. The recommended criteria for starting doses for various exploratory clinical trial designs are described in Table 3.“

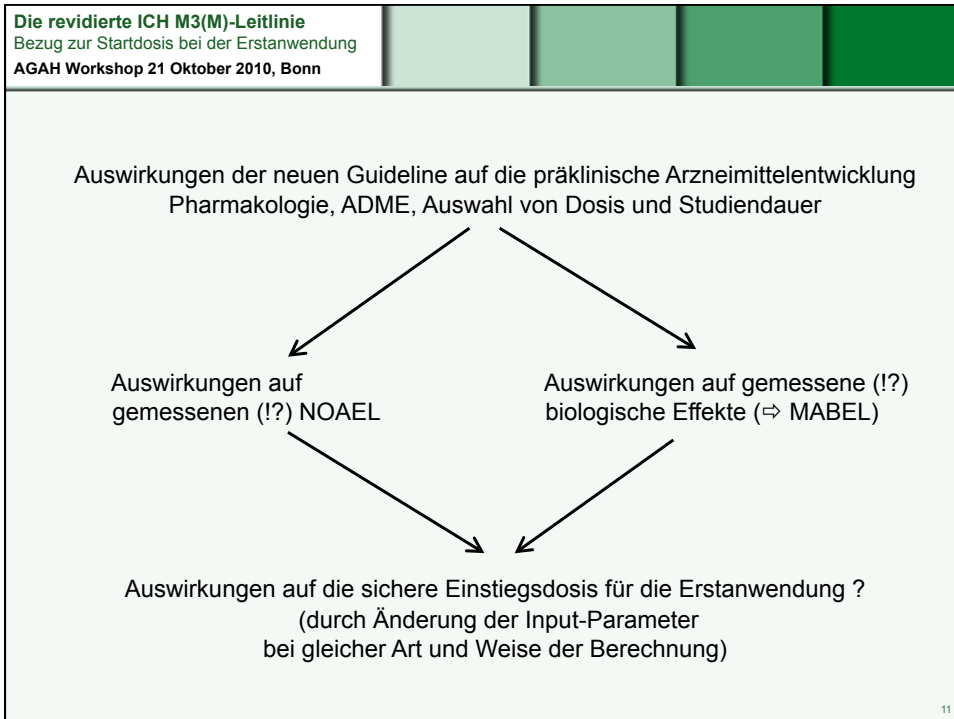
9

Die revidierte ICH M3(M)-Leitlinie
Bezug zur Startdosis bei der Erstanwendung
AGAH Workshop 21 Oktober 2010, Bonn

Was sich also durch die neue M3-Guideline an der Berechnung (!) der Startdosis für die klassische Erstanwendung wirklich geändert hat:

©

10



Die revidierte ICH M3(M)-Leitlinie
 Bezug zur Startdosis bei der Erstanwendung
 AGAH Workshop 21 Oktober 2010, Bonn

Empfehlungen, die in der M3-Richtlinie zur Dauer der "repeated-dose toxicity"-Studien gegeben werden:

Maximale Dauer der klinischen Studie	Empfohlene minimale Dauer der "repeated-dose toxicity"- Studie, um die klinische Studie zu unterstützen	
	In Nagern	In Nichtnagern
Bis zu 2 Wochen	2 Wochen ^{*)}	2 Wochen ^{*)}
2 -6 Monate	Dauer der klinischen Studie	Dauer der klinischen Studie
> 6 Monate	6 Monate ^{#)}	9 Monate ^{#)}

^{*)} In den USA werden unter Umständen sog. "extended single-dose toxicity studies" für die Unterstützung einer SD Erstanwendung am Menschen akzeptiert.
^{#)} Die Leitlinie benennt einige Ausnahmen

12

Estimating the maximum safe starting dose FDA Guidance for Industry

- Determine NOAELs [mg/kg] in toxicity studies in appropriate species,
 - Convert each animal NOAEL to Human Equivalent Dose (HED) based on body surface area,
 - Select lowest HED, or HED from most appropriate species,
 - Choose safety factor (normally "10"),
 - Divide HED by that factor,
- ⇒ **Maximum Recommended Starting Dose (MRSD)**
- Consider lowering the MRSD based on Pharmacologically Active Dose (PAD) (converted to HED, if it is from an *in vivo* study)

13

Umrechnung von Dosen [in mg/kg] beim Versuchstier in "Human Equivalent Doses" (HED) FDA Guidance for Industry

Spezies	Umrechnungsfaktor
Maus	12,3
Hamster	7,4
Ratte	6,2
Affe (Cynomolgus)	3,1
Hund	1,8

14

When should an increased safety factor (> 10) be applied?

