

# 글로벌 선도기술개발을 위한 기술인프라 Core Facility

백순명, MD  
연세 의생명 연구원장

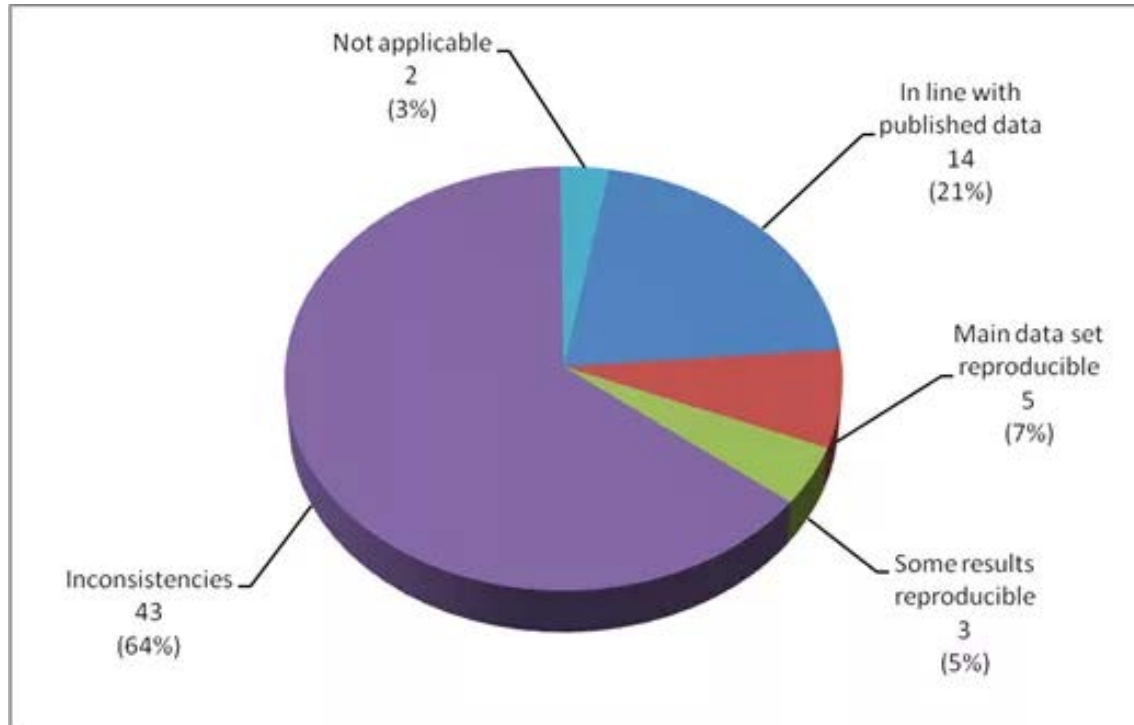
**Never take a pill that has  
more side effects than you  
have symptoms!**



# 바이오 연구 재연성 부족 문제의 경제적 파장

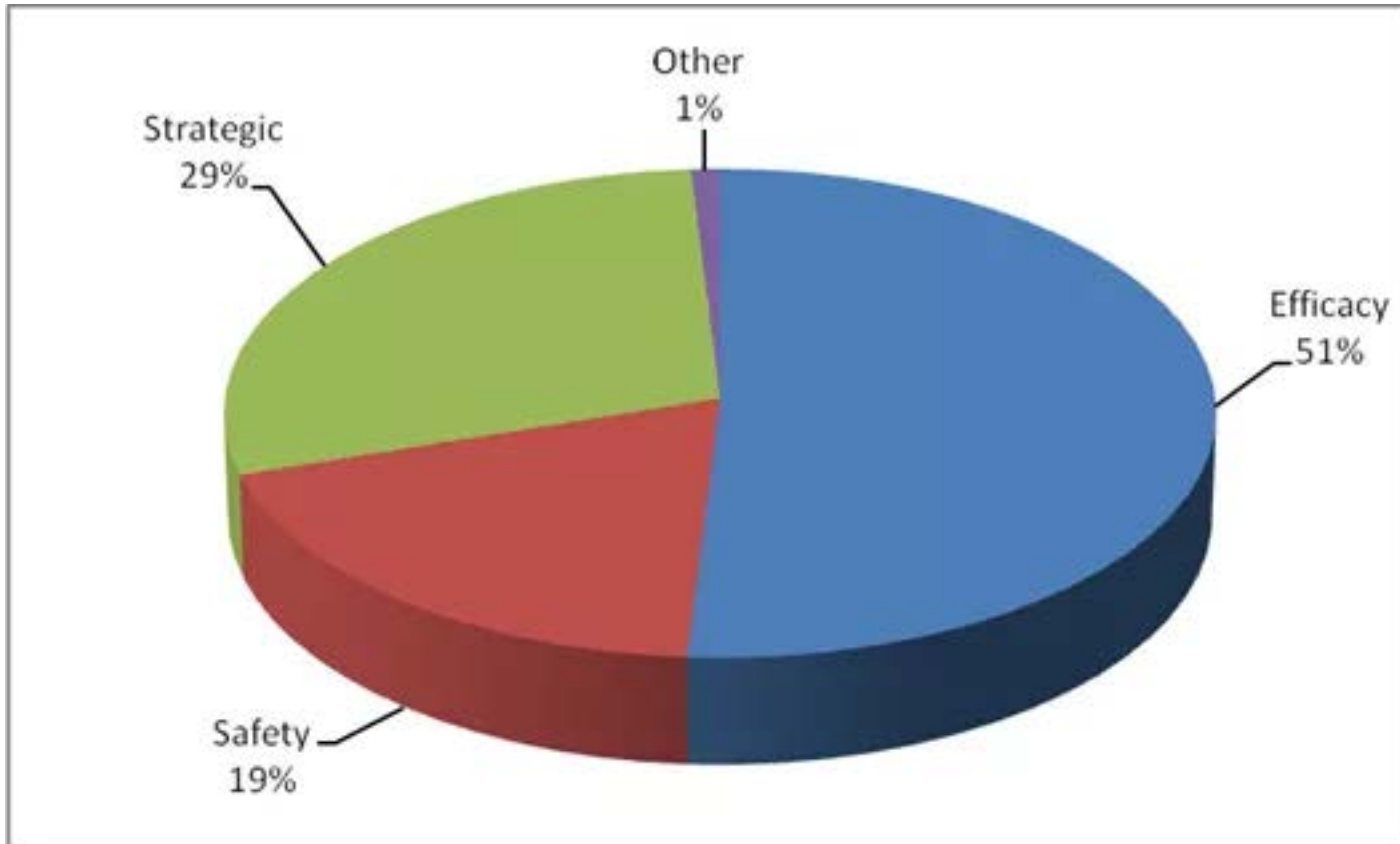
The Economics of Reproducibility in Preclinical Research, PLOS 2015

- 미국내 연간 약 30조원 연구비가 전임상 연구에 사용됨
- 전임상 연구 결과의 50% 이상이 재연성이 없음



Prinz et al, Nature Review Drug Discovery 2011

## 제약사 신약 개발 임상 2상 실패 이유



Prinz et al, Nature Review Drug Discovery 2011

**정밀의료 로드맵에 근거한,**  
**임상적용성이 검증된**  
**전임상 모델의 부재**

# NCI MATCH umbrella clinical trial platform - 동시 다발적 임상 시험

## NATIONAL CANCER INSTITUTE NCI-MATCH CLINICAL TRIAL

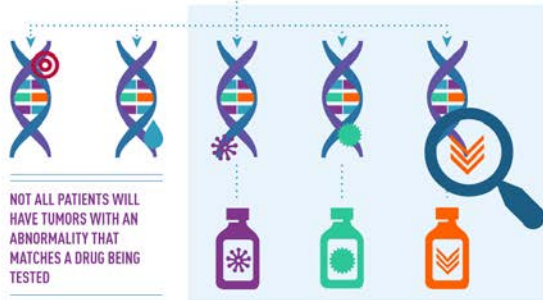
THIS PRECISION MEDICINE TRIAL  
EXPLORES TREATING PATIENTS  
BASED ON THE MOLECULAR  
PROFILES OF THEIR TUMORS

NCI-MATCH\* IS FOR ADULTS WITH:

- solid tumors (including rare tumors) and lymphomas
- tumors that no longer respond to standard treatment



IF A PATIENT'S TUMOR HAS A GENETIC ABNORMALITY THAT MATCHES ONE TARGETED BY A DRUG USED IN THE TRIAL, THE PATIENT WILL BE ELIGIBLE TO JOIN THE TREATMENT PORTION OF NCI-MATCH



PATIENTS WITH TUMORS  
THAT SHARE THE SAME  
GENETIC ABNORMALITY,  
REGARDLESS OF TUMOR  
TYPE, WILL RECEIVE THE  
DRUG THAT TARGETS  
THAT ABNORMALITY



\*NCI-Molecular Analysis for Therapy Choice

[www.cancer.gov/nci-match](http://www.cancer.gov/nci-match)

To learn more, call 1-800-4-CANCER



| Arm | Target        | Drug(s)               |
|-----|---------------|-----------------------|
| A   | EGFR mut      | Afatinib              |
| B   | HER2 mut      | Afatinib              |
| C1  | MET amp       | Crizotinib            |
| C2  | MET ex 14 sk  | Crizotinib            |
| E   | EGFR T790M    | AZD9291               |
| F   | ALK transloc  | Crizotinib            |
| G   | ROS1 transloc | Crizotinib            |
| H   | BRAF V600     | Dabrafenib+trametinib |
| I   | PIK3CA mut    | Taselisib             |
| N   | PTEN mut      | GSK2636771            |
| P   | PTEN loss     | GSK2636771            |
| Q   | HER 2 amp     | TDM-1                 |
| R   | BRAF nonV600  | Trametinib            |
| S1  | NF1 mut       | Trametinib            |
| S2  | GNAQ/GNA11    | Trametinib            |
| T   | SMO/PTCH1     | Vismodegib            |
| U   | NF2 loss      | Defactinib            |
| V   | cKIT mut      | Sunitinib             |
| W   | FGFR1/2/3     | AZD 4547              |
| X   | DDR2 mut      | Dasatinib             |
| Y   | AKT1 mut      | AZD 5363              |
| Z1A | NRAS mut      | Binimetinib           |
| Z1B | CCND1,2,3 amp | Palbociclib           |
| Z1D | dMMR          | Nivolumab             |

# NCI MATCH 가 항암제 신약 개발의 근본적 딜레마를 해결 하는가?

Phase 1



Phase 2

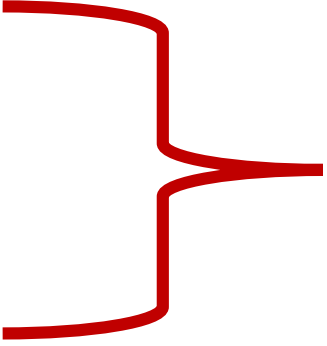


Phase 3 advanced



Are they same disease?

