

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/31601> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Stringer, Frances

**Title:** Pharmacogenomics in drug development : implementation and application of PKPD model based approaches

**Issue Date:** 2015-01-13

A white DNA double helix structure is shown against a light gray background. The structure is composed of two strands of white beads connected by horizontal rungs, forming a right-handed spiral. The text is centered over the middle of the helix.

**Samenvatting in het Nederlands  
(Summary in Dutch)**

Het onderzoek zoals beschreven in dit proefschrift richt zich op het vaststellen van de rol van genotypische verschillen om individuele variabiliteit in geneesmiddelenmetabolisme te verklaren en de invloed van deze verschillen op zowel het klinische effect als de keuze van het passende doseringsschema vast te stellen.

In Hoofdstuk 1 geeft het proefschrift een overzicht van de huidige toepassingen van Farmacogenetica (PGx) bij ontwikkeling van geneesmiddelen met de nadruk op de gevolgen van polymorfismen voor de activiteit van geneesmiddel-metaboliserende enzymen en transporters. Het tweede deel (Hoofdstuk 2) concentreert zich op de toepassing van de wiskundige modellen waarmee verschillen in blootstelling aan, en de werking van, geneesmiddelen als gevolg van bovengenoemde genetische verschillen tussen personen kunnen worden vastgesteld. De Hoofdstukken 3, 4 en 5 richten zich op een voorbeeld uit de kliniek. Het betreft het oraal toegediende, glucose verlagende middel sipoglitazar dat fase II biotransformatie ondergaat door koppeling aan glucuronzuur, gekatalyseerd door het enzym UDP-glucuronosyltransferase (UGT). Klinische data uit vier fase I studies in gezonde vrijwilligers en uit twee fase II onderzoeken in proefpersonen met type 2 diabetes mellitus (T2D patiënten) zijn gebruikt voor de analyse. PGx monsters ter bepaling van UGT genotype werden verzameld bij alle proefpersonen die deelnamen aan het onderzoek.

### **Klinische relevantie van genetische varianten? in farmacokinetische eigenschappen**

#### *Voorlopige evaluatie van de invloed van genotype tijdens fase I klinisch onderzoek*

In Hoofdstuk 3 werd een onderzoek uitgevoerd om variatie in de activiteit van de enzymen die bijdragen aan de individuele spreiding in de farmacokinetiek van sipoglitazar te evalueren om zo de hieruit voortkomende verschillen in blootstelling tussen genotypes te kwantificeren. De analyse in Hoofdstuk 3 werd uitgevoerd met data van een drietal fase I klinisch farmacologische onderzoeken in gezonde vrijwilligers (n=82). De dosering van sipoglitazar varieerde van 0.2-64 mg. Statistische analyse van het oppervlak onder de plasma concentratie

tijdscurve vanaf punt 0 tot oneindig (AUC), toonde een evenredig verband aan over het gehele dosisbereik (hellingsgraad=0.99; 95% betrouwbaarheidsinterval 0.92-1.05), (Hoofdstuk 3). Als een eerste stap in het PGx onderzoek, werd de bijdrage van elk genotype aan de variatie in de waarde van de dosis genormaliseerde AUC, bepaald met behulp van variantieanalyse (ANOVA). De resultaten van dit onderzoek lieten zien dat variatie in UGT2B15\*1/1 ongeveer twee derde van de variabiliteit in plasma concentraties van sipoglitazar verklaart, terwijl er geen relatie tussen de blootstelling en varianten van de andere UGT enzymen kon worden vastgesteld. Er werd een aanzienlijke overlap in blootstelling waargenomen tussen de genotype groepen, vooral tussen UGT2B15\*1/\*1 en UGT2B15\*1/\*2. Na toediening van dezelfde dosis is de blootstelling ongeveer twee- tot driemaal hoger in het UGT2B15\*2/\*2 genotype dan in ofwel het UGT2B15\*1/\*1 of het UGT2B15\*1/\*2 genotype. Twee afwijkende individuen zijn geïdentificeerd. Deze personen met genotypen UGT2B15\*1/\*1 en UGT2B15\*1/\*2 vertoonden een beduidend hogere blootstelling dan verwacht op basis van hun genotype. Deze analyse bewijst dat gemeten over de gehele UGT2B15 populatie, genotype 66% van de spreiding in sipoglitazar blootstelling, uitgedrukt op basis van de dosis genormaliseerde AUC, kan verklaren. Andere factoren als leeftijd, body mass index of geslacht lijken weinig bij te dragen aan een verklaring van de resterende variabiliteit in deze populatie van gezonde vrijwilligers.

