

Οι Βιοδείκτες στη διαδικασία έρευνας & ανάπτυξης φαρμάκων

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ 2022-2023

**Γρηγόρης Β. Σιβολαπένκο
Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πατρών
Δ/ντης Εργαστηρίου Φαρμακοκινητικής**

Οι Βιοδείκτες στη Φαρμακευτική Έρευνα

- ❧ Οι βιοδείκτες είναι μετρήσιμα χαρακτηριστικά τα οποία αντανακλούν και εκφράζουν φυσιολογικές, φαρμακολογικές και παθολογικές διαδικασίες
- ❧ Οι βιοδείκτες είναι χρήσιμοι:
 - Στο να καθορίζουν νέα υποκατάστατα κλινικά τελικά σημεία (*surrogate clinical endpoints*): σήμερα απαιτείται περισσότερη κλινική έρευνα ώστε να επιβεβαιωθούν βιοδείκτες ως υποκατάστατα τελικά σημεία
 - Στο να επιλέγουν υποπληθυσμούς ασθενών με διαφορετικό προφίλ κινδύνου/όφελους: σήμερα υπάρχει σημαντικός όγκος πληροφοριών σχετικά με τη προβλεπτική αξία των βιοδεικτών όσον αφορά στην ανταπόκριση στο φάρμακο ή στη πρόοδο της νόσου

Οι Βιοδείκτες στη Φαρμακευτική Έρευνα

- ❧ Οι βιοδείκτες (biomarkers) είναι το κλειδί για τη μετακίνηση από την αντίληψη του «ένα φάρμακο για όλες τις περιπτώσεις» προς τη προσέγγιση του «το σωστό φάρμακο, στη σωστή δόση, στο σωστό πληθυσμό ασθενών» (εξατομικευμένη θεραπεία)
- ❧ Οι βιοδείκτες ως τελικά σημεία ή συμπληρωματικές μεταβλητές, αναμένεται να επιταχύνουν τον ρυθμό επιτυχίας στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων
- ❧ Οι βιοδείκτες παίζουν σημαντικό ρόλο όσον αφορά:
 - Στους ερευνητές και στη βιομηχανία στα πλαίσια της έρευνας και ανάπτυξης φαρμάκων, και
 - Στις υπεύθυνες αρχές αξιολόγησης στα πλαίσια της διαδικασίας έγκρισης κυκλοφορίας

Οι Βιοδείκτες στη Φαρμακευτική Έρευνα

- Συνήθως, βιοδείκτες ασφάλειας ή αποτελεσματικότητας αναπτύσσονται πρώτα σε πειραματόζωα και κατόπιν «μεταφράζονται» στον άνθρωπο
- Οι βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται στα αρχικά στάδια της κλινικής έρευνας υποστηρίζουν το σχεδιασμό καθοριστικών για έγκριση κλινικών μελετών, και έτσι συμμετέχουν στη βελτιστοποίηση της ανάπτυξης στοχευμένων θεραπειών
- Αλλαγές σε βιοδείκτες μετά από θεραπεία πιθανόν καθρεφτίζουν φαρμακοδυναμική/κλινική ανταπόκριση σε φάρμακο (υποκατάστατο σημείο)

Οι Βιοδείκτες στη Φαρμακευτική Έρευνα

Κύριες θεραπευτικές κατηγορίες που χρησιμοποιούνται:

- Καρκίνος
 - Απεικόνιση (FDG-PET)
 - Ιστολογία (Ki67, EGFR)
 - Αίμα (PSA)
- Καρδιαγγειακό
 - CIMT (καροτ. υπέρ.)
 - QCA (ποσοτ. στεφανιογρ.)
 - IVUS (ενδοαγγ. υπερ.)
 - ΑΠ, χοληστερόλη, πολυμορφισμός MEA
- Μεταβολικά Νοσήματα (Οστεοπόρωση)
 - FEA-QCT/MRI
 - DXA BMD (οστ. πυκν.)

Κύρια προβλήματα που εξετάζονται:

- Γενομικοί βιοδείκτες
- Μετατροπή βιοδεικτών σε υποκατάστατα κλινικά τελικά σημεία
- Επικύρωση βιοδεικτών
- Έγκριση κυκλοφορίας φαρμάκων υπό όρους με βιοδείκτες ως υποκατάστατα τελικά σημεία
- Εναρμόνιση ορισμών και οδηγιών/κατευθυντήριων γραμμών

Γενομικοί Βιοδείκτες Φαρμακογενομική - Φαρμακογενετική

- Ο ορισμός του γενομικού βιοδείκτη (genomic biomarker) αποτελεί κλειδί στη κατανόηση της φαρμακογενομικής (pharmacogenomics, PGx) και της φαρμακογενετικής (pharmacogenetics, PGt) [EMEA/CHMP/ICH/437986/2006, Nov.2007].
 - **Γενομικός Βιοδείκτης:** ένα μετρήσιμο DNA ή/και RNA χαρακτηριστικό, το οποίο χρησιμοποιείται ως δείκτης φυσιολογικών βιολογικών πορειών, παθολογικών καταστάσεων ή/και ανταποκρίσεων σε θεραπευτικές ή άλλες παρεμβάσεις
 - **Φαρμακογενομική:** Η μελέτη της ποικιλότητας χαρακτηριστικών του DNA και του RNA σε σχέση με ανταπόκριση σε φάρμακο
 - **Φαρμακογενετική:** Η μελέτη της ποικιλότητας στην αλληλουχία του DNA σε σχέση με ανταπόκριση σε φάρμακο

Γενομικοί Βιοδείκτες

[ΕΜΕΑ/CHMP/ICH/437986/2006, Nov.2007]

- Ένας γενομικός βιοδείκτης μπορεί να είναι το μέτρο:
 - της έκφρασης γονιδίου (gene expression)
 - της λειτουργίας γονιδίου (gene function)
 - της ρύθμισης γονιδίου (gene regulation)
- Ο ορισμός του βιοδείκτη δεν περιορίζεται σε ανθρώπινα δείγματα, αλλά συμπεριλαμβάνει δείγματα από ιούς, λοιμογόνους παράγοντες, και ζώα
- Ο ορισμός του βιοδείκτη δεν περιλαμβάνει τη μέτρηση και τον χαρακτηρισμό πρωτεϊνών και χαμηλού MB μεταβολιτών

Γενομικοί Βιοδείκτες

[ΕΜΕΑ/CHMP/ICH/437986/2006, Nov.2007]

- Ένας γενομικός βιοδείκτης μπορεί να αποτελείται από ένα ή περισσότερα DNA ή/και RNA χαρακτηριστικά
- DNA χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν:
 - πολυμορφισμοί απλού νουκλεοτιδίου (single nucleotide polymorphisms)
 - απλότυποι (haplotypes)
 - μεταβλητότητα επαναλήψεων βραχέων αλληλουχιών (variability of short sequence repeats)
 - τροποποιήσεις του DNA (DNA modifications) π.χ. μεθυλίωση
 - διαγραφές ή εισαγωγές απλού(ων) νουκλεοτιδίου(ων) (deletions or insertions of (a) single nucleotide(s))
 - παραλλαγές αριθμού αντιγράφων (copy number variations)
 - Κυτταρογενετικές αναδιατάξεις: μετατοπίσεις, αντιγραφές, διαγραφές, αναστροφές (cytogenetic rearrangements: translocations, duplications, deletions, inversions)
- RNA χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν:
 - αλληλουχίες του RNA (RNA sequences)
 - επίπεδα έκφρασης του RNA (RNA expression levels)
 - επεξεργασία του RNA: συρραφή, διόρθωση (RNA processing: splicing and editing)
 - επίπεδα μικροRNA (microRNA levels)

Γενομικοί Βιοδείκτες Φαρμακογενομική - Φαρμακογενετική

[ΕΜΕΑ/CHMP/ICH/437986/2006, Nov.2007]

- ☛ **Φαρμακογενομική (PGx):** Η μελέτη της ποικιλότητας χαρακτηριστικών του DNA και του RNA σε σχέση με ανταπόκριση σε φάρμακο
- ☛ **Φαρμακογενετική (PGt):** Η μελέτη της ποικιλότητας στην αλληλουχία του DNA σε σχέση με ανταπόκριση σε φάρμακο
 - Η PGx και η PGt εφαρμόζονται στην ανακάλυψη και ανάπτυξη φαρμάκων καθώς και στη συνήθη κλινική πρακτική
 - Στον όρο «φάρμακο» συμπεριλαμβάνονται τόσο το «υπό έρευνα φάρμακο» (IMP) όσο και το «φάρμακο» (MP)
 - Η ανταπόκριση στο φάρμακο περιλαμβάνει τις φαρμακοκινητικές διαδικασίες της απορρόφησης (absorption) και της διάθεσης (disposition) καθώς και της δράσης (φαρμακοδυναμική)
 - Οι ορισμοί των PGx και PGt δεν περιλαμβάνουν προτεομική (proteomics) και μεταβολομική (metabolomics)

Γενομικοί Βιοδείκτες Φαρμακογενομική - Φαρμακογενετική

[ΕΜΕΑ/CHMP/ICH/437986/2006, Nov.2007]

- Η έρευνα στη φαρμακογενομική και στη φαρμακογενετική στηρίζεται στη χρήση βιολογικών δειγμάτων
- Διεθνώς αποδεκτοί ορισμοί για τη *κωδικοποίηση* (coding) των βιολογικών δειγμάτων, καθώς και των δεδομένων που παρέχουν, διευκολύνουν τη χρήση τους στην έρευνα νέων φαρμακευτικών παρεμβάσεων

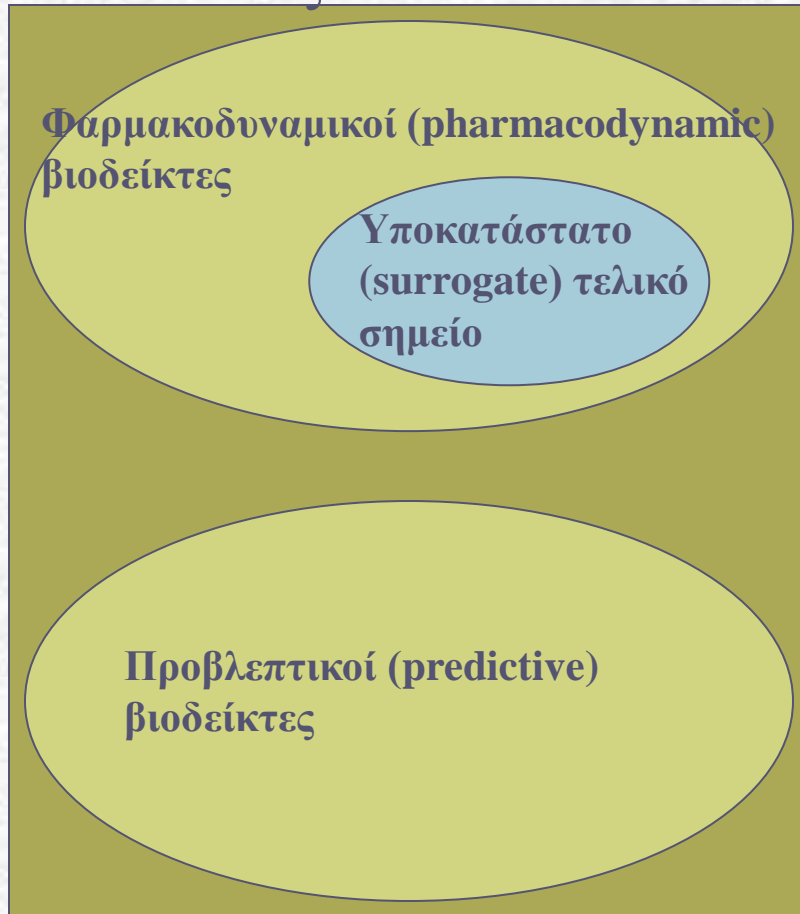
<u>Κωδικοποίηση Δειγμάτων:</u>	<u>Αναγνωρίσιμα Κωδικοποιημένα (s/d)</u>		<u>Ανωνυμοποιημένα</u>	
<u>Σύνδεση προσωπικών στοιχείων και γενομικών δεδομένων</u>	Ναι	Ναι	Όχι	Όχι
<u>Ανιχνευσιμότητα</u>	Ναι	Ναι	Όχι	Όχι
<u>Δυνατότητα παρακολούθησης, προσθαφαίρεσης δεδομένων</u>	Ναι	Ναι	Όχι	Όχι
<u>Προστασία της εμπιστευτικότητας και των προσωπικών δεδομένων</u>	ως συνήθως	όπως στις κλινικές μελέτες	τα αποτελέσματα δεν συνδέονται πια με το άτομο	τα αποτελέσματα ποτέ δεν ήταν συνδεδεμένα με το άτομο