- Steep dose-response curve
- Severe toxicities
- Nonmonitorable toxicity
- Unexplained mortality in animal studies
- Toxicities without advance warning
- Irreversible toxicity
- Variable bioavailability
- Non-linear pharmacokinetics
- Inadequate dose-response data
- Novel targets
- Animal models with limited relevance
- *Anything else?*

15

The Minimal Anticipated Biological Effective Dose (MABEL)

- The MABEL is the anticipated dose level leading to a minimal biologic effect in humans.
- For “high-risk compounds”, the MABEL approach is recommended.
- The following information should be considered (acc. to EMEA Guideline):
 - target binding and receptor occupancy studies *in vitro* in target cells from human and the relevant animal species,
 - concentration-response curves *in vitro* in target cells from human and the relevant animal species, and dose/exposure-response *in vivo* in the relevant animal species,
 - PK/PD modelling, wherever possible.
- A safety factor may be applied for the calculation of the first dose in human from MABEL.
- The safety factor should take into account criteria of risk.
- When the methods of calculation (NOAEL, MABEL) give different estimations of the first dose in man, the lowest value should be used.

16

Die revidierte ICH M3(M)-Leitlinie
 Bezug zur Startdosis bei der Erstanwendung
 AGAH Workshop 21 Oktober 2010, Bonn

No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)

Die Grundlage für die Berechnung der sicheren Einstiegsdosis sind **toxikologische Effekte**.

Minimal Anticipated Biological Effective Dose (MABEL)

Die Grundlage für die Berechnung der sicheren Einstiegsdosis sind **pharmakologische Effekte** oder Daten von **Rezeptorbindungsstudien**.

17

Die revidierte ICH M3(M)-Leitlinie
 Bezug zur Startdosis bei der Erstanwendung
 AGAH Workshop 21 Oktober 2010, Bonn

“Pharmacology Studies“
 Pharmakodynamische Studien (*in-vivo* und/oder *in-vitro*)
 Rezeptorbindungsstudien

“Toxicokinetic and Pharmacokinetic Studies“
in-vitro Daten zum Metabolismus und Daten zur PEB,
 PK / ADME beim Versuchstier, insbesondere Daten
 zur system. Exposition in denjenigen Spezies, die für
 die “repeated-dose toxicity“ Studien verwendet werden

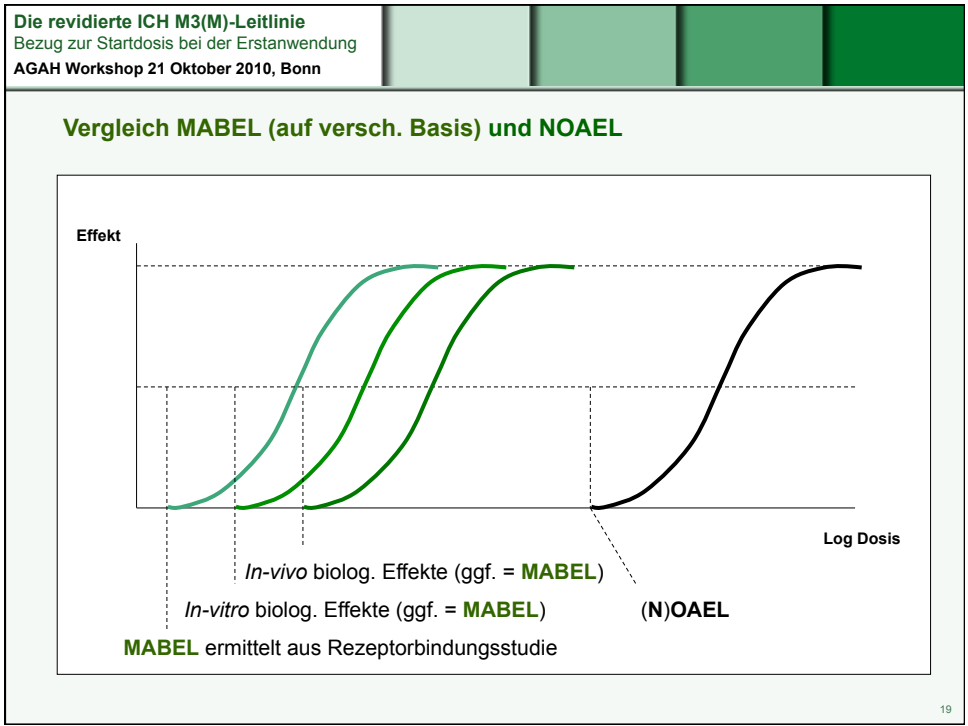
“Acute Toxicity Studies“
 NB: “... *dose-ranging studies that define an MTD in the general
 toxicity test species can be limited to the clinical route*“

“Repeated-dose Toxicity Studies“
 in zwei Spezies (Nager / Nichtnager)

⇒ MABEL

⇒ NOAEL

18



Die revidierte ICH M3(M)-Leitlinie
 Bezug zur Startdosis bei der Erstanwendung
 AGAH Workshop 21 Oktober 2010, Bonn

London, 19 July 2007
 Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/28367/07

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP)	
GUIDELINE ON STRATEGIES TO IDENTIFY AND MITIGATE RISKS FOR FIRST-IN-HUMAN CLINICAL TRIALS WITH INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS	
DRAFT AGREED BY CHMP EXPERT GROUP	6 March 2007
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	22 March 2007
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	23 May 2007
AGREED BY CHMP EXPERT GROUP	4 July 2007
ADOPTION BY CHMP	19 July 2007
DATE FOR COMING INTO EFFECT	1 September 2007

KEYWORDS	First-in-human, Phase I clinical trials, identification of risk, non-clinical requirements, animal models, MABEL , risk mitigation strategies
----------	--

20

Bewertung des Risikos als Grundlage für die Berechnung der sicheren Einstiegsdosis bei der Erstanwendung

“For some novel medicinal products, the non-clinical safety programme might not be sufficiently predictive of serious adverse reactions in man, and the non-clinical testing and the design of the first-in-human study requires special consideration.