Phase 3 adjuvant



**NATIONAL CANCER INSTITUTE  
NCI-MATCH CLINICAL TRIAL**

THIS PRECISION MEDICINE TRIAL EXPLORES TREATING PATIENTS BASED ON THE MOLECULAR PROFILES OF THEIR TUMORS

NCI-MATCH\* IS FOR ADULTS WITH:

- solid tumors (including rare tumors) and lymphomas
- tumors that no longer respond to standard treatment

ABOUT 5,000 CANCER PATIENTS WILL BE SCREENED WITH A TUMOR BIOPSY

THE BIOPSIED TUMOR TISSUE WILL UNDERGO GENE SEQUENCING

GENE SEQUENCING WILL LOOK FOR CHANGES IN 142 GENES

IF A PATIENT'S TUMOR HAS A GENETIC ABNORMALITY THAT MATCHES ONE TARGETED BY A DRUG USED IN THE TRIAL, THE PATIENT WILL BE ELIGIBLE TO JOIN THE TREATMENT PORTION OF NCI-MATCH

NOT ALL PATIENTS WILL HAVE TUMORS WITH AN ABNORMALITY THAT MATCHES A DRUG BEING TESTED

PATIENTS WITH TUMORS THAT SHARE THE SAME GENETIC ABNORMALITY, REGARDLESS OF TUMOR TYPE, WILL RECEIVE THE DRUG THAT TARGETS THAT ABNORMALITY

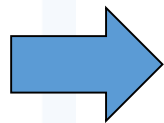
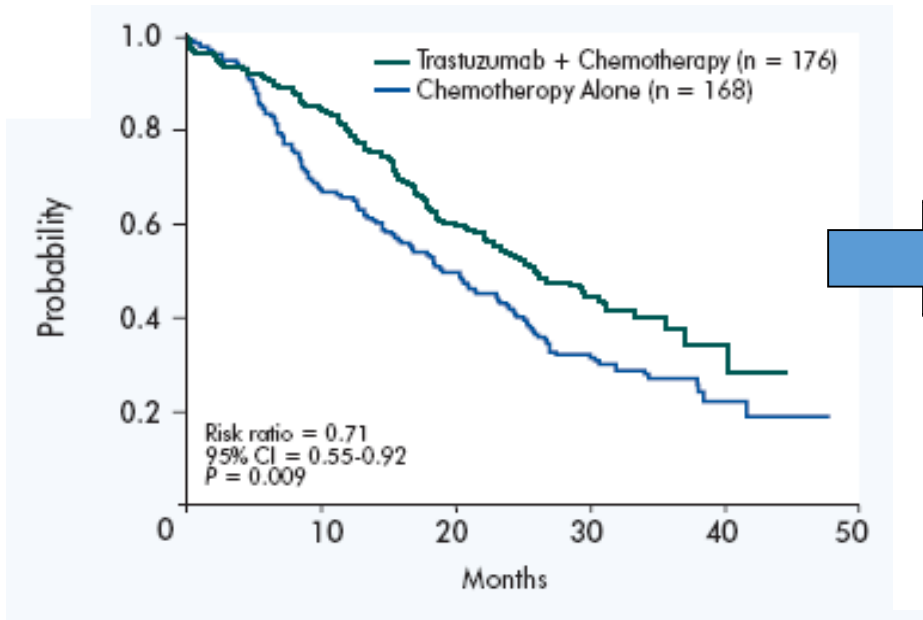
\*NCI-Molecular Analysis for Therapy Choice

[www.cancer.gov/nci-match](http://www.cancer.gov/nci-match)  
To learn more, call 1-800-4-CANCER

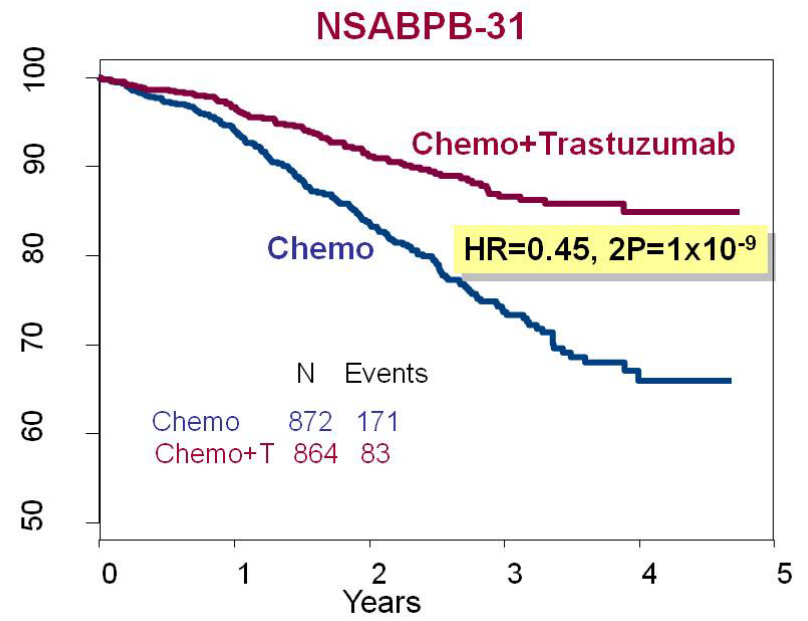
NCI National Clinical Trials Network

# HER2 양성 유방암 치료제 허셉틴의 치료 효과 항암제의 사회적인 효과는 초기 암에 적용 가능시 극대화

**말기암 대상 phase 3**

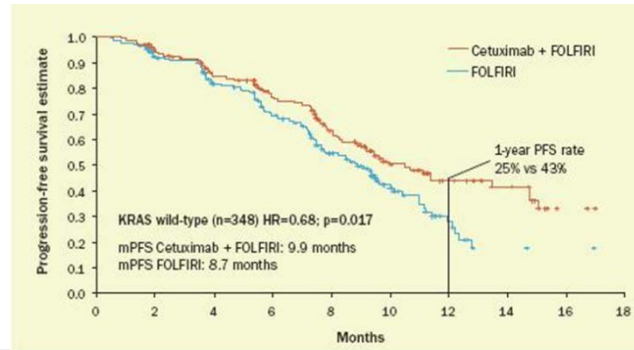


**초기암 대상 phase 3**

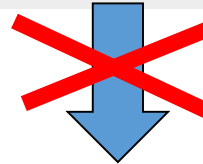




# 말기암에서와는 달리, 임상 2/3기 대장암 환자 대상 임상 시험에서 cetuximab (EGFR 억제 항체) 효과 없음



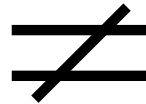
Cetuximab prolongs PFS for wild-KRAS colon cancer patients



Results from N0147 adjuvant trial for wild-KRAS Colon Cancer

| endpoint           | FOLFOX<br>(N=858) | FOLFOX +<br>Cetuximab<br>(N=902) | P value |
|--------------------|-------------------|----------------------------------|---------|
| 3-year DFS         | 74.1%             | 73.3%                            | .33     |
| 3-year OS          | 87.3%             | 82.1%                            | .06     |
| On-study mortality | 0.58              | 1.44                             | .07     |

**Response of micro-metastatic  
cells in adjuvant setting**



**Response of bulk tumor in  
advanced disease setting**

폐암, 췌장암과 같이 말기에 진단되는 암종은 말기암에만 효과가 있는 항암제라도 개발의 가치가 있음

## 암종별 진단시 요약 병기

| 발생 순위 | 암종        | 요약병기  |       |       |       |       |      |       |      |
|-------|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|------|
|       |           | 국한    |       | 국소    |       | 원격    |      | 모름    |      |
|       |           | 환자 비율 | 생존율   | 환자 비율 | 생존율   | 환자 비율 | 생존율  | 환자 비율 | 생존율  |
|       | 모든암       | 43.8  | 89.0  | 30.9  | 72.7  | 16.3  | 19.7 | 9.0   | 54.0 |
| 1     | 갑상선       | 43    | 100.6 | 49.6  | 100.4 | 0.7   | 71.8 | 6.8   | 99.2 |
| 2     | 위         | 58.8  | 95.5  | 23.6  | 59    | 11.3  | 5.8  | 6.3   | 44.3 |
| 3     | 대장        | 38.2  | 95.3  | 40.6  | 80.4  | 14.7  | 19   | 6.5   | 59.8 |
| 4     | 폐         | 19.4  | 58.2  | 26.7  | 31.8  | 44.1  | 5.4  | 9.8   | 16.6 |
| 5     | 유방        | 56.6  | 97.9  | 34.8  | 90.2  | 4.8   | 36.8 | 3.8   | 83.1 |
| 6     | 간         | 45.5  | 51.6  | 24.7  | 17.6  | 15.7  | 2.8  | 14.1  | 23.4 |
| 7     | 전립선       | 56.8  | 100.6 | 21.8  | 95.7  | 9     | 38.6 | 12.4  | 87.6 |
| 8     | 췌장        | 10.6  | 29.7  | 31.6  | 13.6  | 45.6  | 1.7  | 12.2  | 10.4 |
| 9     | 담낭 및 기타담도 | 24.4  | 51.3  | 40    | 34.6  | 24    | 2.5  | 11.6  | 18.6 |
| 10    | 비호지킨 림프종  | 40.2  | 80.7  | 13.4  | 68.5  | 33.7  | 53.5 | 12.7  | 68.1 |