Οι Βιοδείκτες ως Υποκατάστατα Τελικά Σημεία

- *Υποκατάστατο τελικό σημείο (surrogate end-point)**: Είναι ένας (φαρμακοδυναμικός) βιοδείκτης ο οποίος μπορεί να αντικαταστήσει ένα κλινικό τελικό σημείο (clinical end-point)
 - Κλινικό τελικό σημείο: είναι εκείνο το χαρακτηριστικό ή εκείνη η μεταβλητή που αντανακλά πως ο ασθενής αισθάνεται, λειτουργεί ή πόσο διάστημα θα επιβιώσει
- Ένα υποκατάστατο τελικό σημείο επιλέγεται μέσα από ενδείξεις που παρέχουν παρατηρήσεις επιδημιολογικών μελετών, θεραπευτικών παρεμβάσεων, παθοφυσιολογίας και άλλων επιστημονικών προσεγγίσεων
- Ένα υποκατάστατο τελικό σημείο θα πρέπει να προβλέπει το πιθανό κλινικό όφελος ή τη πιθανή κλινική βλάβη, ή την απουσία αυτών

Οι Βιοδείκτες ως Υποκατάστατα Τελικά Σημεία

Βιοδείκτες

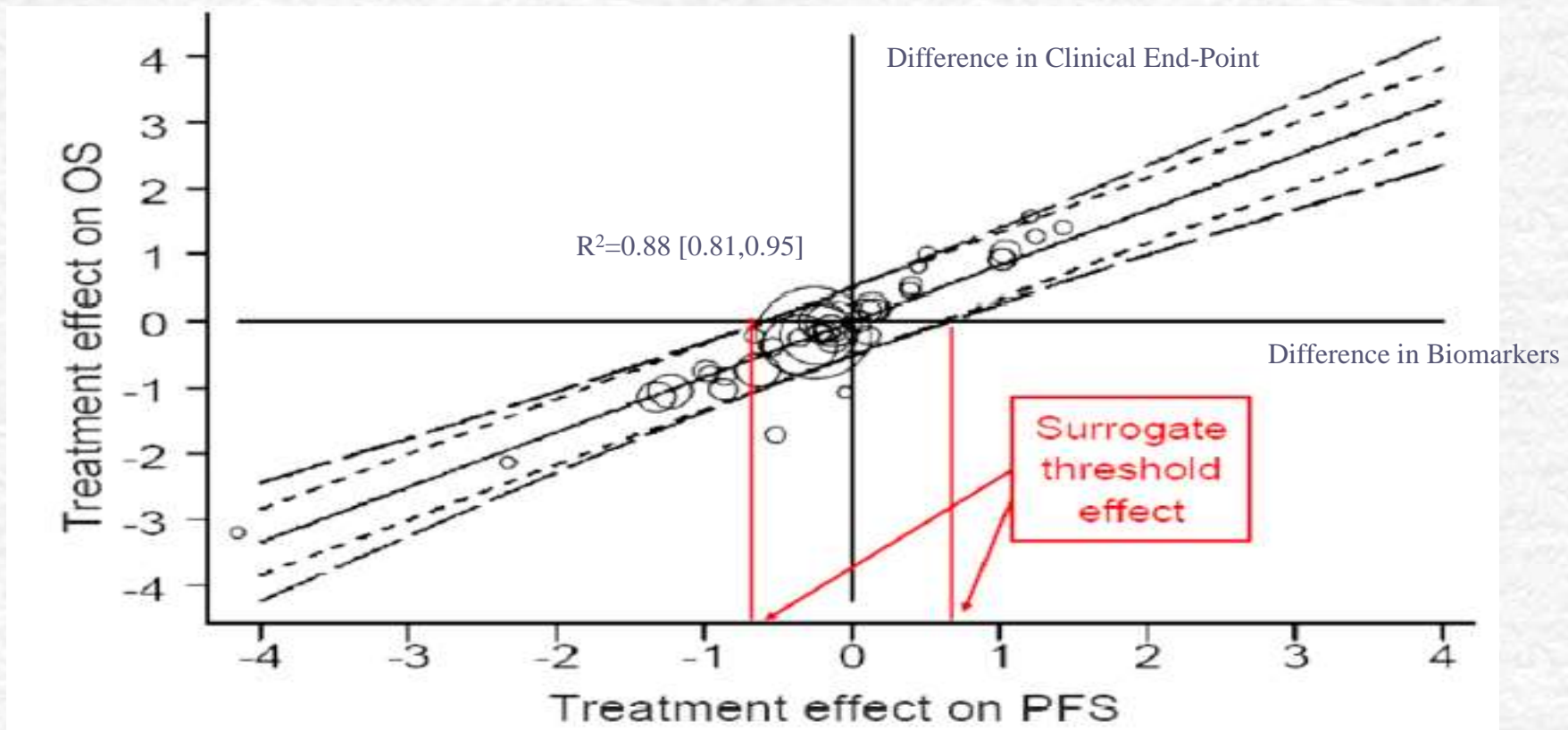


Βιοδείκτες ως Υποκατάστατα Τελικά Σημεία:

- Πιθανόν να μη προβλέπουν το αληθινό κλινικό αποτέλεσμα
- Η συσχέτισή τους με το κλινικό αποτέλεσμα πιθανόν να διαφέρει ανάμεσα στις θεραπευτικές κατηγορίες
- Η μέτρηση του κλινικού αποτελέσματος μπορεί να μην είναι ποσοτική
- Είναι δύσκολος ο καθορισμός τους όσον αφορά στην ασφάλεια
- Η απόδειξη της αξίας και χρησιμότητάς τους γίνεται μόνο κατόπιν ανάλυσης μεγάλων κλινικών μελετών

Οι Βιοδείκτες ως Υποκατάστατα Τελικά Σημεία: κατώφλι επίδρασης (surrogate threshold effect)*

Σχετικός κίνδυνος (Hazard Ratio) 0.55 στο χρονικό διάστημα επιβίωσης χωρίς επιδείνωση της νόσου (PFS) παρέχει υψηλή βεβαιότητα ενδεχόμενης αποτελεσματικότητας στη συνολική επιβίωση (OS)



Επικύρωση Βιοδεικτών

- *Επικύρωση*: ένα προοδευτικά αυξανόμενο επίπεδο αξιοπιστίας στην εξισορρόπηση οφέλους και κινδύνου
- Ο βαθμός αξιοπιστίας που απαιτείται διαφέρει σε σχέση με:
 - Το προϊόν
 - Τη θεραπευτική κατηγορία
 - Την (αντικειμενική) εξισορρόπηση οφέλους/κινδύνου
 - Ποσοτική αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου
 - Φαρμακοοικονομική εξέταση κόστους/αποτελεσματικότητας (π.χ. Quality Adjusted Life Years, QALYs)
- Η επικύρωση παραμένει μία διαρκής διαδικασία με την οποία η κατανόηση των βιοδεικτών βελτιώνεται συνεχώς μέσα από πειραματικά αποτελέσματα

Επικύρωση Βιοδεικτών

- «Επικύρωση» βιοδεικτών συχνά είναι συνώνυμη με «απόδοση» βιοδεικτών
- Σήμερα δεν είναι ξεκάθαρο το πότε ένας βιοδείκτης είναι επικυρωμένος
- Ποιο σημείο του κλινικού αποτελέσματος πρέπει να εξηγείται από έναν βιοδείκτη, έτσι ώστε ο βιοδείκτης να είναι επικυρωμένος;
- Ποιες θα πρέπει να είναι οι τιμές του Συντελεστή Πολλαπλής Απήχησης R^2 ;
- Εφόσον ο βιοδείκτης μάλλον προβλέπει κλινικό όφελος παρά το αποδεικνύει, ποιος θα πρέπει να είναι ο αποδεκτός βαθμός αξιοπιστίας (degree of certainty: 95,0-97,5;);

Επικύρωση Βιοδεικτών

- Σήμερα, υπάρχει αβεβαιότητα όσον αφορά στην απόδοση και χρησιμότητα των βιοδεικτών
 - Συνοδεύεται η επίδραση της θεραπείας πάνω στους βιοδείκτες με την επίδραση της θεραπείας πάνω στο κλινικό τελικό σημείο (κλινική αποτελεσματικότητα);
 - Θα μπορούσε η επίδραση μιας θεραπείας πάνω σε κάποιον βιοδείκτη να έχει προβλεπτική αξία και για άλλα φάρμακα της ίδιας ή διαφορετικής θεραπευτικής κατηγορίας;
- Παρέχει η επικύρωση (validation) των βιοδεικτών τη λύση;

«Υπό Όρους» Έγκριση Κυκλοφορίας

[ΕΜΕΑ/127318/2007, March 2007]

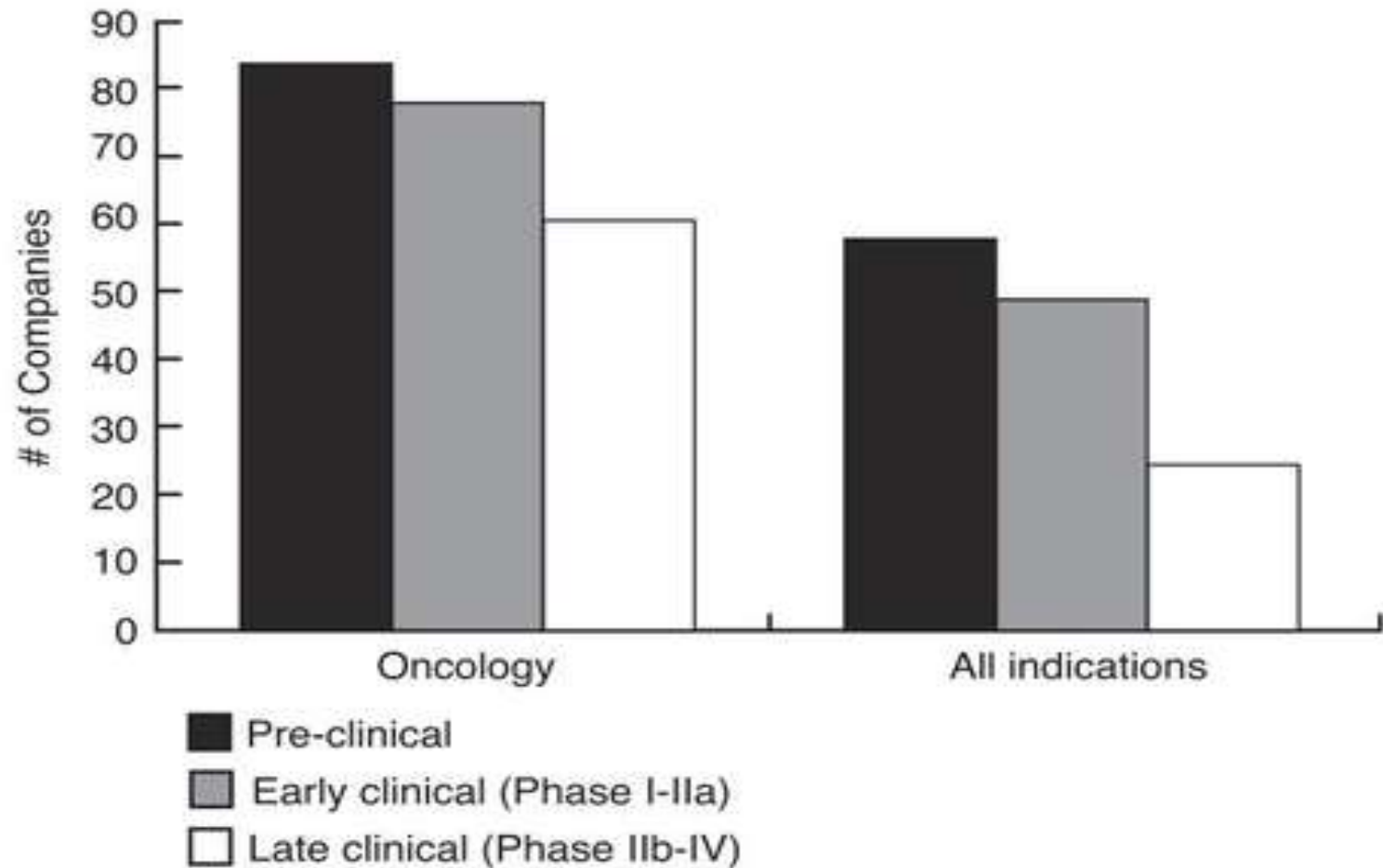
- «Υπό όρους» (*conditional*)/προσωρινή (*provisional*) έγκριση: μία διαδικασία εγκρίσεως κυκλοφορίας (*marketing authorisation*) φαρμάκου 2 σταδίων: αρχικά μία προσωρινή έγκριση όταν ο λόγος οφέλους/κινδύνου δεν έχει εντελώς καθορισθεί, η οποία ακολουθείται από τη πλήρη έγκριση
- Η διαδικασία αυτή προτείνεται για απειλητικές για τη ζωή νόσους, για «ορφανά» φάρμακα και για άλλες σοβαρές καταστάσεις
- Η διαδικασία «υπό όρων» έγκρισης μπορεί να εφαρμοσθεί μόνο όταν υπάρξουν σημαντικές εξελίξεις στους τομείς:
 - Διαχείρισης κινδύνου (*risk management*),
 - Φαρμακοεπαγρύπνησης (*pharmacovigilance*), και
 - Επικύρωσης βιοδεικτών, όπου η έγκριση θα εξαρτάται από τους βιοδείκτες και όπου ο καθορισμός της αποτελεσματικότητας θα επιτυγχάνεται με μικρότερο αριθμό ασθενών, κριτήριο επιλογής των οποίων θα είναι οι βιοδείκτες