#### *Ontwikkeling van een populatie PK model voor sipoglitazar in Type-2 diabetes mellitus (T2D) patienten*

Het onderzoek en de analyse uitgevoerd in Hoofdstuk 4 richt zich vervolgens op het evalueren van de invloed van het genotype in de doelgroep, T2D patiënten. In dit hoofdstuk zijn data uit twee fase II gerandomiseerde, dubbelblind onderzoeken (sipoglitazar eenmaal daags: 8, 16, 32 of 64 mg; sipoglitazar tweemaal daags: 16 of 32 mg; rosiglitazone 8 mg eenmaal daags of een maal daags placebo, gedurende 13 weken; n=780) opgenomen in de analyse. PK analyse is uitgevoerd om samenhang tussen het UGT B15 genotype en de

verschillen in blootstelling te kwantificeren, om mogelijke andere bronnen van spreiding te ontdekken en te kunnen beschrijven en om de blootstelling per dosis te bepalen. De door het model geschatte gemiddelde klaringswaarde voor het UGT2B15\*2/\*2 genotype bleek ongeveer tweemaal tot driemaal hoger te zijn dan in de proefpersonen met respectievelijk de UGT2B15\*1/\*2 of UGT2B15\*1/\*1 genotypen. Wanneer er geen rekening werd gehouden met invloeden van covariaten (inclusief genotype), bleek de inter-individuele variabiliteit (IIV) in de klaring 60% te zijn; echter, na het toevoegen van het genotype als covariaat, was de IIV voor de klaring verminderd tot 40%. In de covariatenanalyse werd nog één andere covariaat (vetvrije massa) gevonden met een effect op de klaring. Deze covariaat was verantwoordelijk voor 2% van de IIV. Deze analyse bevestigde de eerdere bevindingen over de relatie tussen enerzijds het UGT2B15 genotype en anderzijds de sipoglitazar blootstelling in de doelgroep. De post-hoc klaringswaarden die in deze studie werden gevonden, werden gebruikt om individuele blootstelling te bepalen tijdens het doseringsinterval in steady-state na herhaalde toediening (AUC<sub>24</sub>). Deze blootstellingswaarden werden ingevoerd in PK-PD model om de relatie tussen de blootstelling en het effect zoals beschreven in Hoofdstuk 5 te bepalen.

### **De beoordeling van klinische relevantie van genotype verschillen in blootstelling**

*Het beoordelen van de invloed van genotype op klinische respons door middel van ziekteprogressie-analyse*

Hoofdstuk 5 beschrijft de ontwikkeling van een populatie PK-PD model om de veranderingen in de waarden van de biomarkers FPG en HbA<sub>1c</sub> te beschrijven als een functie van individuele blootstelling. In deze analyse werden data van de effecten van rosiglitazone, na toediening van de therapeutische dosis van 8 mg 4 maal daags, als referentiegroep meegenomen. Het resulterende PK-PD model gaf een goede beschrijving van de individuele en de gemiddelde profielen van de beide biomarkers voor alle doseringen (8-64 mg, totale