...

Concerns may be derived from particular knowledge or lack thereof regarding

- (1) the mode of action,
- (2) the nature of the target, and/or
- (3) the relevance of animal models“

21

Kriterien für die Bewertung des Risikos

(1) Der Wirkungsmechanismus

- Neuartigkeit und Umfang des Wissens über den angenommenen Wirkungsmechanismus, einschließlich der ...
 - Art und Intensität (Ausmaß, Verstärkung, Dauer, Reversibilität) des Effekts auf das „Target“,
 - Auswirkungen auf „Non-targets“ und nachgeschaltete Mechanismen,
 - Art der gemessenen Dosis-Wirkungsbeziehung in experimentellen Systemen: linear *oder* nicht-linear (z.B., Plateau, überproportionaler Anstieg, U-Kurve).
- Bei den folgenden Wirkungsmechanismen ist besondere Vorsicht geboten:
 - wenn das Target mit multiplen “signalling pathways” verbunden ist, was zu pleiotropen Effekten führen kann,
 - wenn es eine biologische Kaskade gibt oder Zytokinfreisetzung, die zu einer Verstärkung des Effekts führen kann (z.B., im Immunsystem).

22

Die revidierte ICH M3(M)-Leitlinie
Bezug zur Startdosis bei der Erstanwendung
AGAH Workshop 21 Oktober 2010, Bonn

Kriterien für die Bewertung des Risikos

(2) Die Art des „Targets“

- Berücksichtigung des Wissens über das Target, insbesondere hinsichtlich
 - Struktur,
 - Gewebsverteilung (z.B. Rezeptoren auf Zellen des Immunsystems?),
 - Spezifität für bestimmte Erkrankungen,
 - Regulation der Expression,
 - Biologische Funktion (dabei auch Berücksichtigung nachgeschalteter Mechanismen),
 - mögliche Polymorphismen des Targets und deren Auswirkungen auf biologische Effekte.

23

Die revidierte ICH M3(M)-Leitlinie
Bezug zur Startdosis bei der Erstanwendung
AGAH Workshop 21 Oktober 2010, Bonn

Kriterien für die Bewertung des Risikos

(3) Relevanz der Tierspezies und Modelle

- Vergleichbarkeit hinsichtlich ...
 - Struktureller Homologie des Targets,
 - Verteilung des Targets,
 - Signalübertragungsmechanismen,
 - Art der pharmakologischen Effekte,
 - Metabolische and pharmakokinetische Aspekte.

Wenn Tiermodelle von fragwürdiger Relevanz sind, so trägt dies maßgeblich zur Erhöhung des Risikos bei.

24

Fazit

- Durch die revidierte ICH M3-Leitlinie ändert sich die Art der Berechnung der sicheren Einstiegsdosis für Erstanwendungsstudien nicht.
- Die Berechnung nach der NOAEL-Methode wird generell weiterhin empfohlen. Die MABEL-Methode soll angewandt werden, wenn die Voraussetzungen gegeben sind.
- In diesem Zusammenhang wird auf andere Guidelines verwiesen.
- Unterschiede in der berechneten Startdosis werden sich zukünftig vielleicht dadurch ergeben, dass andere oder zusätzliche non-klinische Studien durchgeführt werden.
- Die sogenannten Exploratorischen Klinischen Studien sind getrennt von dieser Thematik zu betrachten.

25

Was bedeutet das für die Berechnung der Startdosis in der Praxis?

- Berechnung über NOAEL bildet normalerweise die Basis
- Berechnung über MABEL findet Anwendung bei erhöhtem Risiko
- Die Kriterien für ein erhöhtes Risiko müssen also frühzeitig anhand der genannten Kriterien bewertet werden
- Unter Umständen muss das non-klinische Programm erweitert werden, z.B. um Rezeptorbindungsstudien (*Das muss frühzeitig entschieden werden*)
- Substanzen die in biologische Kaskaden eingreifen, oder pleiotrope Effekte auslösen können, sind grundsätzlich Hochrisikosubstanzen.
- Wenn bereits bekannt ist, dass bei der Einstiegsdosis, die sich aus der Berechnung über NOAEL ergibt, voraussichtlich biologische Effekte zu erwarten sind, so sollte die Dosis reduziert werden, auch wenn keine Kriterien für ein erhöhtes Risiko bestehen (*meine persönliche Meinung*)

26