Οι Βιοδείκτες στη Φαρμακευτική Έρευνα

- Σημαντική πρόοδος έχει παρατηρηθεί στη φαρμακευτική έρευνα και ανάπτυξη όταν χρησιμοποιούνται προβλεπτικοί βιοδείκτες για α) τη κατανόηση της πιθανής επίπτωσης που έχει ένα υπό έρευνα φάρμακο, και β) το σχεδιασμό κλινικών μελετών στοχευμένης και εξατομικευμένης θεραπείας
- Εν τούτοις, περισσότερη θεμελιώδης επιστημονική γνώση απαιτείται έτσι ώστε να προκριθούν βιοδείκτες ως υποκατάστατα τελικά σημεία
- Είναι σημαντικό οι επιστημονική κοινότητα και η φαρμακοβιομηχανία να μοιράζονται με τις εγκριτικές αρχές τις εξελίξεις πάνω στους βιοδείκτες, καθώς και οι οποιοιδήποτε νεωτερισμοί να «μεταφράζονται» έγκαιρα σε οδηγίες
- Ο συνεχής διάλογος μεταξύ επαγγελματιών υγείας, βιομηχανίας και αρχών είναι ο σημαντικότερος παράγοντας για τη ταχύτερη ανάπτυξη (ασφαλέστερων) φαρμάκων

Η χρήση βιοδεικτών στη Κλινική Έρευνα (2015)

- Δραστικά συστατικά υπο έρευνα, η ανάπτυξη των οποίων βασίζεται σε βιοδείκτες

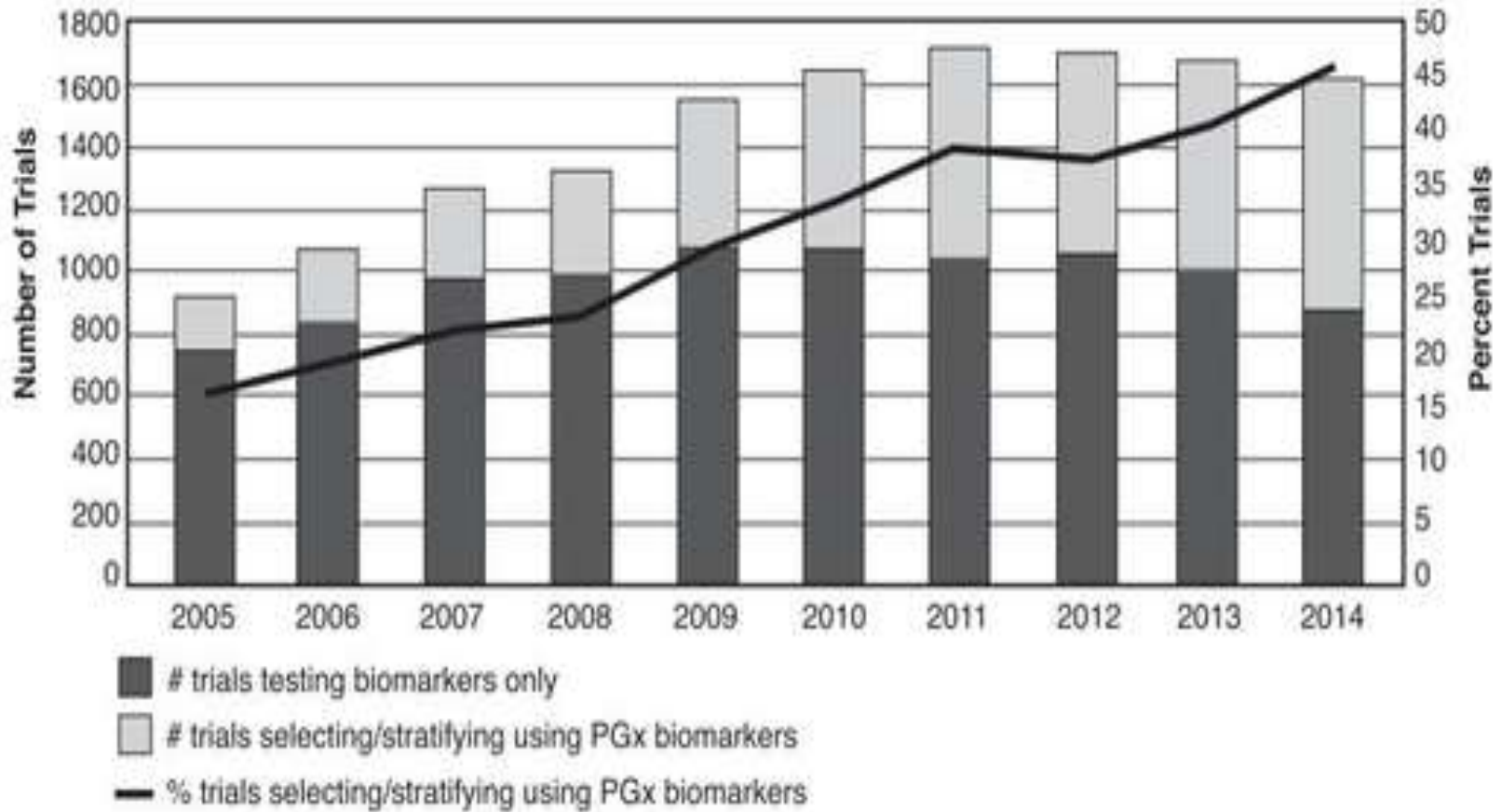


Η χρήση βιοδεικτών στη Κλινική Έρευνα στην Ογκολογία

- Στο σύνολο των κλινικών μελετών οι οποίες στο σχεδιασμό τους χρησιμοποιούν βιοδείκτες, το 73% είναι στην ογκολογία.
- Στις παραπάνω ογκολογικές μελέτες, το 49% εξ' αυτών χρησιμοποιεί φαρμακογενομικούς (PGx) βιοδείκτες για την επιλογή ή τη διαστρωμάτωση των ασθενών-εθελοντών.
- Στο σύνολο των κλινικών μελετών οι οποίες για την επιλογή ή τη διαστρωμάτωση των ασθενών-εθελοντών χρησιμοποιούν βιοδείκτες, το 94% είναι στην ογκολογία:
 - 33% σε καρκίνο του μαστού
 - 20% σε μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα
 - 13% σε καρκίνο του ορθού και παχέος εντέρου
 - 11% σε Non-Hodgkins λέμφωμα

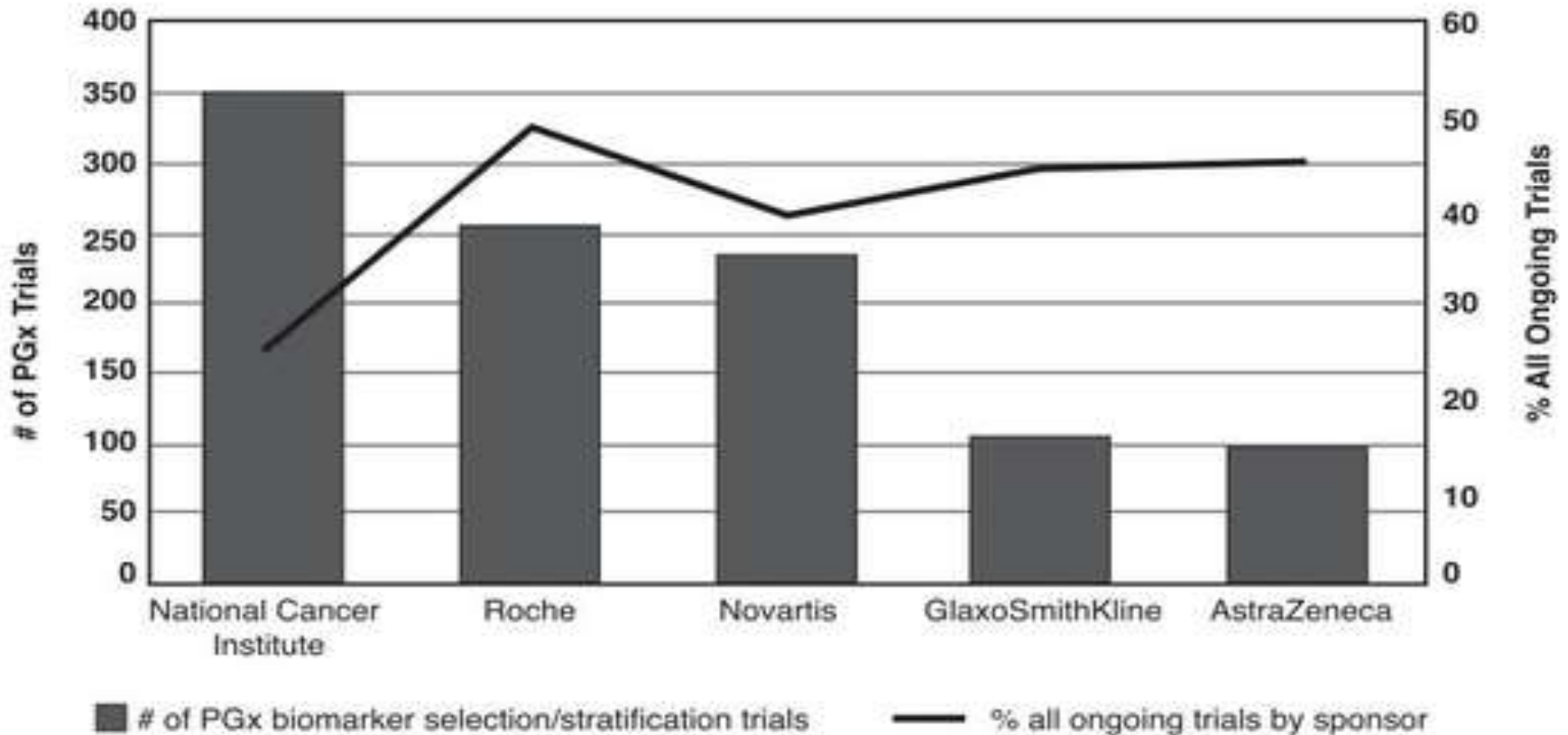
Η χρήση βιοδεικτών στη Κλινική Έρευνα στην Ογκολογία

- Ογκολογικές μελέτες στις οποίες χρησιμοποιούνται βιοδείκτες για την επιλογή ή τη διαστρωμάτωση των ασθενών-εθελοντών