dagelijkse dosis sipoglitazar). Er werden geen verschillen gevonden tussen de genotypen voor wat betreft de relatieve respons op blootstelling. Het PK-PD model werd gebruikt om de verwachte verandering in FPG en HbA1c, in vergelijking met de basislijn bij 6 maanden (Fase III onderzoeksperiode), voor de verschillende UGT2B15 genotype na te bootsen. De resultaten hiervan lieten zien dat een sipoglitazar dosis van 32 mg in het UGT2B15\*2/\*2 genotype een zelfde verandering in FPG en HbA1c oplevert als de referentiebehandeling met rosiglitazone. De resultaten van de simulatie lieten ook zien dat voor een dosis van 32 mg, de verschillen in mate van daling van HbA1c tussen alle genotypen relatief klein zijn in vergelijking met de verschillen in blootstelling. In de fase II populatie kan ongeveer een 3.3-voudig verschil in blootstelling aan sipoglitazar worden waargenomen tussen de UGT2B15\*1/\*1 en UGT2B15\*2/\*2 genotypen, maar dit leidt tot een slechts 1.8-voudig verschil in HbA1c-daling ten opzichte van de basislijn. Hoewel een dosis van 32 mg in de UGT2B15\*2/\*2 proefpersonen een HbA1c-daling kan bewerkstelligen gelijk aan die van rosiglitazone, was deze daling beduidend minder in het UGT2B15\*1/\*1 genotype dan in het UGT2B15\*2/\*2 genotype.

Op grond van de hiervoor beschreven veranderingen werd er verondersteld dat genotype-gestuurde dosering, zou kunnen bijdragen aan normering van de individuele respons door het bereiken van vergelijkbare blootstellingsniveaus in alle genotype groepen. Om dit verder te onderbouwen werden simulaties uitgevoerd, waarin drie verschillende scenario's met elkaar werden vergeleken, (1) toediening van dezelfde dosis voor alle proefpersonen, (2) een op genotype-gebaseerde aangepaste dosis (waar genotype wordt gebruikt om de startdosis in te schatten) of (3) titratie van de dosis gebaseerd op de therapeutische respons. Het percentage proefpersonen dat een HbA1c vermindering >0.7% behaalde na 6 maanden werd gebruikt als eindpunt voor de evaluatie. Deze resultaten laten zien dat om een vergelijkbaar effect als voor de referentiebehandeling met rosiglitazone (73%) te behalen, voor alle proefpersonen, ongeacht het genotype, een dosis van 96 mg sipoglitazar nodig is (een gelijke dosis voor alle proefpersonen). Echter gebruikmakend van dosering op basis van genotype, kon een uniforme responsgraad worden behaald met lagere

doseringen voor de UGT2B15\*2/\*2 en UGT2B15\*1/\*2 groepen (UGT2B15\*1/\*1=96 mg, UGT2B15\*1/\*2=64 mg en UGT2B15\*2/\*2=32mg).

Hoewel een op genotype gebaseerde methode kan worden gebruikt om de respons tussen de genetische subgroepen te normeren, wordt in T2D routinematig een titratiemethode toegepast gebaseerd op doelmatigheid/veiligheid. Daarom werd een simulatie uitgevoerd om de een genotype gebaseerde dosering met een titratie gebaseerd op therapeutische respons te vergelijken, waarbij alle proefpersonen in de titratie groep startten op een dosis van 32 mg. Twee belangrijke punten vallen op bij het resultaat van deze simulatie. In lijn met de verwachting was de daling in de waarde van FPG of HbA1c dezelfde voor enerzijds de op genotype-gebaseerde en anderzijds de op titratie gebaseerde methodes, maar het tijdsduur binnen welke de maximale respons werd behaald was korter indien de voorselectie van dosering gebaseerd werd op genotype. Het verschil in tijdsduur benodigd voor het bereiken van 90% van de uiteindelijke steady-state waarde van de biomarkers tussen op genotype en op titratie gebaseerde doseringsmethoden was ongeveer 1 en 2 maanden voor de UGT2B15\*1/\*2 en UGT2B15\*1/\*1 genotypen.

*Toepassing van een PD model om het effect van pioglitazone op de veranderingen in de waarden van FPG en HbA1c in Japanse T2D patiënten over een periode van 2.5-4 jaar te beschrijven*

Het onderzoek dat wordt beschreven in hoofdstuk 6 heeft betrekking op het beschrijven van de invloed van pioglitazone op de veranderingen in de waarden van FPG en HbA1c over een langere periode (> 2.5 jaar) in Japanse T2D patiënten. Dit is belangrijk omdat T2D een langzaam voortschrijdende ziekte is en er daardoor een behoefte is aan geneesmiddelen waarmee de mate van deze ziekteprogressie kan worden afgeremd.