# 암종별 진단시 요약 병기

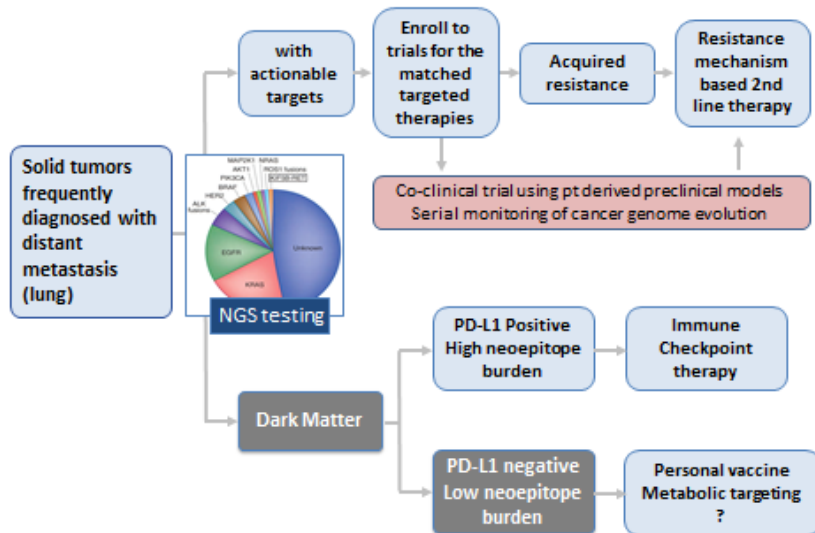
| 발생 순위 | 암종        | 요약병기  |       |       |       |       |      |       |      |
|-------|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|------|
|       |           | 국한    |       | 국소    |       | 원격    |      | 모름    |      |
|       |           | 환자 비율 | 생존율   | 환자 비율 | 생존율   | 환자 비율 | 생존율  | 환자 비율 | 생존율  |
|       | 모든암       | 43.8  | 89.0  | 30.9  | 72.7  | 16.3  | 19.7 | 9.0   | 54.0 |
| 1     | 갑상선       | 43    | 100.6 | 49.6  | 100.4 | 0.7   | 71.8 | 6.8   | 99.2 |
| 2     | 위         | 58.8  | 95.5  | 23.6  | 59    | 11.3  | 5.8  | 6.3   | 44.3 |
| 3     | 대장        | 38.2  | 95.3  | 40.6  | 80.4  | 14.7  | 19   | 6.5   | 59.8 |
| 4     | 폐         | 19.4  | 58.2  | 26.7  | 31.8  | 44.1  | 5.4  | 9.8   | 16.6 |
| 5     | 유방        | 56.6  | 97.9  | 34.8  | 90.2  | 4.8   | 36.8 | 3.8   | 83.1 |
| 6     | 간         | 45.5  | 51.6  | 24.7  | 17.6  | 15.7  | 2.8  | 14.1  | 23.4 |
| 7     | 전립선       | 56.8  | 100.6 | 21.8  | 95.7  | 9     | 38.6 | 12.4  | 87.6 |
| 8     | 췌장        | 10.5  | 29.7  | 31.6  | 13.6  | 45.6  | 1.7  | 12.2  | 10.4 |
| 9     | 담낭 및 기타담도 | 27.4  | 51.3  | 40    | 34.6  | 24    | 2.5  | 11.6  | 18.6 |
| 10    | 비호지킨 림프종  | 10.2  | 80.7  | 13.4  | 68.5  | 33.7  | 53.5 | 12.7  | 68.1 |

- 초기암 재발 방지에 주된 초점
- 암종별, 분자아형별 신약 개발 전략 필요

NCI-MATCH 와 같은 말기암 환자 대상 유전체 분석 기반 표적치료제 개발 전략 유효 (genome forward trial)

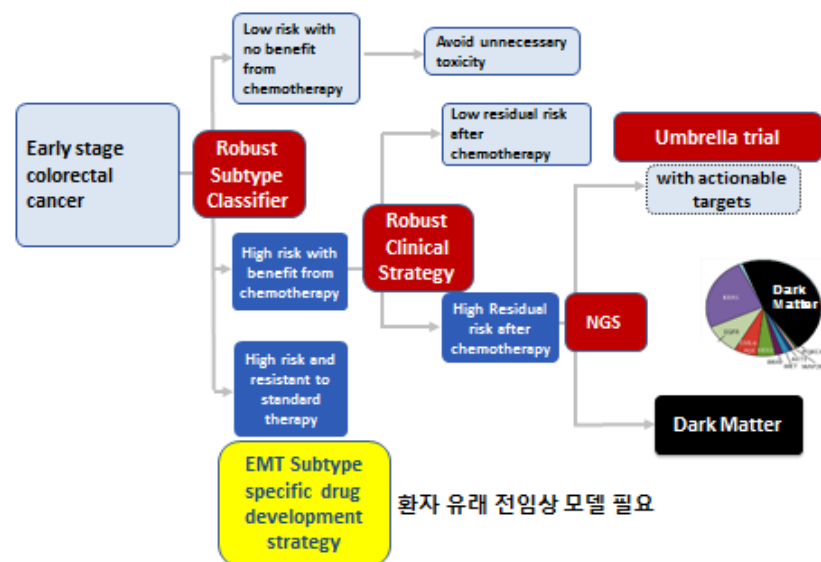
# 로드맵 기반 암 정밀 치료 시스템이 필요함 (Road Map Based Precision Oncology)

폐암 정밀 의료 로드맵



VS

대장암 및 위암의 정밀 의료 로드맵

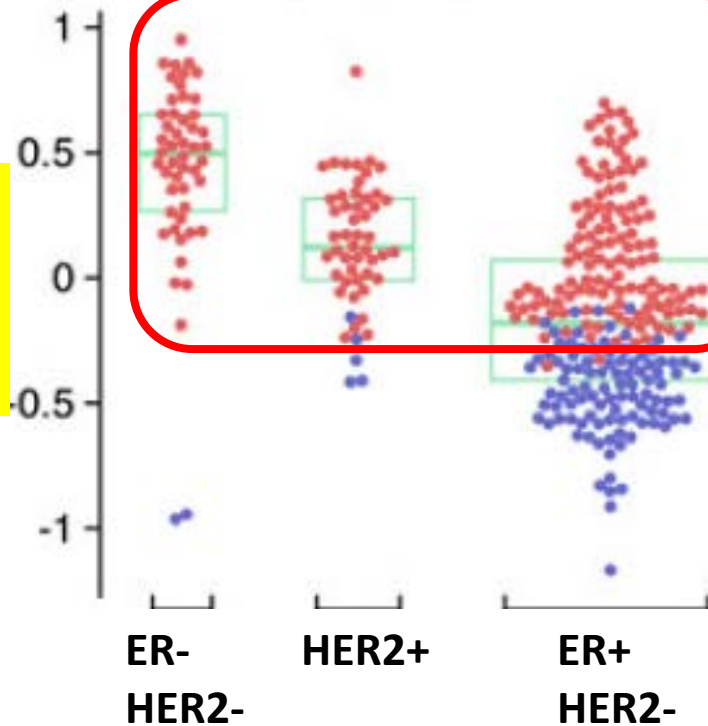


# 유방암의 분자아형과 항암화학요법 반응

(Wirapati et al, Breast Cancer Res 2009)