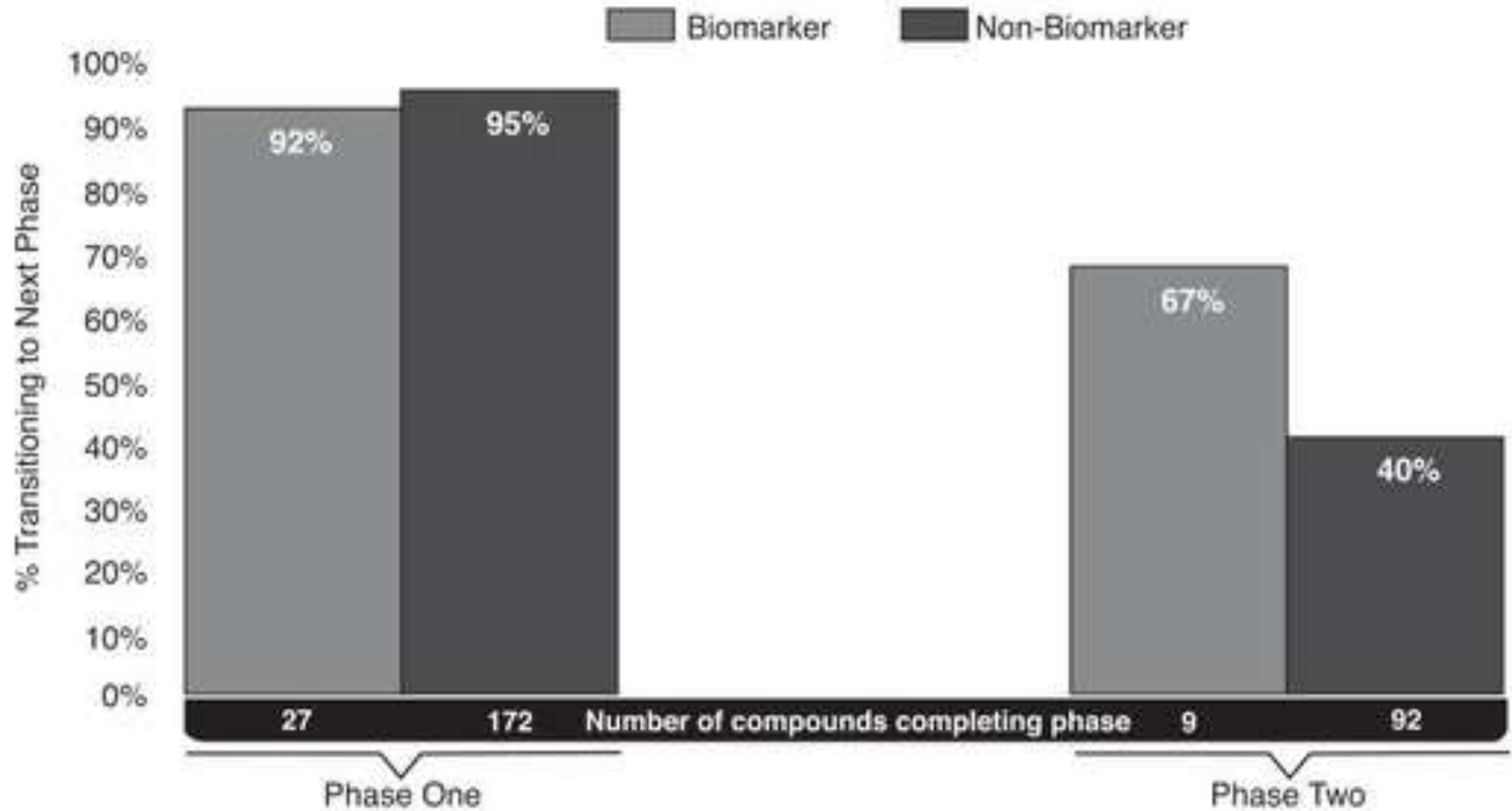


Η χρήση βιοδεικτών στη Κλινική Έρευνα στην Ογκολογία

- Top-5 φαρμακευτικών εταιρειών (χορηγών) οι οποίες χρησιμοποιούν βιοδείκτες για την επιλογή ή τη διαστρωμάτωση των ασθενών-εθελοντών



Πιθανότητα επιτυχούς έκβασης κλινικής έρευνας με ή χωρίς τη χρήση βιοδεικτών: κλινικές μελέτες σε μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα



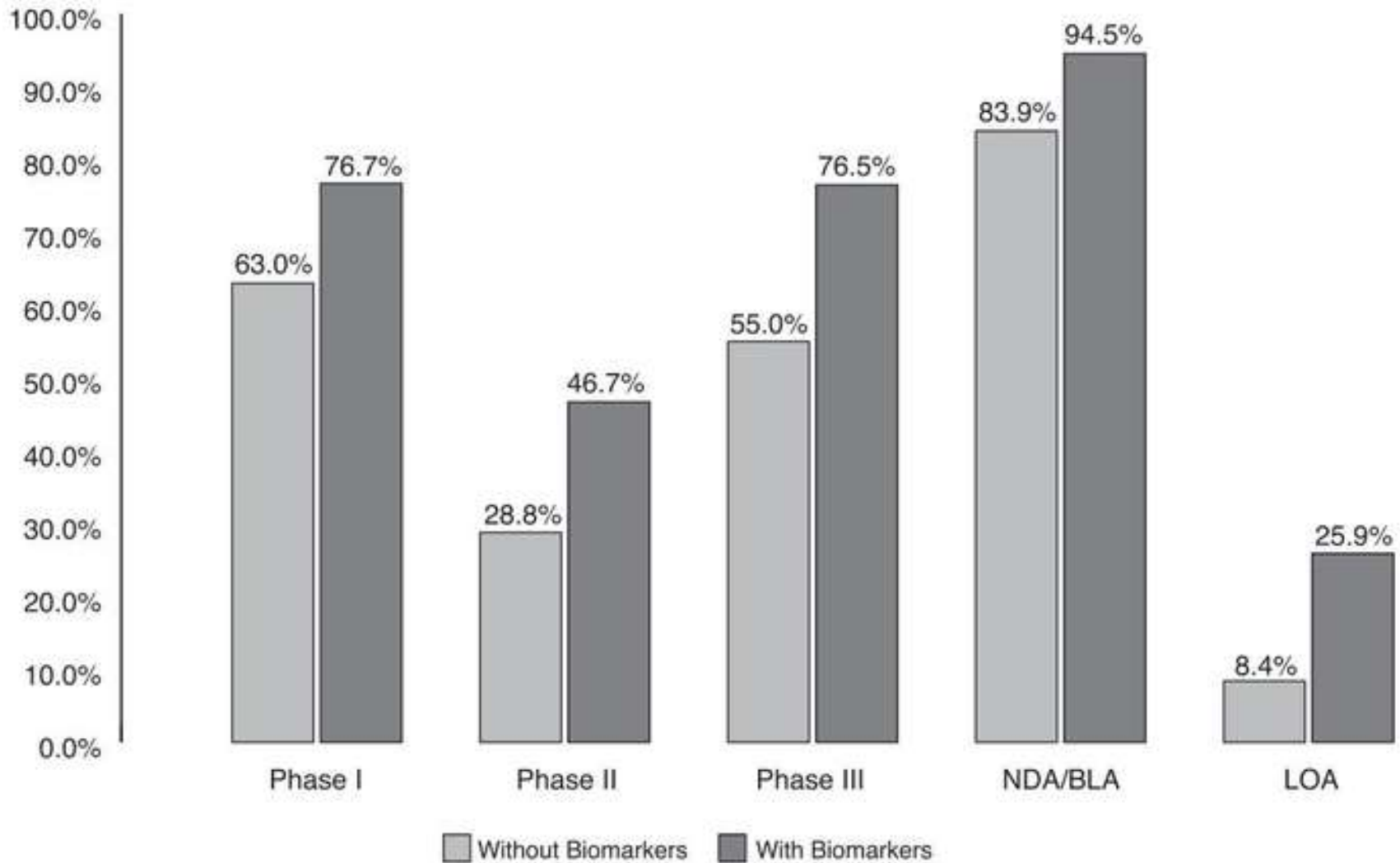
Πηγή: Journal of Thoracic Oncology, 2014, 9 (2), p163

Πηγή: Parexel Pharmaceutical R&D Statistical Sourcebook, 2018/2019

Πιθανότητα επιτυχούς έκβασης κλινικής έρευνας με ή χωρίς τη χρήση βιοδεικτών: 2016

Therapeutic group		Phase 1 to Phase 2			Phase 2 to Phase 3			Phase 3 to approval			Overall	
		Total phase transitions	POS _{1,2} , %	(SE, %)	Total phase transitions	POS _{2,3} , %	SE, %	Total phase transitions	POS _{3,App} , %	(SE, %)	POS, %	(SE, %)
Oncology	No biomarker	9349	28.0	(0.5)	4773	17.4	(0.5)	1159	33.6	(1.4)	1.6	(0.2)
	With biomarker	1136	43.5	(1.5)	742	38.8	(1.8)	77	63.6	(5.5)	10.7	(1.9)
	All	10 485	29.7	(0.4)	5515	20.3	(0.5)	1236	35.5	(1.4)	2.1	(0.2)
Metabolic/ endocrinology	No biomarker	1532	44.5	(1.3)	1438	33.9	(1.2)	1086	52.0	(1.5)	7.9	(0.8)
	With biomarker	7	57.1	(18.7)	2	50.0	(35.4)	15	20.0	(10.3)	5.7	(13.9)
	All	1539	44.6	(1.3)	1440	34.0	(1.2)	1101	51.6	(1.5)	7.8	(0.8)
Cardiovascular	No biomarker	1241	39.6	(1.4)	1027	37.9	(1.5)	962	62.2	(1.6)	9.3	(1.0)
	With biomarker	7	85.7	(13.2)	5	100.0	(0.0)	2	100.0	(0.0)	85.7	(13.2)
	All	1248	39.9	(1.4)	1032	38.2	(1.5)	964	62.2	(1.6)	9.5	(1.0)
CNS	No biomarker	2181	40.4	(1.1)	2050	30.2	(1.0)	1141	51.1	(1.5)	6.2	(0.6)
	With biomarker	42	54.8	(7.7)	42	28.6	(7.0)	15	53.3	(12.9)	8.3	(6.4)
	All	2223	40.7	(1.0)	2092	30.2	(1.0)	1156	51.1	(1.5)	6.3	(0.6)
Autoimmune/ inflammation	No biomarker	2506	38.9	(1.0)	2106	25.4	(0.9)	964	63.7	(1.5)	6.3	(0.6)
	With biomarker	9	55.6	(16.6)	14	35.7	(12.8)	5	60.0	(21.9)	11.9	(16.8)
	All	2515	39.0	(1.0)	2120	25.5	(0.9)	969	63.7	(1.5)	6.3	(0.6)
Genitourinary	No biomarker	359	34.3	(2.5)	287	28.9	(2.7)	212	66.5	(3.2)	6.6	(1.5)
	With biomarker	5	80.0	(17.9)	0	N.A.	N.A.	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	All	364	34.9	(2.5)	287	28.9	(2.7)	212	66.5	(3.2)	6.7	(1.5)
Infectious disease	No biomarker	1961	39.7	(1.1)	1453	34.7	(1.2)	1069	75.1	(1.3)	10.4	(0.9)
	With biomarker	6	66.7	(19.2)	27	44.4	(9.6)	9	100.0	(0.0)	29.6	(16.8)
	All	1967	39.8	(1.1)	1480	34.9	(1.2)	1078	75.3	(1.3)	10.5	(0.9)
Ophthalmology	No biomarker	180	52.2	(3.7)	274	34.7	(2.9)	207	74.9	(3.0)	13.6	(2.8)
	With biomarker	1	0.0	(0.0)	3	33.3	(27.2)	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	All	181	51.9	(3.7)	277	34.7	(2.9)	207	74.9	(3.0)	13.5	(2.8)
Vaccines (infectious disease)	No biomarker	733	40.8	(1.8)	761	32.9	(1.7)	609	85.4	(1.4)	11.4	(1.3)
	With biomarker	0	N.A.	N.A.	5	0.0	(0.0)	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	All	733	40.8	(1.8)	766	32.6	(1.7)	609	85.4	(1.4)	11.4	(1.3)
Overall	No biomarker	20 042	34.7	(0.3)	14 169	26.8	(0.4)	7409	59.0	(0.6)	5.5	(0.2)
	With biomarker	1213	44.5	(1.4)	840	38.6	(1.7)	123	60.2	(4.4)	10.3	(1.6)
	All	21 255	35.2	(0.3)	15 009	27.4	(0.4)	7532	59.0	(0.6)	5.7	(0.2)

Πιθανότητα επιτυχούς έκβασης κλινικής έρευνας με ή χωρίς τη χρήση βιοδεικτών: 2016



Συνοδά διαγνωστικά (companion diagnostics CDx)

Κατηγορίες:

- ✓ Ανάπτυξη και έγκριση ταυτόχρονα με το φάρμακο
- ✓ Ανάπτυξη και έγκριση ανεξάρτητα από το φάρμακο
- ✓ Χρήση χωρίς έγκριση από ρυθμιστικές αρχές

Σημαντικά περιοριστικά σημεία:

- ✓ Test Ordering
- ✓ Test Performance
- ✓ Results Reporting

Πιθανές λύσεις:

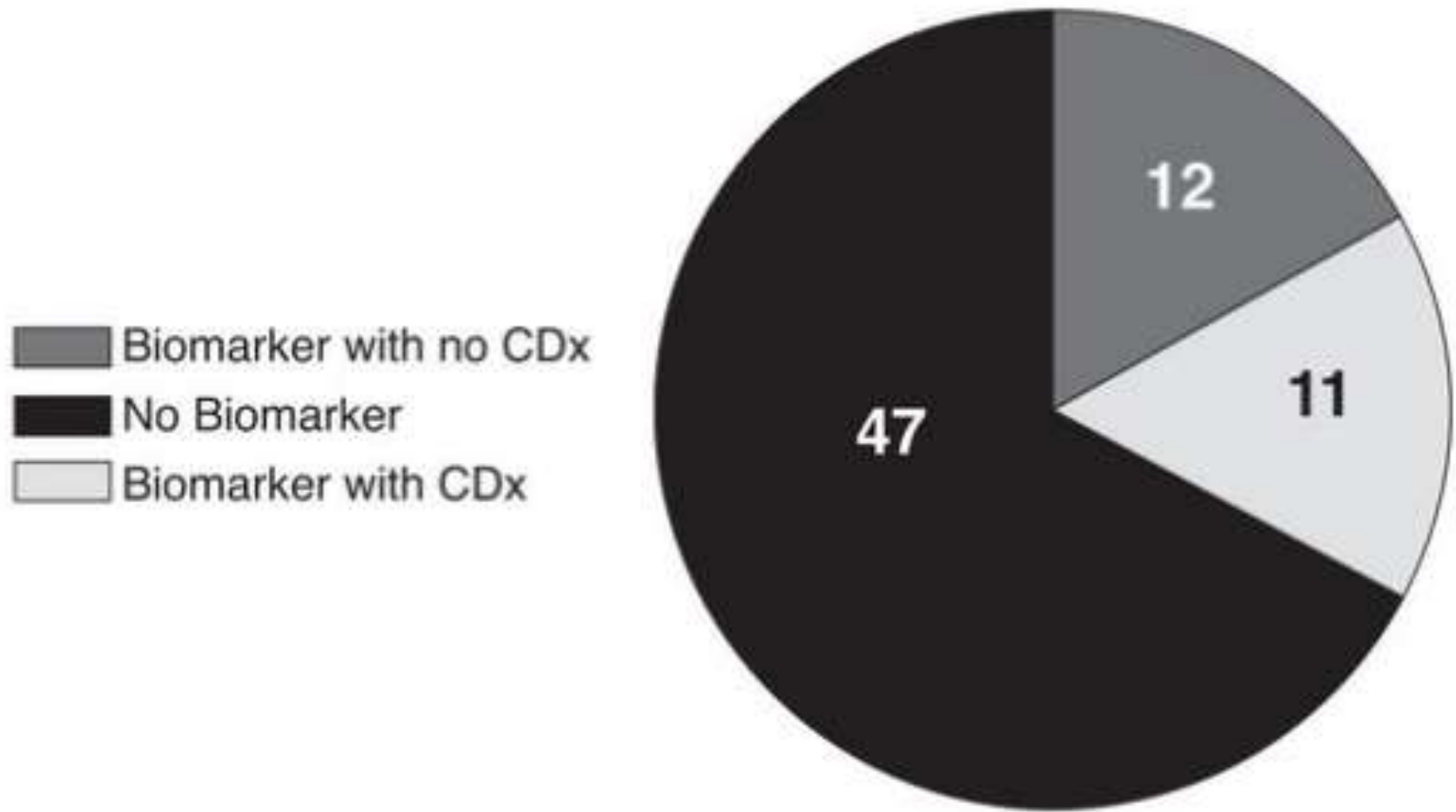
- ✓ Εκπαίδευση επαγγελματιών υγείας
- ✓ Καλύτερες και πιο ευαίσθητες τεχνολογίες (πχ NGS, digital PCR, digital pathology)
- ✓ Ανάπτυξη διαδικασιών παρακολούθησης CDx (life-cycle strategies)

Συνοδά διαγνωστικά (companion diagnostics CDx): 2015

- Ανάπτυξη και έγκριση ταυτόχρονα με το φάρμακο (8, παρακάτω)
- Ανάπτυξη και έγκριση ανεξάρτητα από το φάρμακο (14)
- Χρήση χωρίς έγκριση από ρυθμιστικές αρχές (>30)

Drug	Indication	Biomarker/Test	Year of Approval
Herceptin (trastuzumab)	Breast Cancer	HER2	1998
Xalkori (crizotinib)	Non-Small Cell Lung Cancer	ALK	2011
Zelboraf (vemurafenib)	Melanoma	BRAF V600E	2011
Kalydeco (ivacaftor)	Cystic Fibrosis	G551D	2012
Perjeta (pertuzumab)	Breast Cancer	HER2	2012
Gilotrif (afatinib)	Non-Small Cell Lung Cancer	EGFR	2013
Tafinlar (dabrafenib)	Melanoma	BRAF V600E	2013
Mekinist (trametinib)	Melanoma	BRAF V600E	2013

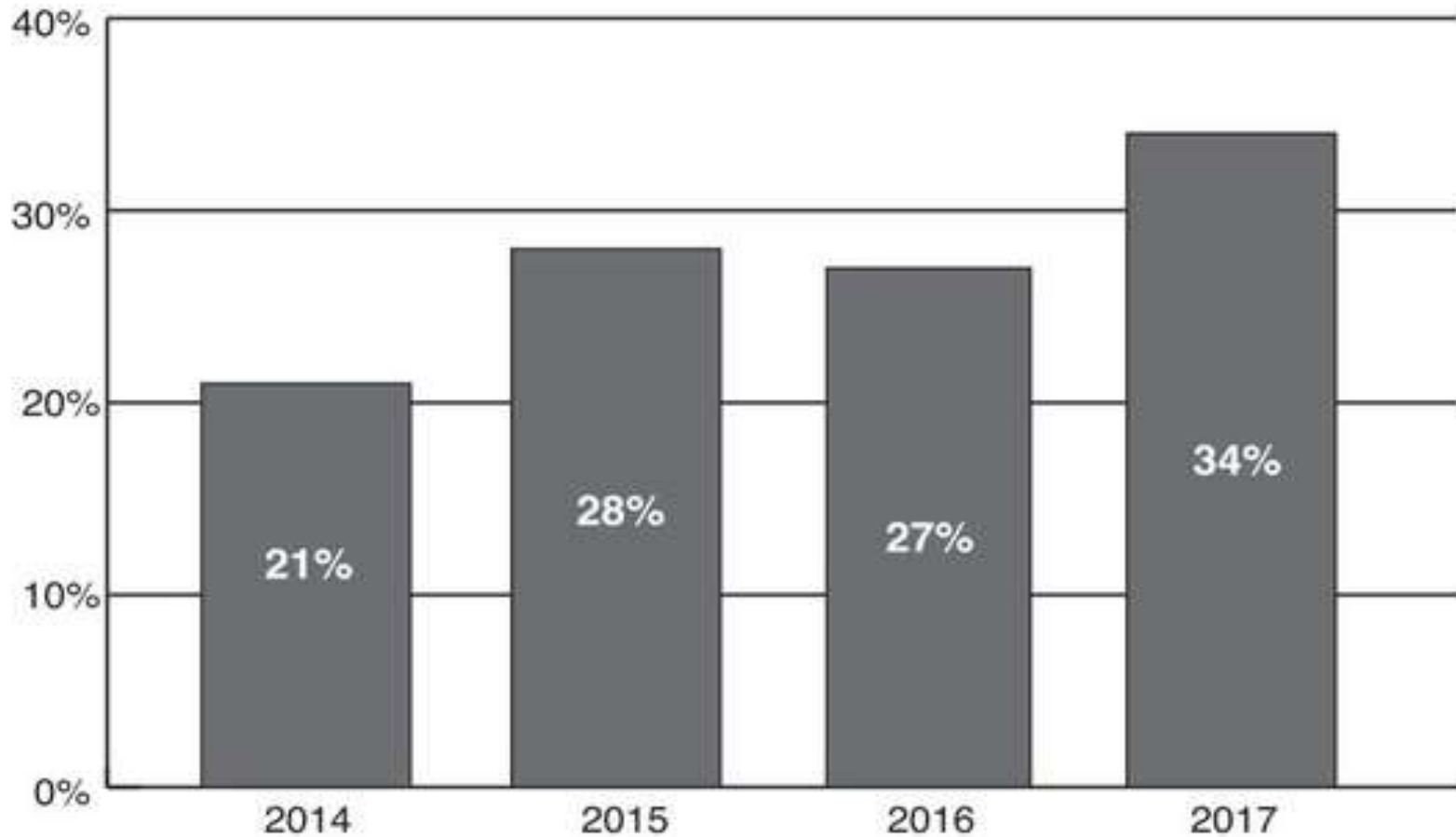
Εγκεκριμένα φάρμακα (US FDA) στην ογκολογία τα οποία απαιτούν χρήση συνοδών διαγνωστικών (companion diagnostics) ή βιοδεικτών: 2004-2015



Εξατομικευμένη Θεραπεία (personalised medicine)

- Το 2017, το 1/3 των φαρμάκων που εγκρίθηκαν στις ΗΠΑ (CDER, FDA) αφορούσαν σε εξατομικευμένες θεραπείες (personalised medicine): από τα συνολικά 46 εγκεκριμένα φάρμακα με νέα δραστικά συστατικά (new molecular entities/NMEs), τα 16 φάρμακα (34%) κατηγοριοποιούνται ως εξατομικευμένες θεραπείες.
- Επιπλέον, για πρώτη φορά το 2017 το US FDA ενέκρινε 3 γονιδιακές θεραπείες, οι οποίες επίσης ανήκουν στην εξατομικευμένη (personalised) θεραπεία, δεδομένου ότι «μεταμοσχεύεται» ένα φυσιολογικό γονίδιο σε κύτταρα στη θέση ενός γονιδίου που λείπει ή που δεν λειτουργεί σωστά, με στόχο να διορθώσει συγκεκριμένες γενετικές διαταραχές ή να ρυθμίσει κυτταρικές λειτουργίες.

Εγκεκριμένα Φάρμακα (NMEs) από το US FDA Εξατομικευμένης Θεραπείας (personalised medicine)



Εγκεκριμένα Φάρμακα (NMEs) από το US FDA Εξατομικευμένης Θεραπείας (personalised medicine)

Personalized Medicines Approved in 2016 and 2017

<i>Drug Name</i>	<i>Disease/condition</i>	<i>Decision to Treat Affected by:</i>
Alecensa (alectinib)	non-small cell lung cancer	ALK biomarker
Tagrisso (osimertinib)	non-small cell lung cancer	EGFR biomarker
Cotellic (cobimetinib)	advanced melanoma	BRAF biomarker
Nucala (mepolizumab)	asthma	eosinophil level
Aristada (aripiprazole lauroxil)	schizophrenia	CYP2D6 biomarker
Lonsurf (trifluridine and tipiracil)	advanced colorectal cancer	VEGF, RAS and EGFR biomarker
Repatha (evolocumab)	high cholesterol	familial hypercholesterolemia
Daklinza (daclatasvir)	chronic hepatitis C	genotype 3 biomarker
Praluent (alirocumab)	high cholesterol	familial hypercholesterolemia
Rexulti (brexpiprazole)	schizophrenia	CYP2D6 biomarker

<i>Drug Name</i>	<i>Disease/condition</i>	<i>Decision to Treat Affected by:</i>
Orkambi (lumacaftor and ivacaftor)	cystic fibrosis	F508del/CFTR biomarker
Cholbam (cholic acid)	bile acid synthesis disorders	various single enzyme defect biomarkers
Ibrance (palbociclib)	advanced breast cancer	ER and HER2 biomarker
Rubraca (rucaparib)	advanced ovarian cancer	BRCA1/2 biomarker
Exondys 51 (eteplirsen)	treatment of Duchenne muscular dystrophy	DMD mutation biomarker
Epclusa (sofosbuvir and velpatasvir)	chronic hepatitis C infection	HCV genotype status of viral infection
Tecentriq (atezolizumab)	advanced/metastatic urothelial cancer and metastatic non-small cell lung cancer	tumor PD-L1 expression levels
Venclexta (venetoclax)	chronic lymphocytic leukemia	chromosome 17p deletion biomarker status
Zepatier (elbasvir and grazoprevir)	chronic hepatitis C infection	HCV genotype 1 and 4 biomarker status of viral infection
Kisqali (ribociclib)	advanced breast cancer	HR and HER2 biomarker
Bavencio (avelumab)	metastatic Merkel cell carcinoma	tumor PD-L1 expression levels
Zejula (niraparib)	recurrent epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancers	BRCA mutation biomarker
Austedo (deutetrabenazine)	chorea assoc/w Huntington's disease	CYP2D6 biomarker
Ingrezza (valbenazine)	tardive dyskinesia	CYP2D6 biomarker
Brineura (cerliponase alfa)	CLN2 type Batten disease	TPP1 biomarker
Alunbrig (brigatinib)	metastatic non-small cell lung cancer	ALK biomarker
Rydapt (midostaurin)	acute myeloid leukemia (AML)	FLT3 biomarker
Imfinzi (durvalumab)	advanced urothelial carcinoma	PD-L1 expression levels
Nerlynx (neratinib maleate)	reduce the risk of breast cancer recurrence	HER2 biomarker status
Vosevi (sofosbuvir, velpatasvir and voxilaprevir)	hepatitis C	HCV genotype status
Idhifa (enasidenib)	relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML)	IDH2 biomarker
Mavyret (glecaprevir and pibrentasvir)	hepatitis C	HCV genotype status
Verzenio (abemaciclib)	advanced breast cancer	HR and HER2 biomarker
Mepsevii (vestronidase alfa-vjbjk)	Mucopolysaccharidosis type VII (Sly syndrome)	MPS VII biomarker
Hemlibra (emicizumab-kxwh)	hemophilia A	factor VIII antibody status

Γονιδιακές Θεραπείες εγκεκριμένες από το US FDA Εξατομικευμένης Θεραπείας (personalised medicine)