Bij deze studie werden data uit een fase IV onderzoek in Japanse T2D patiënten gebruikt. In dit onderzoek (n=587) ontvingen proefpersonen ofwel pioglitazone in combinatie met een of

meerdere oraal toegediende, glucose verlagende geneesmiddelen of uitsluitend orale, glucose verlagende geneesmiddelen (controle groep). Het behandelingsdoel was om een HbA1c waarde  $<6.9\%$  te bereiken. Een getrapte indirect respons modelstructuur werd toegepast om het profiel van de concentraties van FPG en HbA1c gedurende de studieduur te beschrijven. Voor HbA1c werd het verloop beschreven met een combinatie van zowel een FPG afhankelijke als een FPG onafhankelijke functie. Om rekening te houden met het effect van eventuele titratie-stappen, werd de aanpassing van de geneesmiddeldosering voor beide groepen beschreven met een tijdsafhankelijke, niet-lineaire functie.

Er kon een verschil in effect op FPG bij maximale blootstelling worden vastgesteld tussen de twee groepen. De model-afgeleide  $E_{max}$  waarden voor pioglitazone en de controle groep waren respectievelijk 17% en 8%. Dit resulteerde in een circa twee maal sterkere verlaging van FPG waarden in de pioglitazone groep vergeleken met de controle behandeling. Ziekteprogressie werd uitgedrukt als een tijdsafhankelijke functie van FPG ten opzichte van de (FPG) basislijn. De door het model voorspelde toename kon worden geschat op ongeveer 2mg/ml per jaar voor FPG en 0.2% per jaar voor HbA1c. Vervolgens werden simulaties van de veranderingen in FPG en HbA1c over een periode van 5 jaar uitgevoerd. Op basis van deze simulaties werd er voorspeld dat het maximale effect van het geneesmiddel voor FPG eerder optreedt voor pioglitazone dan voor de controlegroep (11 vs. 14 maanden). De voorspelde initiële daling van FPG en HbA1c behaald met pioglitazone zou volgens deze voorspelling langer aanhouden dan de huidige studieduur. Door de ontwikkeling van het huidige model, gebaseerd op lange termijn data ( $>2$  jaar), is het mogelijk geworden via simulaties hypothesen op te stellen over de rol van PGx op het verloop van T2D en de behandeling hiervan, zowel van de symptomatische als van de ziekte remmende effecten.

## Conclusies

De toepassing van op wiskundige modellen gebaseerde methoden om de invloed van



genotype op de werking van geneesmiddelen te bepalen, heeft zich primair geconcentreerd op het gebruik van genotype als een covariaat voor de blootstelling. De toepassing van deze modellen zou bij voorkeur moeten worden uitgebreid naar latere fasen geneesmiddelenontwikkeling waar klinische uitkomsten worden vastgesteld en de veiligheid wordt geëvalueerd. Dat maakt het mogelijk doseringsalgoritmes te optimaliseren voor de verschillende genotypen. Bovendien wordt het zo mogelijk om verschillende onderzoeksvragen te vergelijken; zoals bijvoorbeeld de vergelijking tussen de op genotype gebaseerde dosering tegenover de toediening van een eenheidsdosis voor alle proefpersonen. Toepassing van populatie PK-PD modellen om de invloed van genotype op de blootstelling te bepalen, levert een belangrijke schakel in het onderzoek naar de relaties tussen de veranderingen in de farmacokinetiek en de daaruit voortvloeiende verandering in effecten.

Door de routinematige bepaling van PGx eigenschappen in klinische studies zal het begrip hierover op mogelijke effecten van geneesmiddelen verder kunnen toenemen. Integratie van deze informatie verkregen uit de vroege fasen van geneesmiddelenontwikkeling is essentieel voor de juiste opzet van toekomstige klinische studies naar de relatie(s) tussen blootstelling en effecten in alle genetische subgroepen. Uiteindelijk zal een samenhangende benadering hiervan (dienen te) leiden tot een zo efficiënt mogelijke studie-opzet als tot het meest kansrijke klinische resultaat voor individuele patiënten.