Gene expression based prognostic algorithm

Expression level of proliferation module

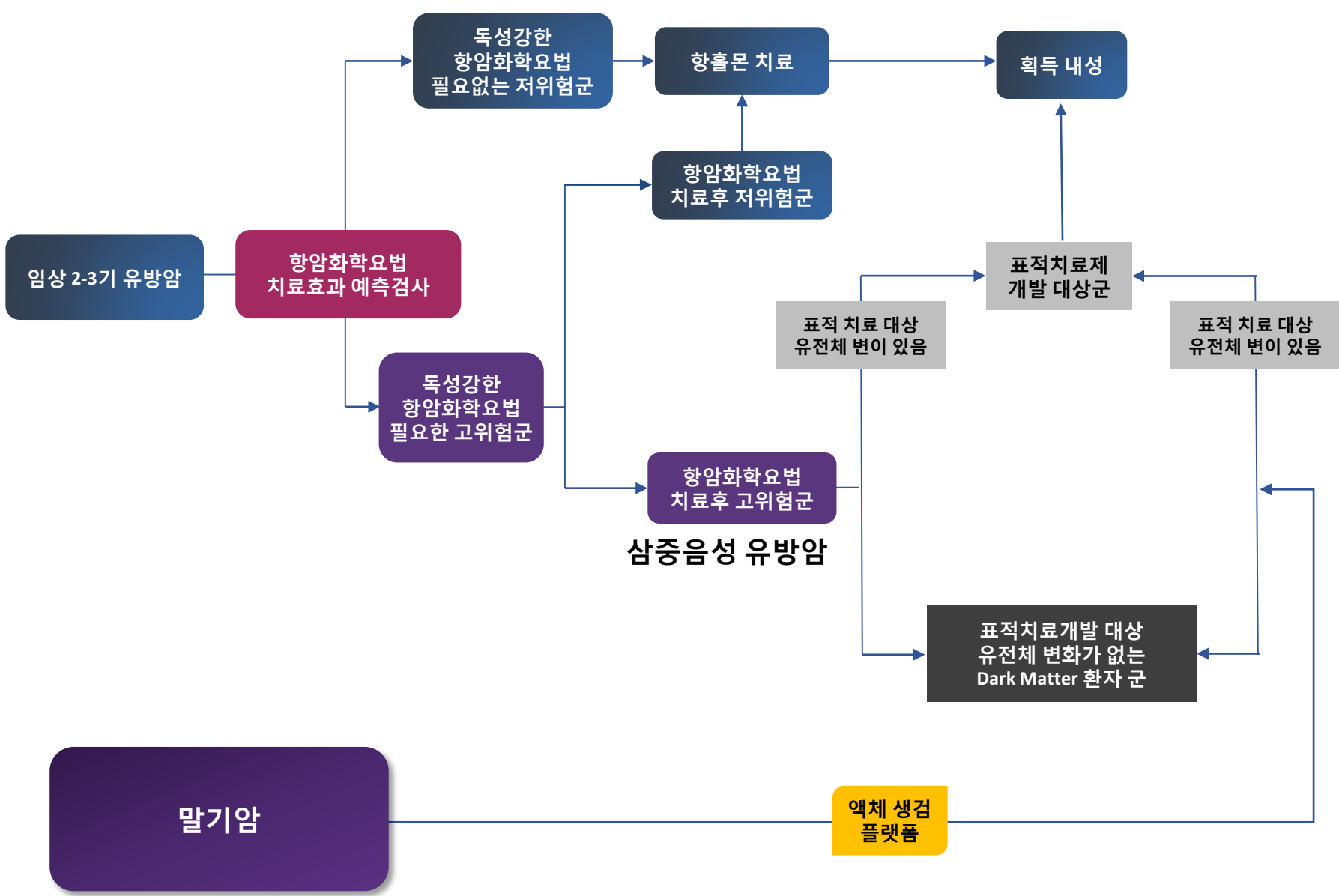


Chemotherapy

4 major subtypes of breast cancer

- HER2+
- ER-/HER2-
- ER+/HER2-/high proliferation
- ER+/HER2-/low proliferation

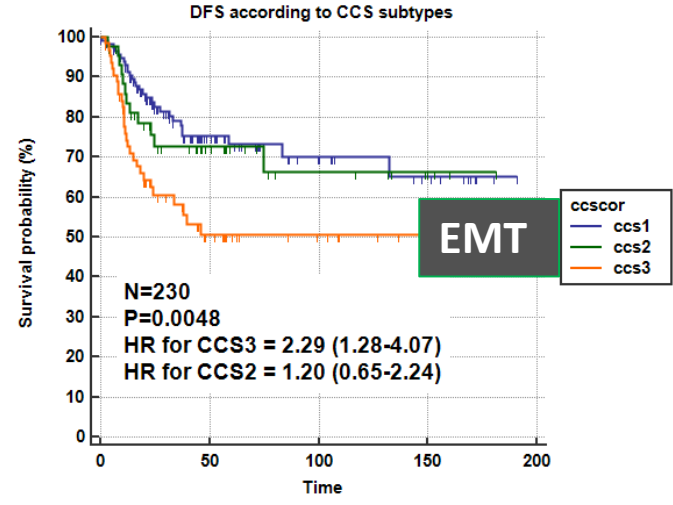
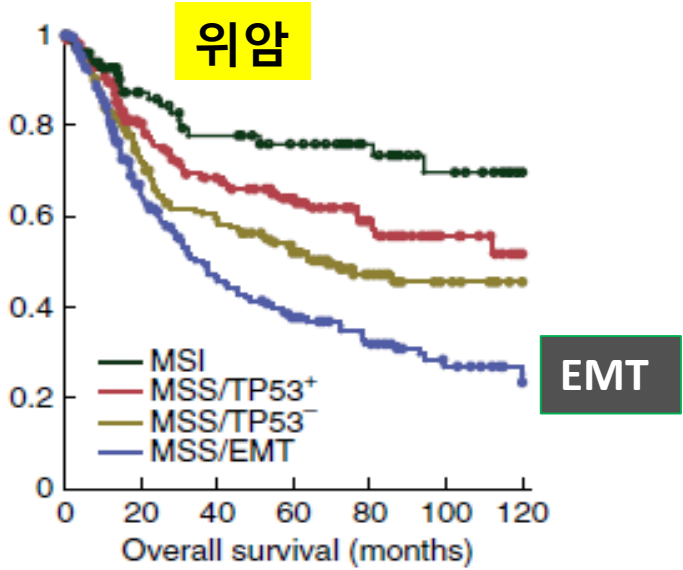
# 유방암의 정밀 의료 로드맵



# 위장관암 (위암, 대장암, 직장암) EMT 분자아형

가장 높은 재발율 + 항암제/방사선 원천 내성 + 다크메터 = 반드시 해결 필요

## EMT 직장암 → 항암제/방사선치료 내성



## EMT 대장암 → 항암제 내성 (Song et al, JAMA Onc 2016)

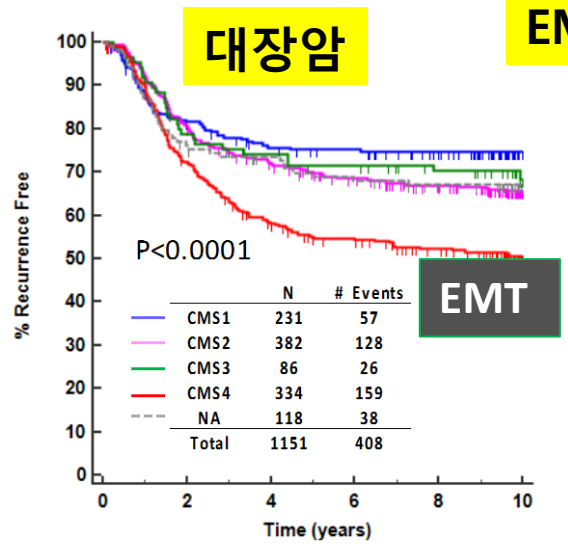
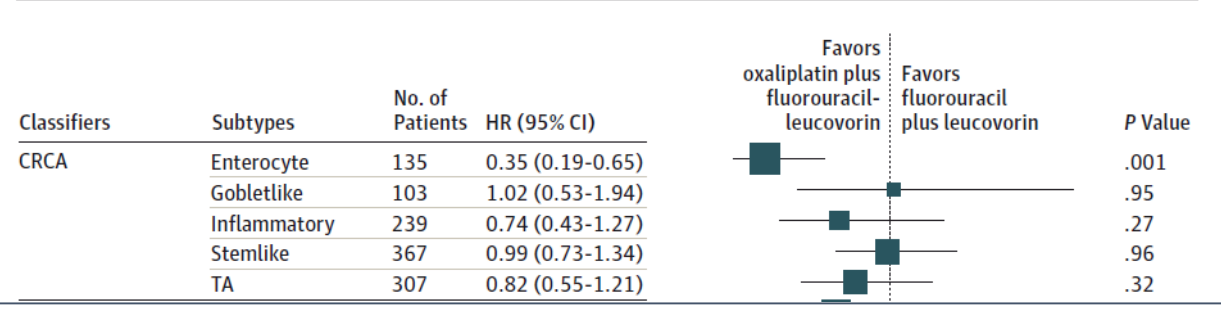
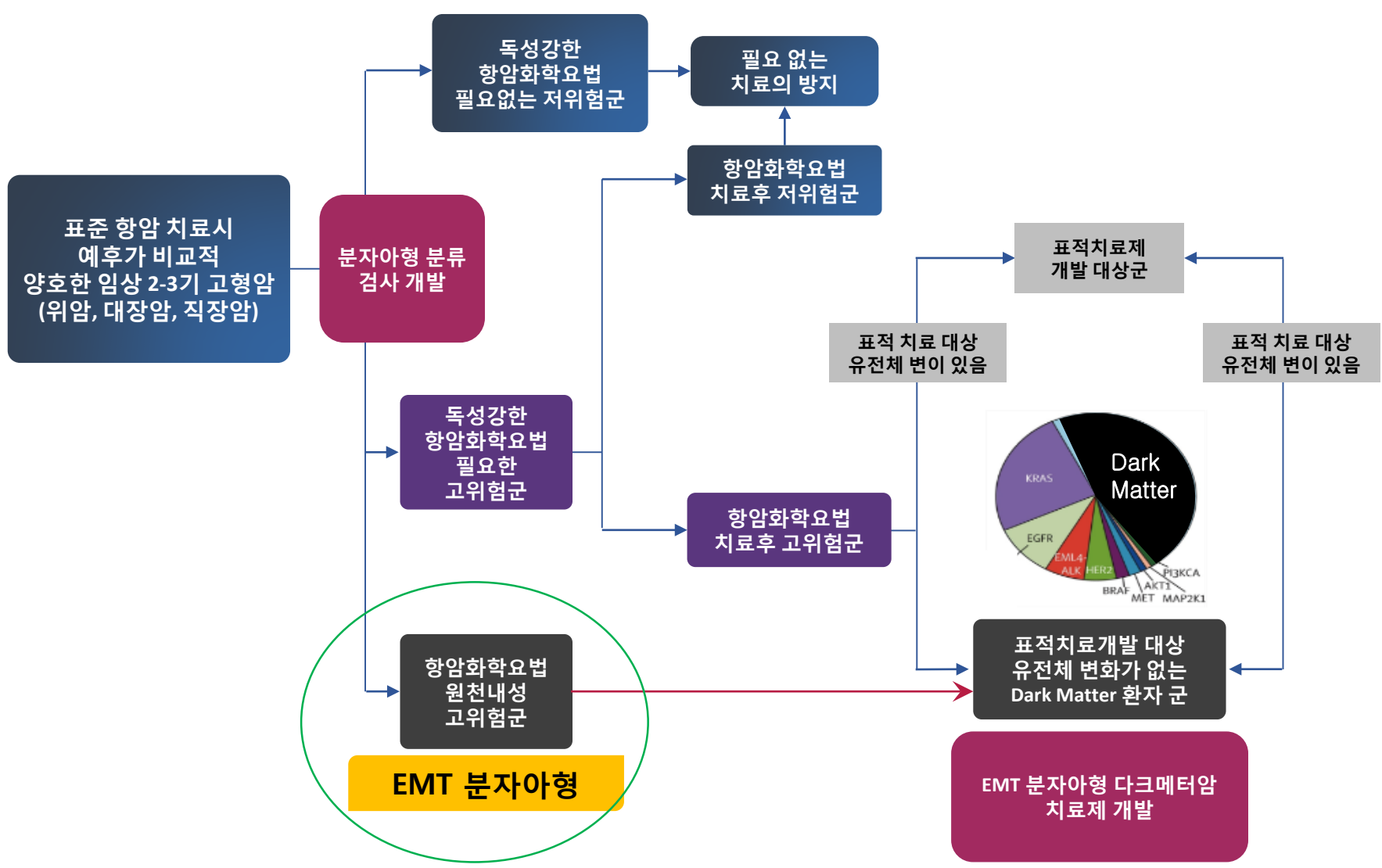