Gene Therapies Approved in 2017

<i>Therapy Name</i>	<i>Disease/condition</i>	<i>Nature of Therapy</i>
Kymriah (tisagenlecleucel)	acute lymphoblastic leukemia (ALL)	Genetically modified autologous T-cell immunotherapy
Yescarta (axicabtagene ciloleucel)	large B-cell lymphoma	Genetically modified autologous T-cell immunotherapy
Luxturna (voretigene neparvovec-rzyl)	retinal dystrophy	Fully integrated gene therapy to correct a specific RPE65 mutation in retinal cells

Εξατομικευμένη Θεραπεία (personalised medicine)

- Στον αριθμό των φαρμάκων η κυκλοφορία των οποίων εγκρίνεται με βάση βιοδείκτες για εξατομικευμένη θεραπεία (personalized medicine), θα πρέπει να προστεθούν και παλαιότερα φάρμακα, των οποίων η ένδειξη (indication) τροποποιήθηκε με τη χρήση βιοδεικτών.
- Σε σημαντικό αριθμό ήδη κυκλοφορούντων φαρμάκων, επαναπροσδιορίστηκε με μεγαλύτερη ακρίβεια ο πληθυσμός των ασθενών στον οποίον αναμένεται το βέλτιστο αποτέλεσμα, με τη χρήση βιοδεικτών:

Revlimid (lenalidomide) Tecentriq (atezolizumab) Alecensa (alectinib)
Keytruda (pembrolizumab) Kalydeco (ivacaftor) Zelboraf (vemurafenib)
Ibrance (palbociclib) Zykadia (ceritinib) Opdivo (nivolumab)
Adcetris (brentuximab vedotin) Sprycel (dasatinib) Sovaldi (sofosbuvir)
Bosulif (bosutinib) Perjeta (pertuzumab) Tascigna (nilotinib)

- Παράδειγμα: η επέκταση της ένδειξης της χρήσης του Keytruda (pembrolizumab) σε όλους τους προχωρημένους συμπαγείς όγκους ανεξαρτήτως θέσης με τη χρήση βιοδεικτών*

(* microsatellite instability-high/MSI-H ή mismatched repair deficiency/dMMR)

Φάρμακα για Σπάνιες Νόσους - Ορφανά Φάρμακα

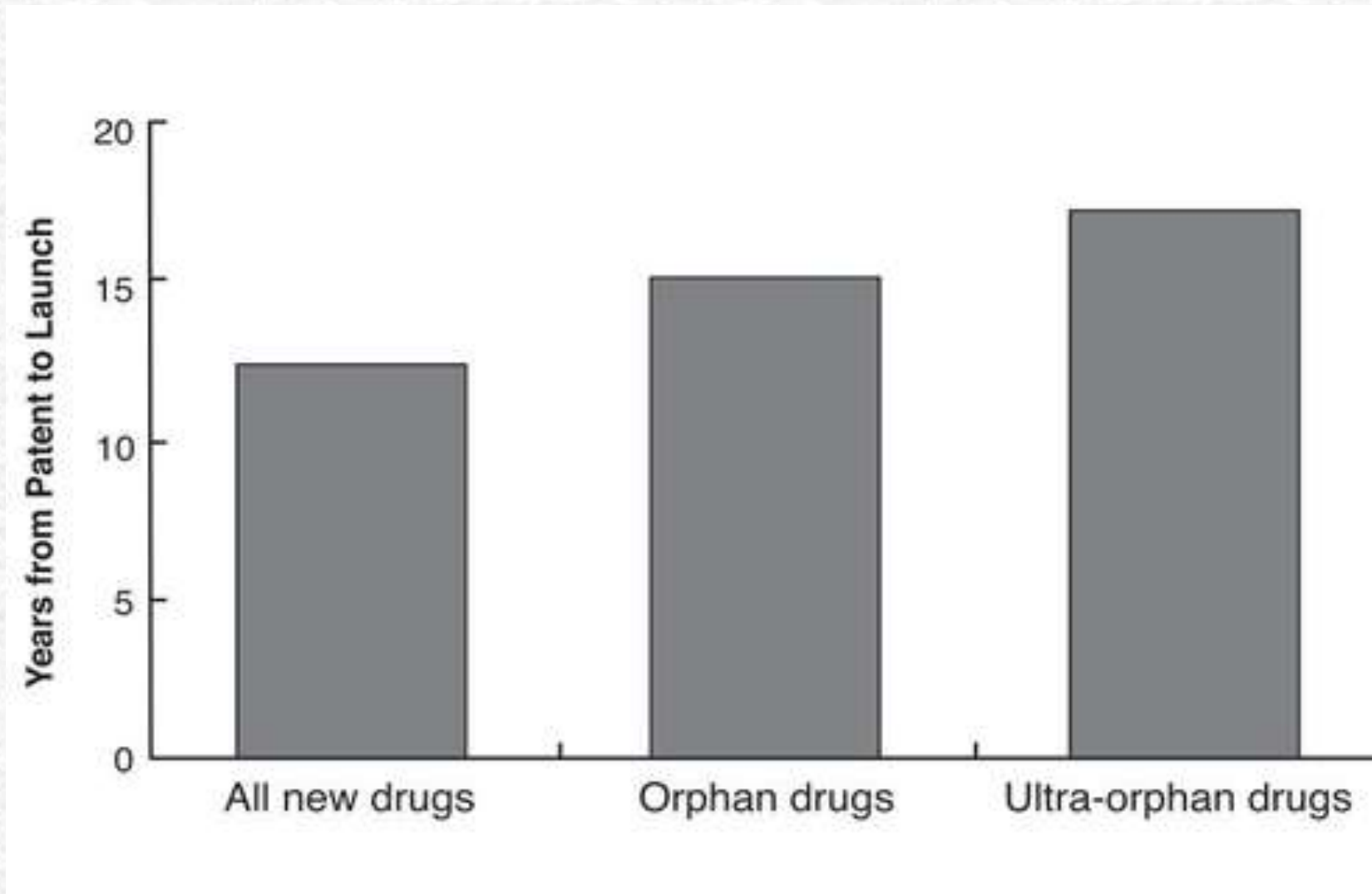
- ❖ Οι σπάνιες νόσοι είναι σοβαρές και χρόνιες ασθένειες, οι οποίες προοδευτικά οδηγούν σε πλήρη ανικανότητα και περιορίζουν το προσδόκιμο επιβίωσης.
- ❖ Οι σπάνιες νόσοι είναι συχνά αποτέλεσμα γενετικών μεταλλάξεων (80%), το δε 50% των πασχόντων είναι παιδιά.
- ❖ Σπάνιες νόσοι είναι αυτές που προσβάλλουν λιγότερους από 200.000 ανθρώπους. Εν τούτοις, υπολογίζεται σήμερα ότι περίπου το 7% του πληθυσμού στις ανεπτυγμένες χώρες πάσχει από μια σπάνια νόσο, ο αριθμός δε των πασχόντων μεγαλώνει ετησίως.
- ❖ Ο αριθμός των σπάνιων νόσων αυξάνει: Το 2009 υπήρχαν 5.857 καταγεγραμμένες σπάνιες διαταραχές ενώ το 2016 ο αριθμός τους έφτασε στις 6.084, που σημαίνει περίπου 30 νέες σπάνιες ασθένειες ετησίως.
- ❖ Υπολογίζεται ότι στις 6.084 καταγεγραμμένες σπάνιες ασθένειες (2016), εμπλέκονται 3.715 διαφορετικά γονίδια.
- ❖ Η χρήση βιοδεικτών έχει παίξει τον σπουδαιότερο ρόλο στη καταγραφή σπάνιων νόσων αλλά και στη μετέπειτα κατάτμησή τους σε ακόμη μικρότερους (και σπανιότερους) διακριτούς υποπληθυσμούς.

Εγκρίσεις Κυκλοφορίας / Καθορισμό Ορφανών Φαρμάκων (US FDA) ανά Θεραπευτική Περιοχή: 1996-2016

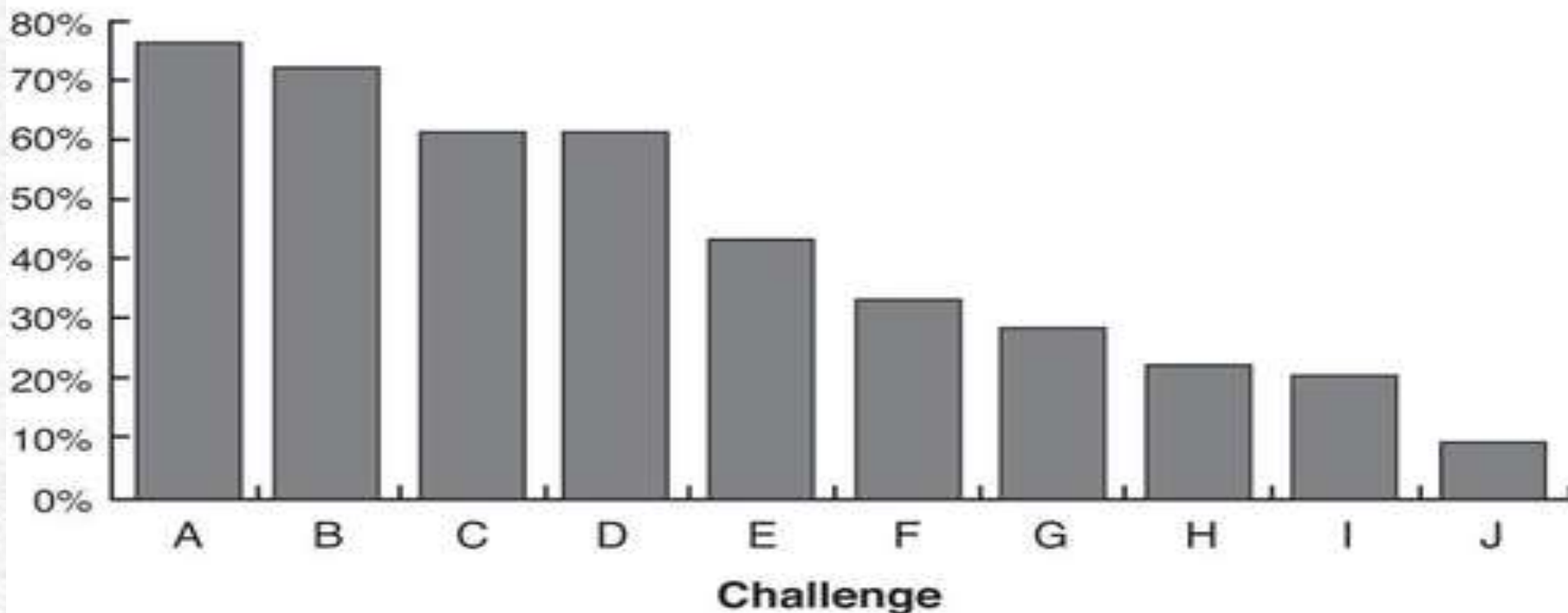
<i>Year</i>	<i>Oncology</i>	<i>CNS</i>	<i>CV</i>	<i>Other</i>	<i>Total</i>
1996	7/12	3/7	1/3	14/36	25/58
2006	12/54	0/10	1/7	11/71	24/142
2016	17/125	3/53	2/9	17/146	39/333

CNS = Central Nervous System; CV = Cardiovascular; Other includes anti-microbial, metabolic, and genetic diseases

Μέση διάρκεια ανάπτυξης εγκεκριμένων (US FDA) ορφανών φαρμάκων: 1995-2015



Κύριες προκλήσεις/δυσκολίες που αντιμετωπίζει η ανάπτυξη ορφανών φαρμάκων: 1999-2012

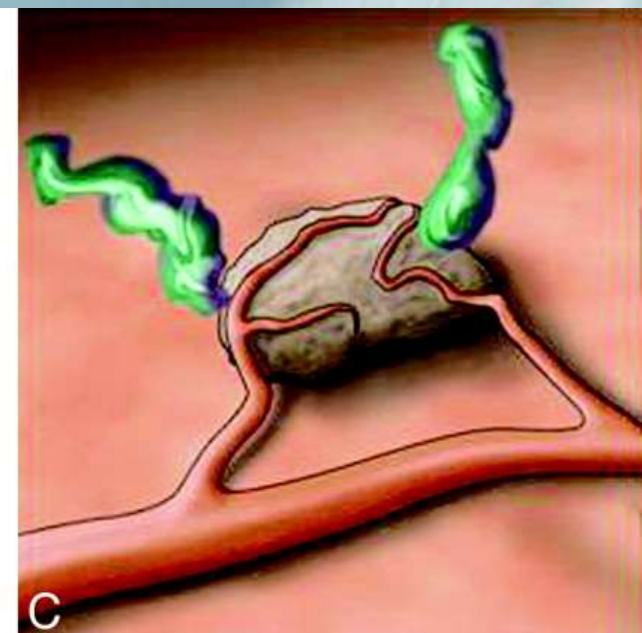
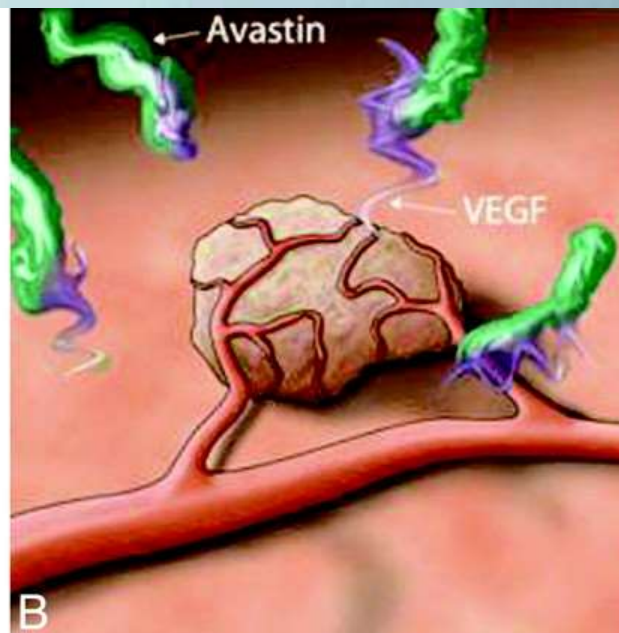
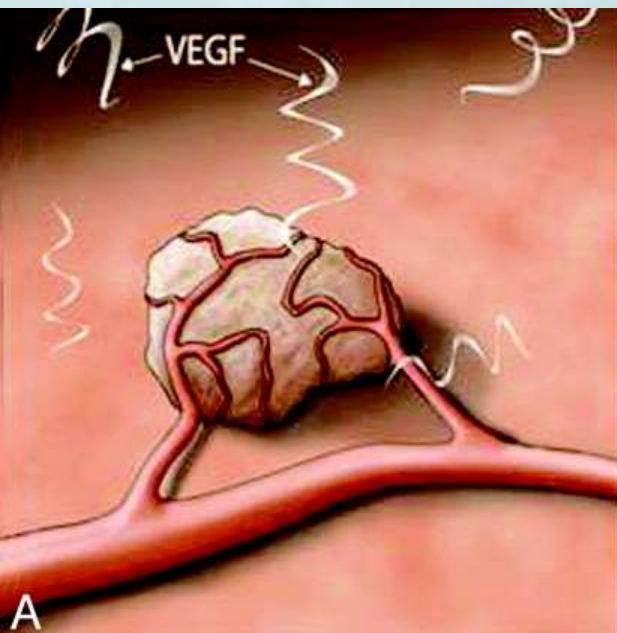


A) Variability in expression, severity, and/or course, B) Geographically dispersed population, C) Small population, D) Selecting among multiple pathways, E) Lack of endpoints, outcome measures, etc., F) Required flexibility in regulatory decision making, G) Biology of disease not understood, H) Natural history not well known, I) Translating new knowledge into useful knowledge, J) Other

Bevacizumab (Avastin®)

Ενδείξεις:



- Μεταστατικός καρκίνος ορθού & παχέος εντέρου
- Μεταστατικός καρκίνος του μαστού
- Μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (προχωρημένος, μεταστατικός, όχι πλακώδης)
- Καρκίνος του νεφρού (προχωρημένος, μεταστατικός)
- Καρκίνος των ωοθηκών (προχωρημένος)
- Καρκίνος των σαλπίγγων
- Αναγνωρίζει τον VEGF
- Μηχανισμοί δράσης:
 - ✓ Αναστολή αγγειογένεσης





Article

VEGF-A and ICAM-1 Gene Polymorphisms as Predictors of Clinical Outcome to First-Line Bevacizumab-Based Treatment in Metastatic Colorectal Cancer

Apostolos Papachristos ^{1,2}, Polychronis Kemos ³, Theodora Katsila ^{4,5} , Eirini Panoilia ¹, George P. Patrinos ⁴ , Haralabos Kalofonos ⁶ and Gregory B. Sivolapenko ^{1,*}

¹ Laboratory of Pharmacokinetics, Department of Pharmacy, School of Health Sciences, University of Patras, Patra 26504, Greece; alkispapachristos@gmail.com (A.P.); irenepanoelia@yahoo.gr (E.P.)

² Division of Cancer, University College London Hospital NHS Foundation Trust, London NW12BU, UK

³ Centre for Immunobiology, Blizard Institute, Queen Mary University of London, London E12AT, UK; p.kemos@qmul.ac.uk

⁴ Laboratory of Pharmacogenomics and Individualized Therapy, Department of Pharmacy, School of Health Sciences, University of Patras, Patra 26504, Greece; thkatsila@eie.gr (T.K.); gpatrinos@upatras.gr (G.P.P.)

⁵ Institute of Chemical Biology, National Hellenic Research Centre, Athens 11635, Greece

⁶ Division of Medical Oncology, University Hospital of Patras, Patra 26504, Greece; hkalofon@yahoo.gr

* Correspondence: gsivolap@upatras.gr; Tel.: +30-26-1096-2324

Received: 15 September 2019; Accepted: 13 November 2019; Published: 18 November 2019



Abstract: Bevacizumab is used to treat metastatic colorectal cancer (mCRC). However, there are still no available predictors of clinical outcomes. We investigated selected single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the genes involved in VEGF-dependent and -independent angiogenesis pathways and other major intracellular signaling pathways involved in the pathogenesis of mCRC as an attempt to find predictors of clinical outcome. Forty-six patients treated with first-line bevacizumab-based chemotherapy were included in this study with a 5 year follow up. Genomic DNA was isolated from whole blood for the analysis of *VEGF-A* (rs2010963, 1570360, rs699947), *ICAM-1* (rs5498, rs1799969) SNPs and from tumor tissue for the detection of genomic variants in *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* genes. PCR and next generation sequencing were used for the analysis. The endpoints of the study were progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). The *VEGF-A* rs699947 A/A allele was associated with increased PFS ($p = 0.006$) and OS ($p = 0.043$). The *ICAM-1* rs1799969 G/A allele was associated with prolonged OS ($p = 0.036$). Finally, *BRAF* wild type was associated with increased OS ($p = 0.027$). We identified *VEGF-A* and *ICAM-1* variants in angiogenesis and other major intracellular signaling pathways, such as *BRAF*, that can predict clinical outcome upon bevacizumab administration. These identified biomarkers could be used to select patients with mCRC who may achieve long-term responses and benefit from bevacizumab-based therapies.

Keywords: pharmacogenomics; anti-angiogenetic therapy; colorectal cancer; survival; bevacizumab; predictive biomarkers; VEGF-A; ICAM-1; BRAF

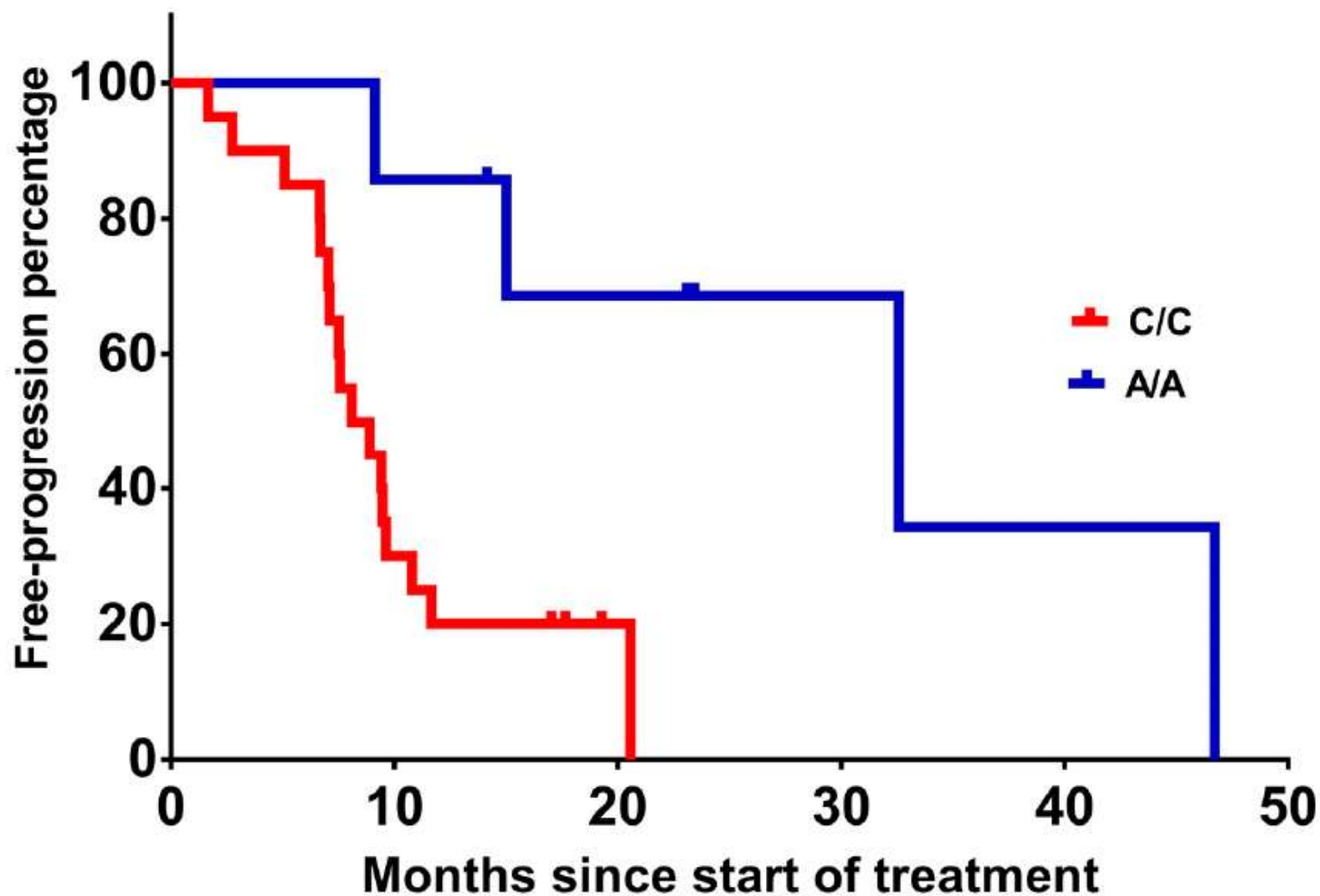


Figure 1. Progression-free survival (PFS) from the treatment initiation of patients with *VEGF-A* rs699947 A/A vs. C/C (31.1 vs. 10.1 months, $p = 0.006$).

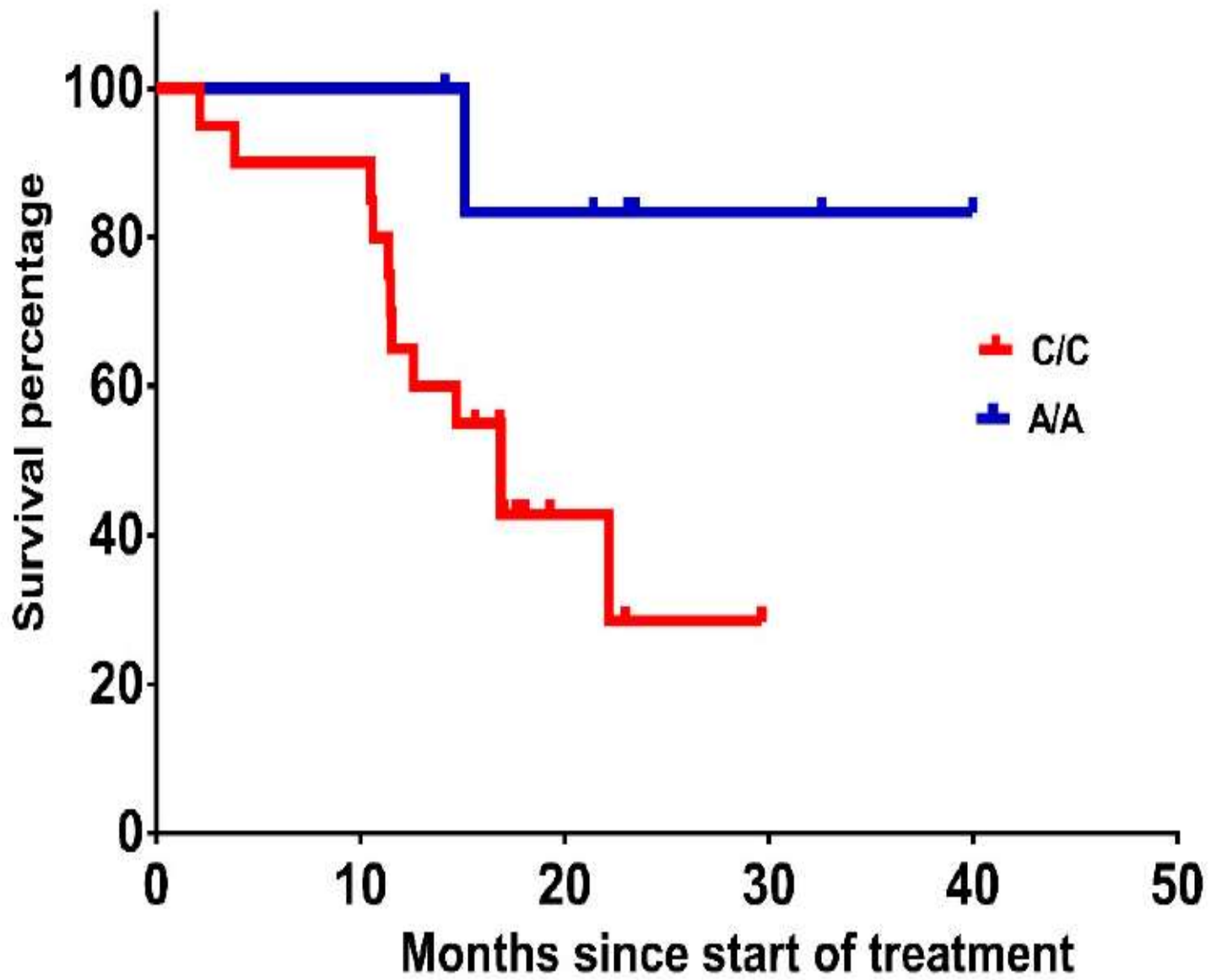


Figure 2. OS from treatment initiation of patients with *VEGF-A* rs699947 A/A vs. C/C (52 vs. 18.1 months, $p = 0.043$).