Figure 4. Exploratory Analyses: Forest Plot of Treatment Benefit for Subtypes Identified by Different Classifiers for C-07 Participants With Stage III Disease



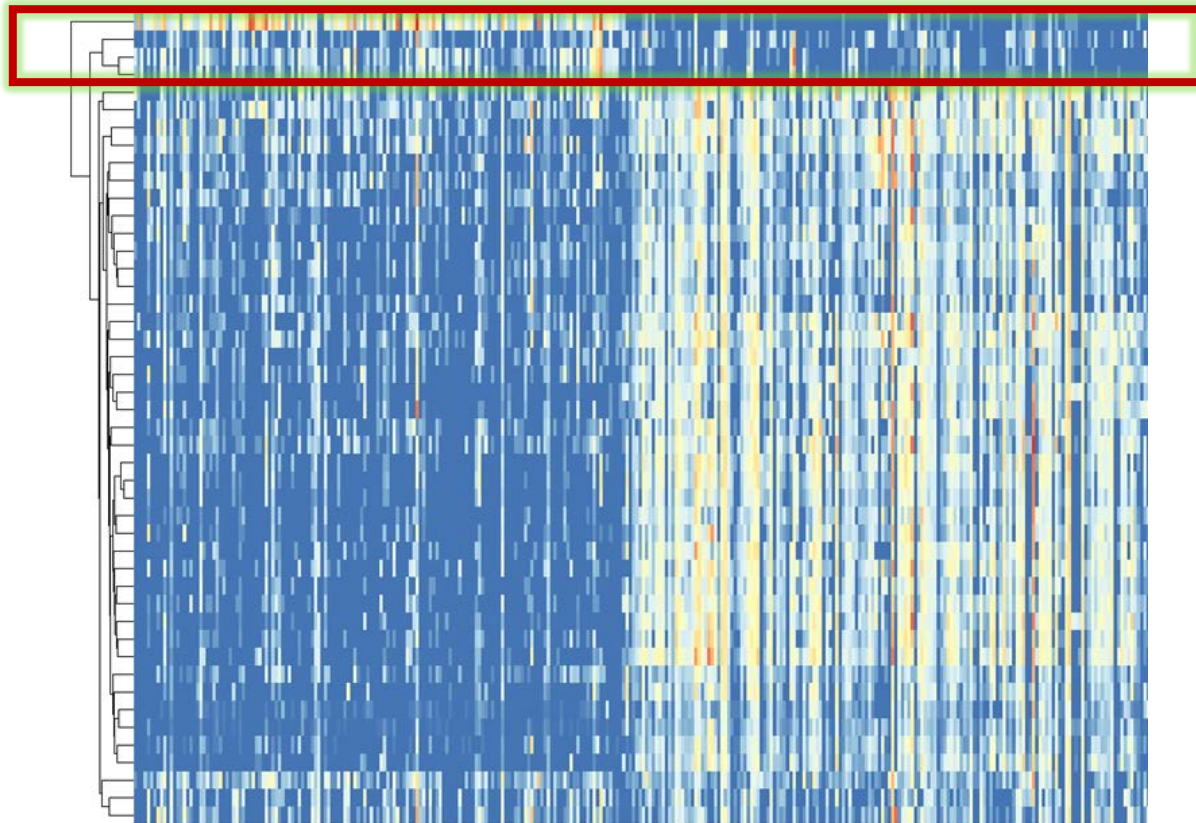


# 위장관암의 정밀의료 로드맵



# 대장암 세포주의 분자아형 분류 결과

- RNA sequencing (46 colorectal cancer cells)
- Clustering with EMT gene signature (Euclidean / Pearson correlation)



**46개 대장암 세포주중 3개만이 EMT subtype**

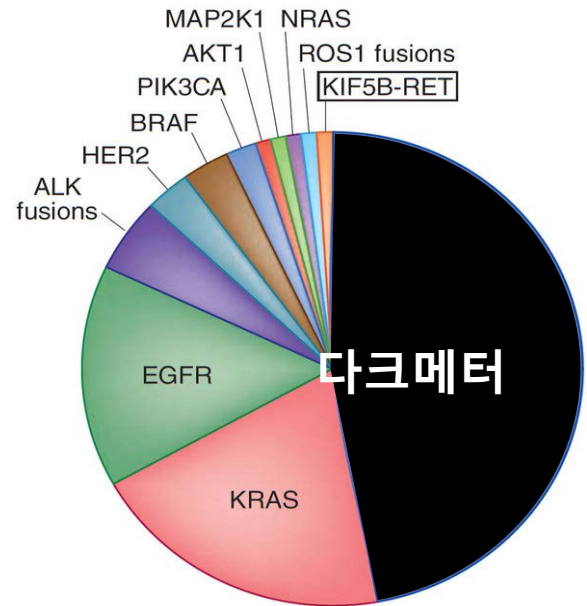
# 다크메터암 치료제 개발의 임상 적용성

**표적 치료제 개발  
제약사 도메인 과잉 경쟁**

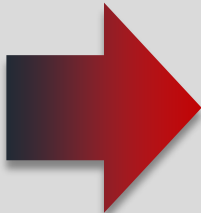
올무티닙 개발중단의 두번째 이유, 경쟁약에 밀렸다(?)

기사일련: 2016-10-03 21:29 | 수정: 2016-10-03 21:29

바이오스펙테이터 김성민 기자  
아스트라제네카 '타그리소', 선진국서 빠른 허가 승인



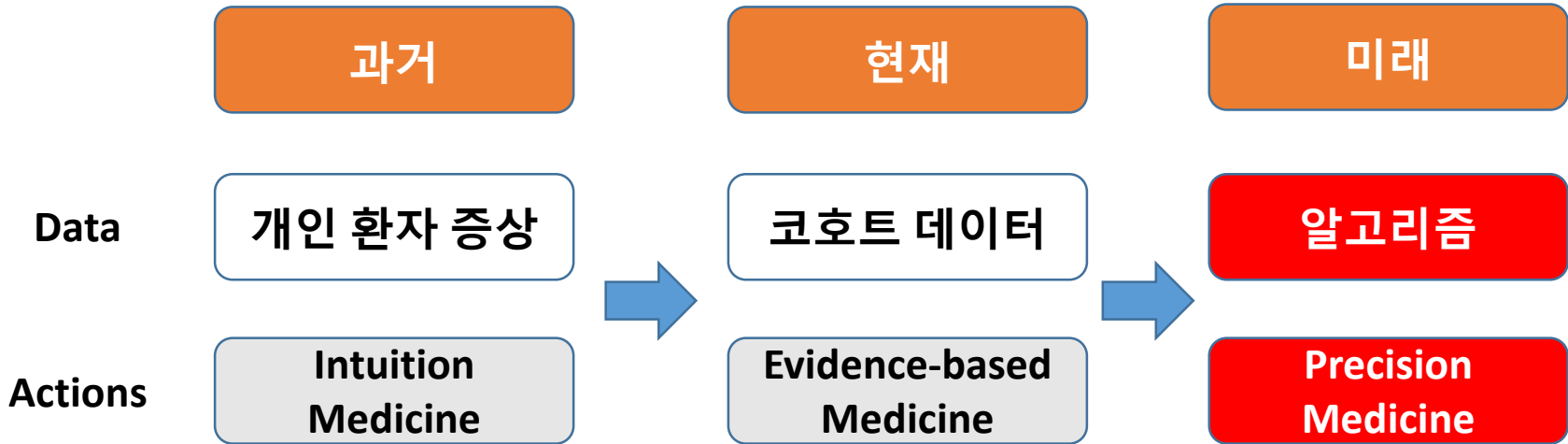
**다크메터 암**  
현재 가능한 유전체 분석법으로  
cancer driver 가 발견되지 않는 암