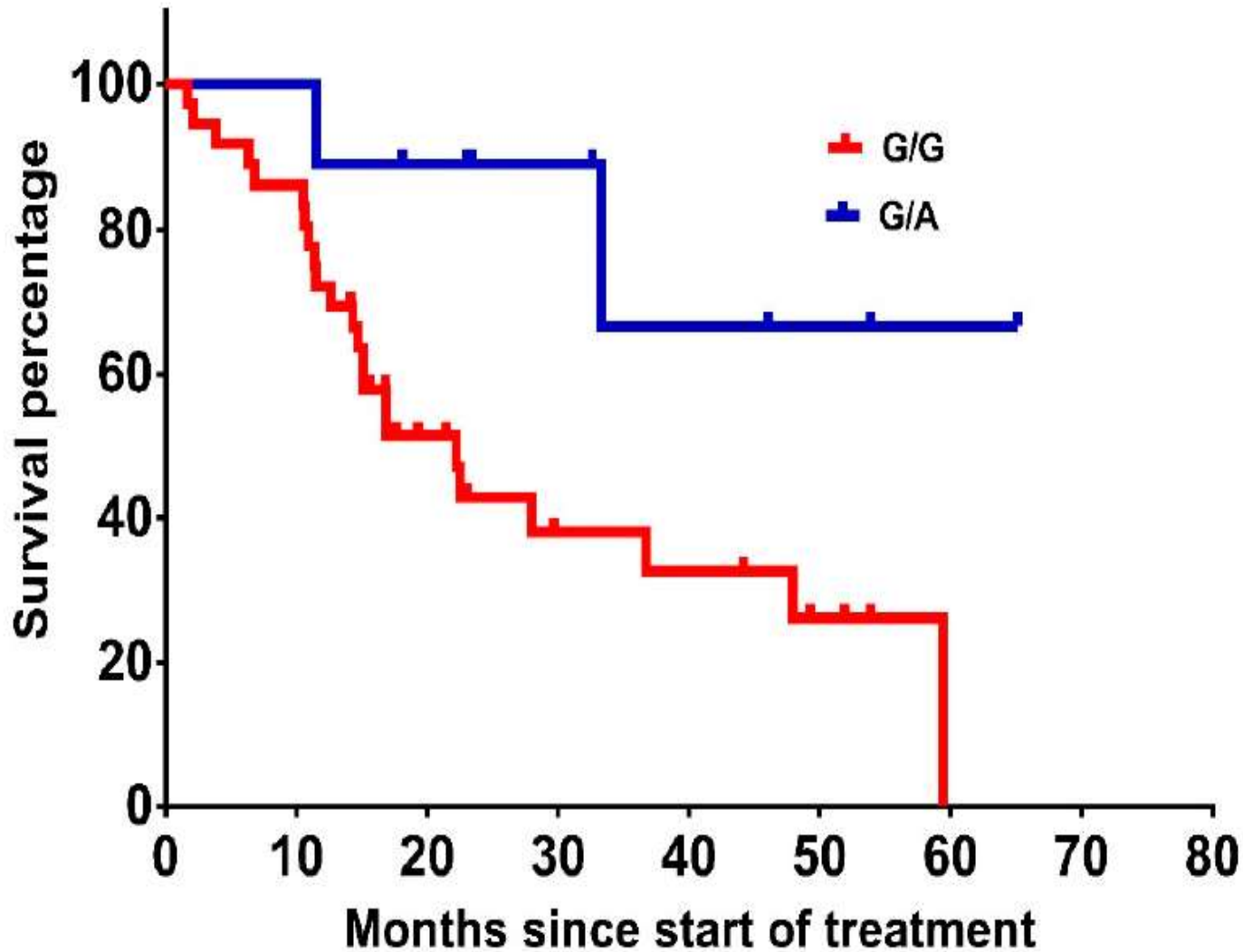


Figure 3. OS from treatment initiation of patients with ICAM-1 rs1799969 G/A vs. G/G (48.7 vs. 29.1 months, $p = 0.036$).

Correlation Between Bevacizumab Exposure and Survival in Patients with Metastatic Colorectal Cancer

Apostolis Papachristos^{1,2}, Polychronis Kemos,² Haralambos Kalofonos,² Gregory Sivolapenko³

¹Laboratory of Pharmacokinetics, Department of Pharmacy, School of Health Sciences, University of Patras, Patra, Greece; ²Department of Hematology/Oncology, School of Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois, USA; ³Blizard Institute, Queen Mary University of London, London, United Kingdom; ⁴Division of Medical Oncology, University Hospital of Patras, Patra, Greece

Disclosures of potential conflicts of interest may be found at the end of this article.

Key Words: Therapeutic drug monitoring • Colorectal cancer • Survival • Bevacizumab • Predictive biomarkers • Treatment optimization

ABSTRACT

Background. Bevacizumab treatment is subject to large interpatient variability in efficacy, which may partly be explained by differences in complex bevacizumab pharmacokinetic characteristics that influence bevacizumab exposure. Exposure–response relationships have been identified for other monoclonal antibodies. We aimed to identify possible exposure–survival relationships in bevacizumab-treated patients with metastatic colorectal cancer (mCRC).

Materials and Methods. Patients with mCRC who started first-line bevacizumab-based chemotherapy between July 2012 and July 2014, and from whom serial blood samples and survival were prospectively collected, were included. Follow-up was carried out until July 2018. Total bevacizumab trough concentrations were measured from cycle 2 to cycle 30 of treatment. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis and Cox analysis were used to identify the relationship between concentrations

and overall survival (OS). In addition, OS was compared between different trough concentration groups.

Results. One hundred fifty-seven blood samples from 46 patients were evaluable for analyses. ROC analysis showed a clear separation in survival based on trough levels (area under the curve = 0.739, $p = .009$). Cox regression also showed a strong positive correlation between trough levels and survival ($p = .0004$). Three distinct groups of exposure were identified: low (median trough concentration [C_{trough}] ≤ 41.9 mg/L); medium (C_{trough} 43–87.2 mg/L) with median OS of 12.8 and 36 months, respectively ($p = .0003$); and high ($C_{trough} \geq 87.9$ mg/L), where the majority of patients were still alive 60 months after the initiation of treatment.

Conclusion. This study shows that survival was proportional to the magnitude of exposure in patients with mCRC. Further clinical research should focus on clarifying these exposure–outcome relationships in order to optimize dosing. *The Oncologist* ;9999:••

Implications for Practice: Bevacizumab-based chemotherapy is standard first-line treatment in metastatic colorectal cancer. Moreover, bevacizumab presents complicated pharmacokinetics, and in many cases, clinical outcomes can be highly variable, with some patients responding remarkably well and others not. This study's results show that patients who experienced longer overall survival also had significantly higher exposure to bevacizumab. Therefore, bevacizumab trough concentrations could be used both as a predictive biomarker and as a tool for treatment monitoring and optimization. Finally, the development of validated, rapid, and sensitive assays for bevacizumab concentration measurements in combination with these results may lead to a therapeutic drug monitoring–guided approach in bevacizumab treatment with better clinical outcomes.

Bevacizumab concentrations as a predictive biomarker for clinical outcomes could represent an advance in therapeutics. This study investigated the relationship between bevacizumab exposure and overall survival in metastatic colorectal cancer.

Correspondence: Apostolis Papachristos, Ph.D., Knapp Center for Biomedical Discovery (KCBD), 900 E 57th St, Chicago, Illinois 60637, USA. Telephone: 312-885-6332; e-mail: apapachristos@medicine.bsd.uchicago.edu Received November 4, 2019; accepted for publication March 20, 2020. Received November 4, 2019; accepted for publication March 20, 2020. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0835>

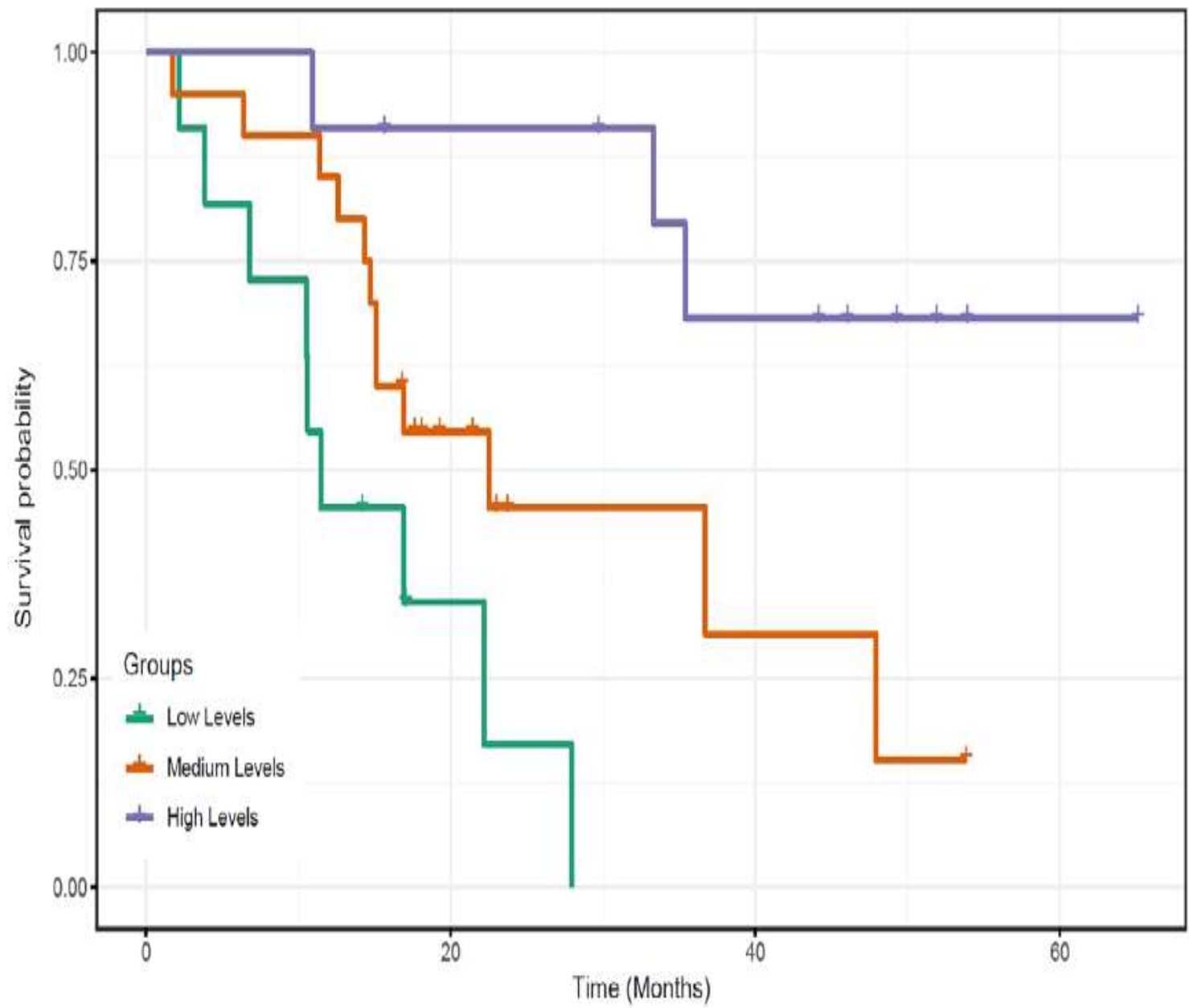


Figure 1. Kaplan-Meier curves of overall survival according to median trough bevacizumab levels between cycles 2 and 30.