표적이 없어 제약사 주도  
치료제 개발이 어려움

**정밀 의료 로드맵은 누가 구축?**

# 의료 패러다임의 진화



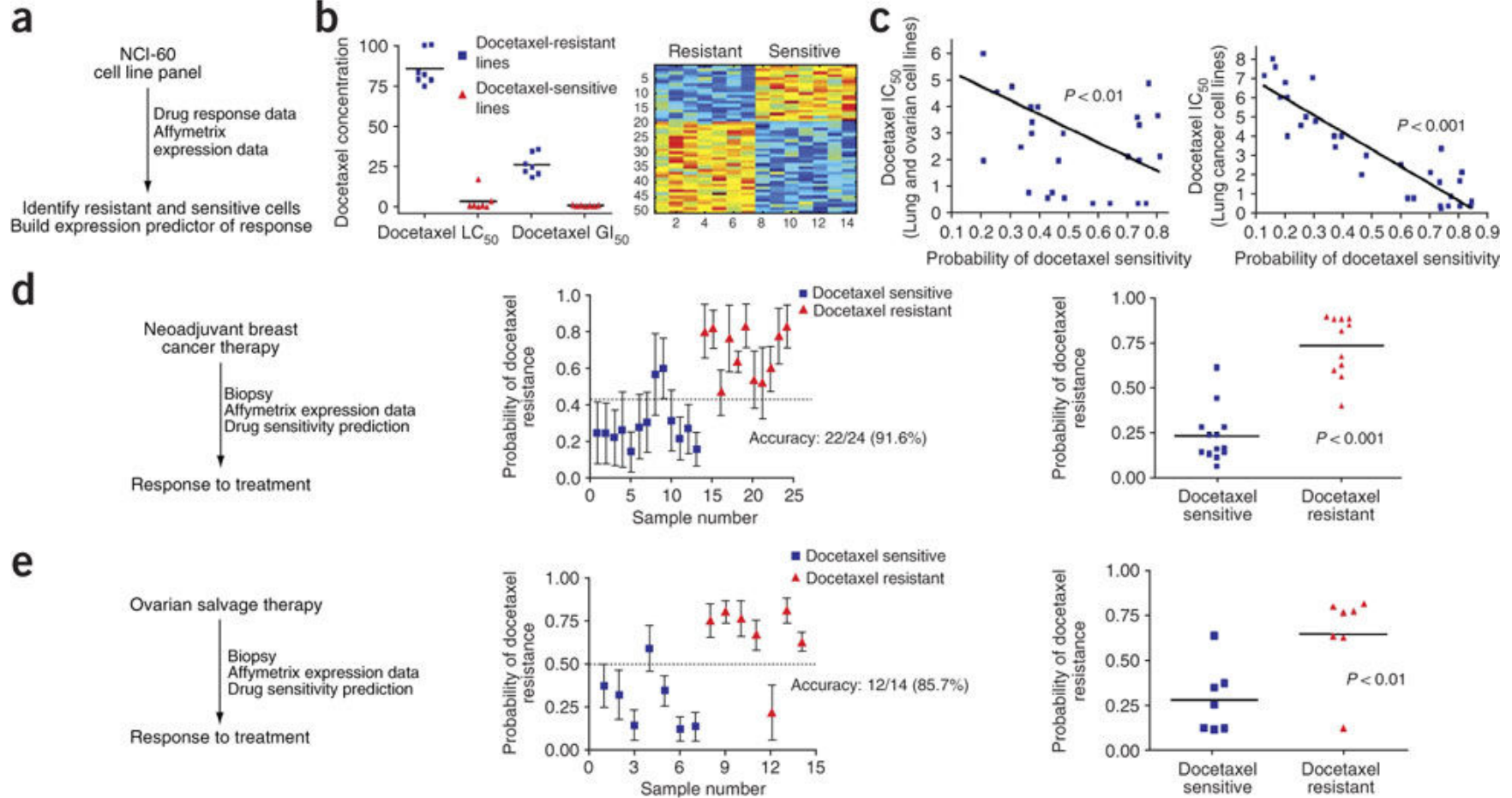
# 빅데이터 연구의 문제점



Source: MaRSHealthKick

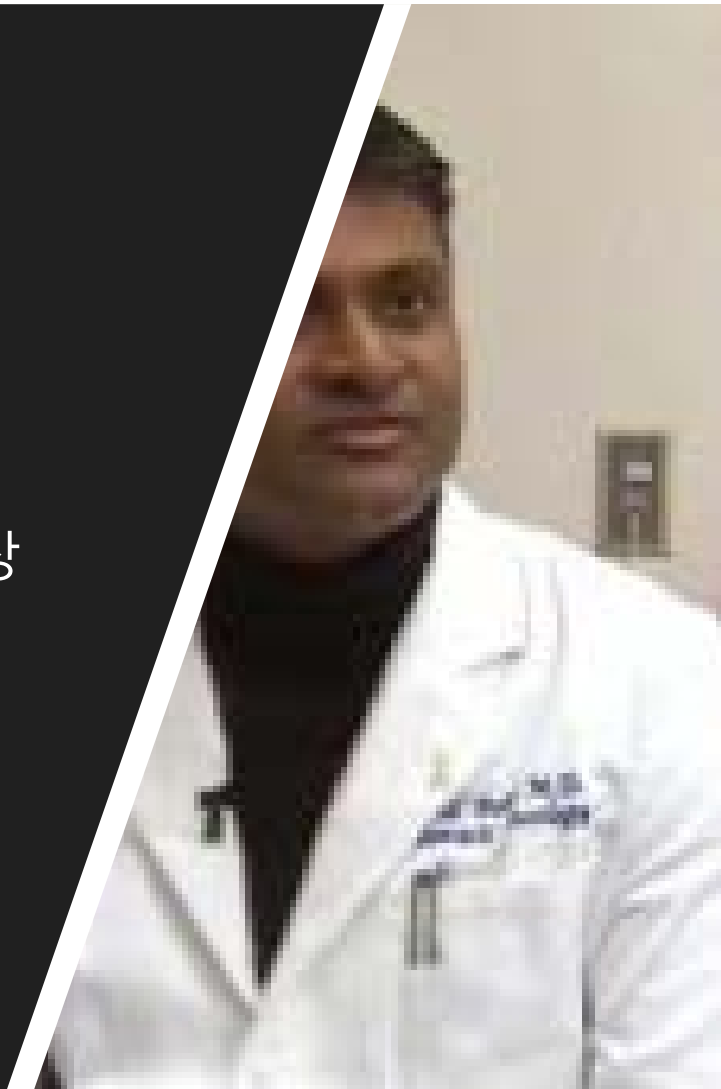
# 유전체 분석으로 특정 항암제 치료 효과 예측 가능!

Potti et al, Nature Medicine 2006



# Duke 대학 Anil Potti 사건

- 2004-2010년 사이 40개의 논문 (NEJM, Nature Medicine 등)
- 개발된 알고리즘을 근거로 3개의 맞춤형 항암치료 임상시험 진행
- 1500시간 자료 분석 등 오랜 조사 끝에 조작되거나 잘못 분석된 결과로 결론
- Duke 대학은 미국암학회에 8억원 연구비 배상
- 13명 환자의 고소 사건
- 대부분의 논문 취소
- 2012년 Institute of Medicine Guideline 마련의 계기





# 치료 효과 예측 검사 개발의 어려움



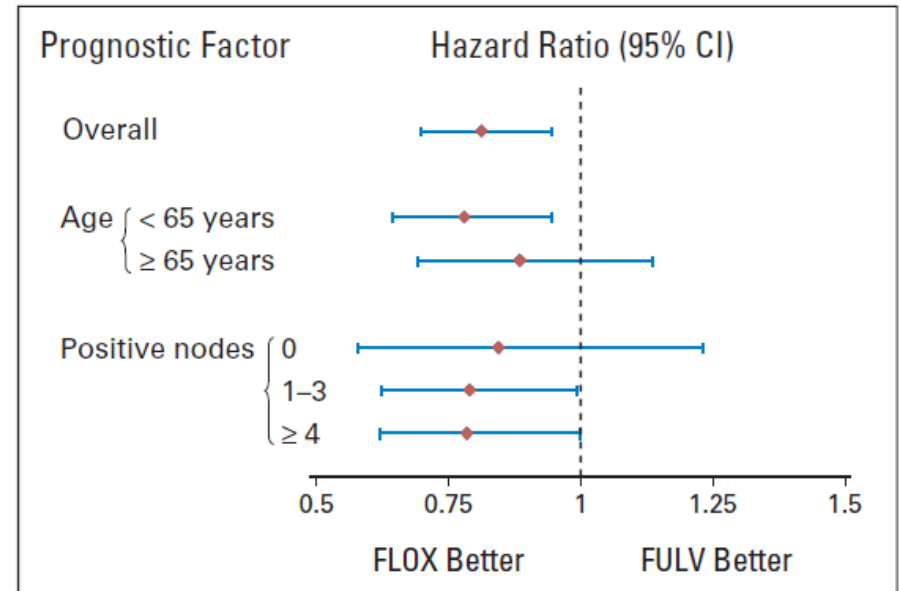
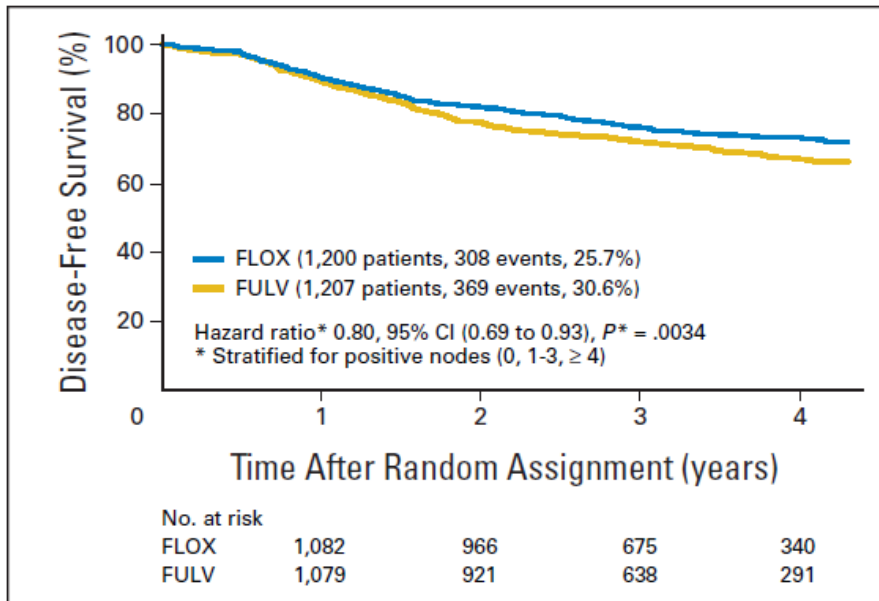
Source: MaRSHealthKick

# NSABP C-07

Kuebler et al, JCO 2007

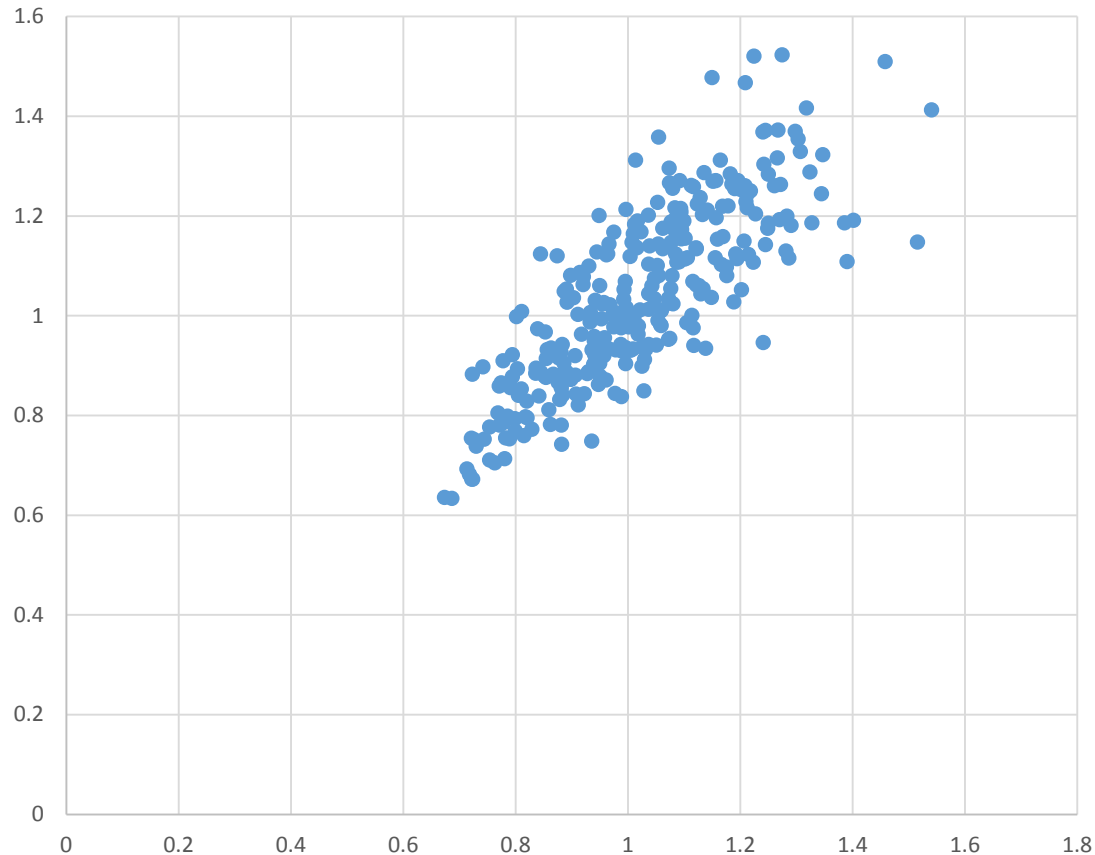
Small but significant benefit from oxaliplatin

No subset that did not benefit

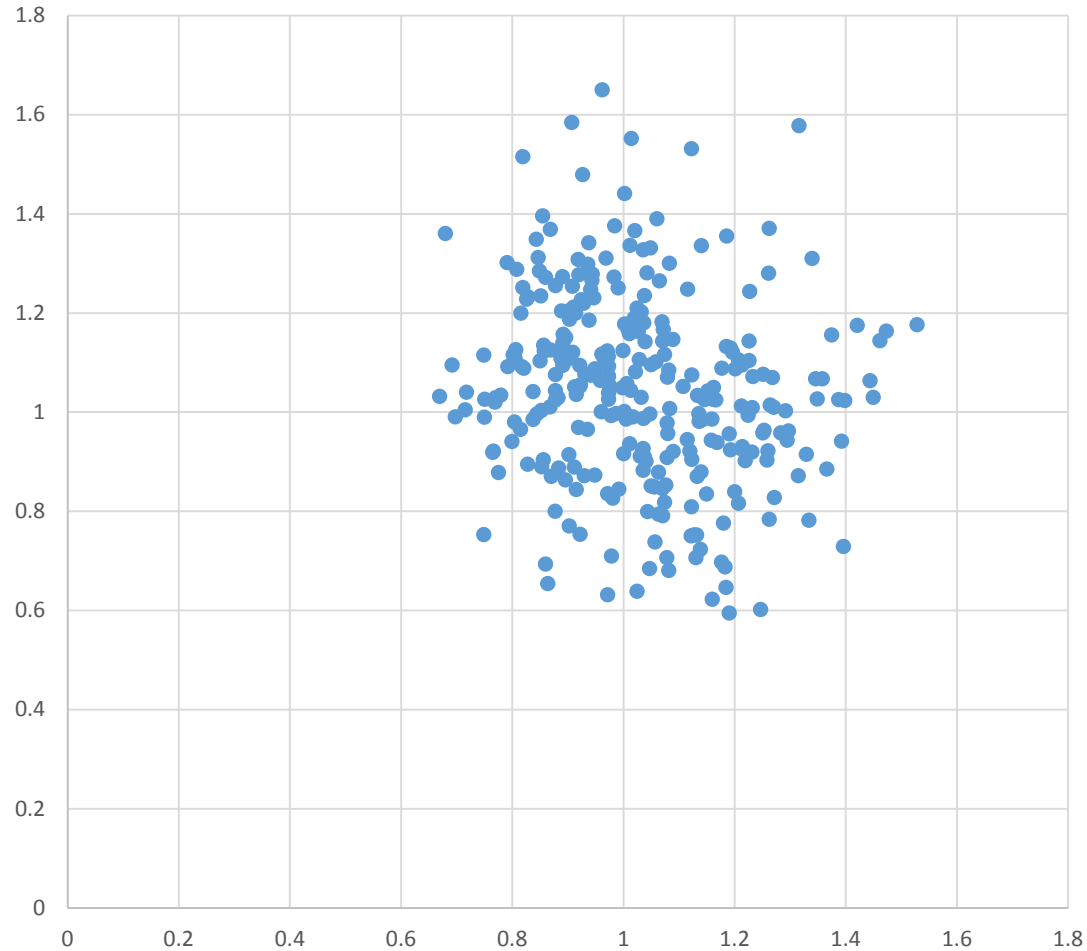


유전체 분석을 통해 치료효과 예측 검사를 개발할 수 있을까?

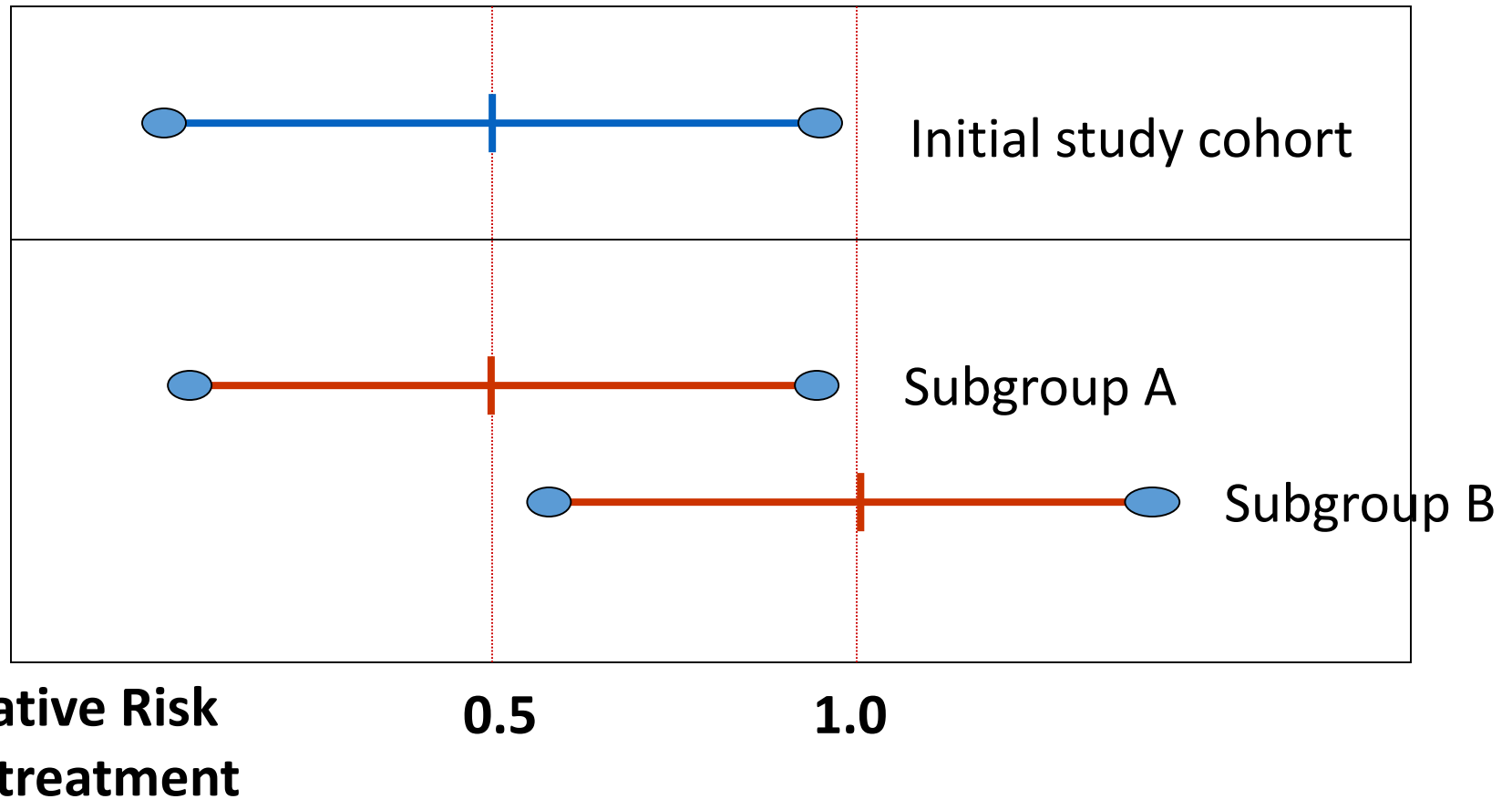
전체 1700명 대장암 환자군을 둘로 나누어 discovery cohort에서  
예후 예측 유전자 발굴후  
나머지 validation cohort 에서 검증한 결과  
(NSABP C-07 Gavin et al, JCO 2015 and Song et al, JAMA Oncology 2016)



전체 1700명 대장암 환자군을 둘로 나누어 discovery cohort에서  
치료효과 예측 유전자 발굴후  
나머지 validation cohort 에서 검증한 결과  
(NSABP C-07 Gavin et al, JCO 2015 and Song et al, JAMA Oncology 2016)

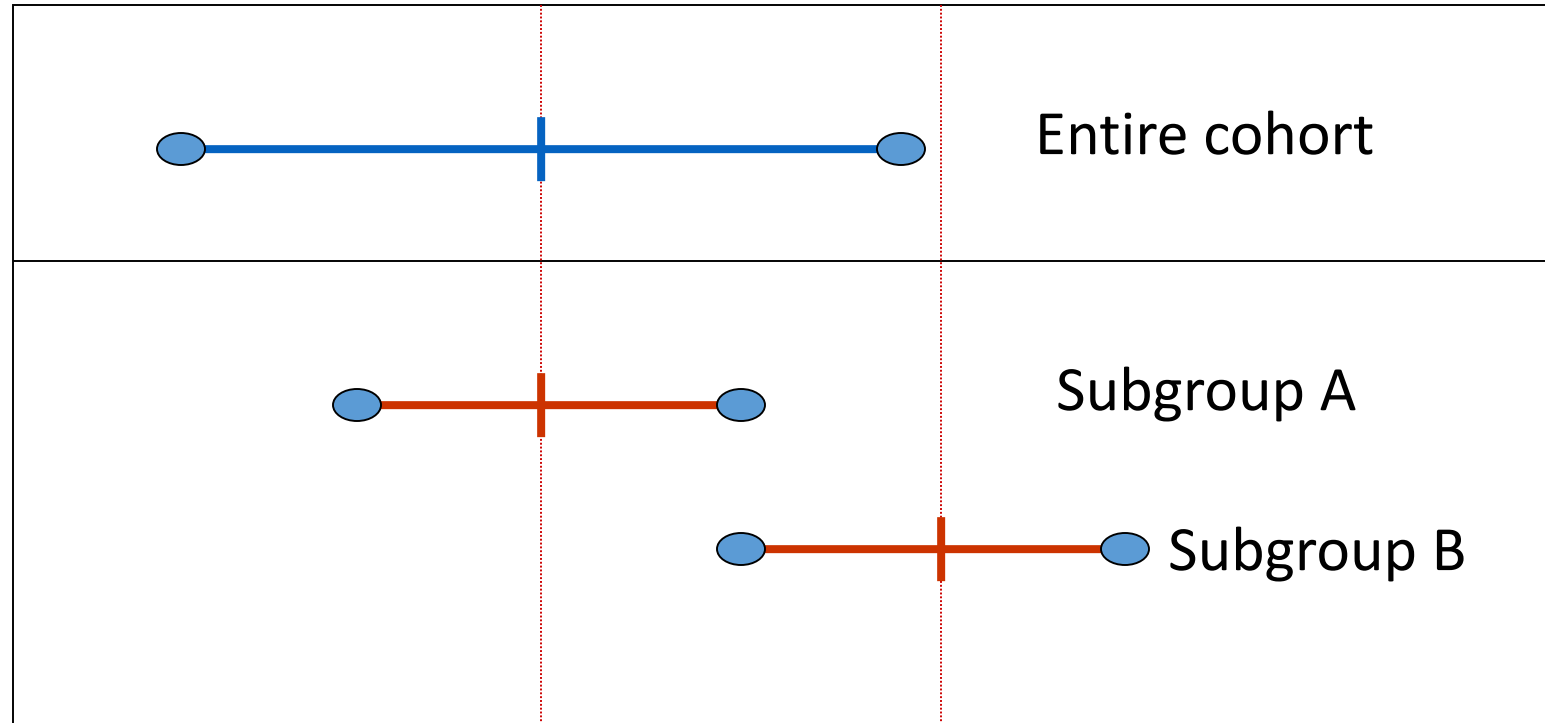


# Do these really differ?



- Subgroup B looks like no benefit, Subgroup A has significant benefit
- How do we know that true effect in each group is not 0.75?

# Why does interaction test require 4x sample size?



**Relative Risk**

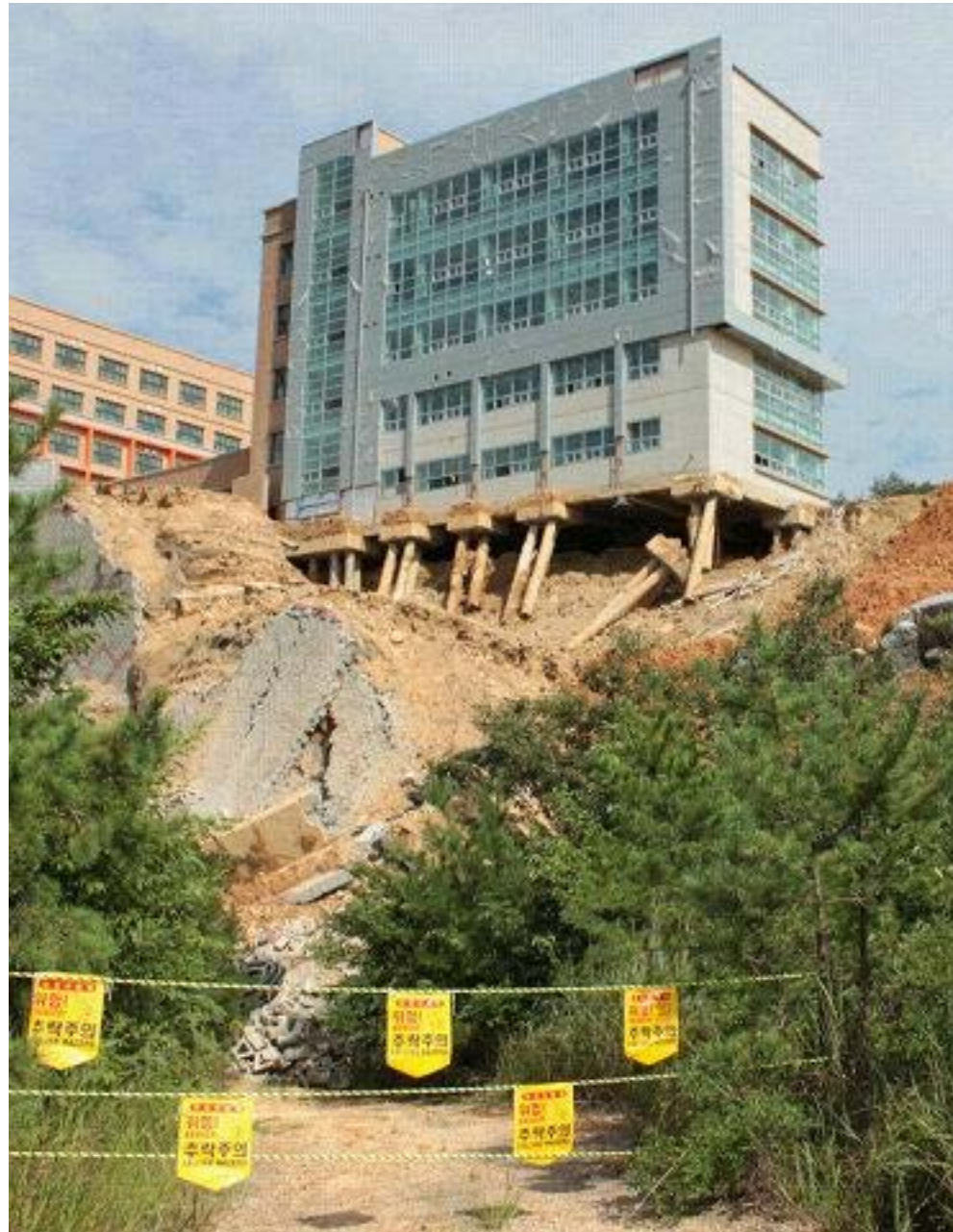
**0.5**

**1.0**

Sample size = initial sample size x 2 (two subgroups) x 2 (not enough for CI to exclude 1, CIs of each subgroups must exclude each other)

Sample size required for interaction test  
(to provide 90% power, assumed 50% prevalence of marker)

| <b>Hazard Ratio</b> | <b>Sample size:<br/>main effect</b> | <b>Sample size:<br/>interaction</b> |
|---------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>1.4</b>          | <b>371</b>                          | <b>1488</b>                         |
| <b>1.6</b>          | <b>191</b>                          | <b>764</b>                          |
| <b>1.8</b>          | <b>122</b>                          | <b>488</b>                          |
| <b>2.0</b>          | <b>88</b>                           | <b>352</b>                          |

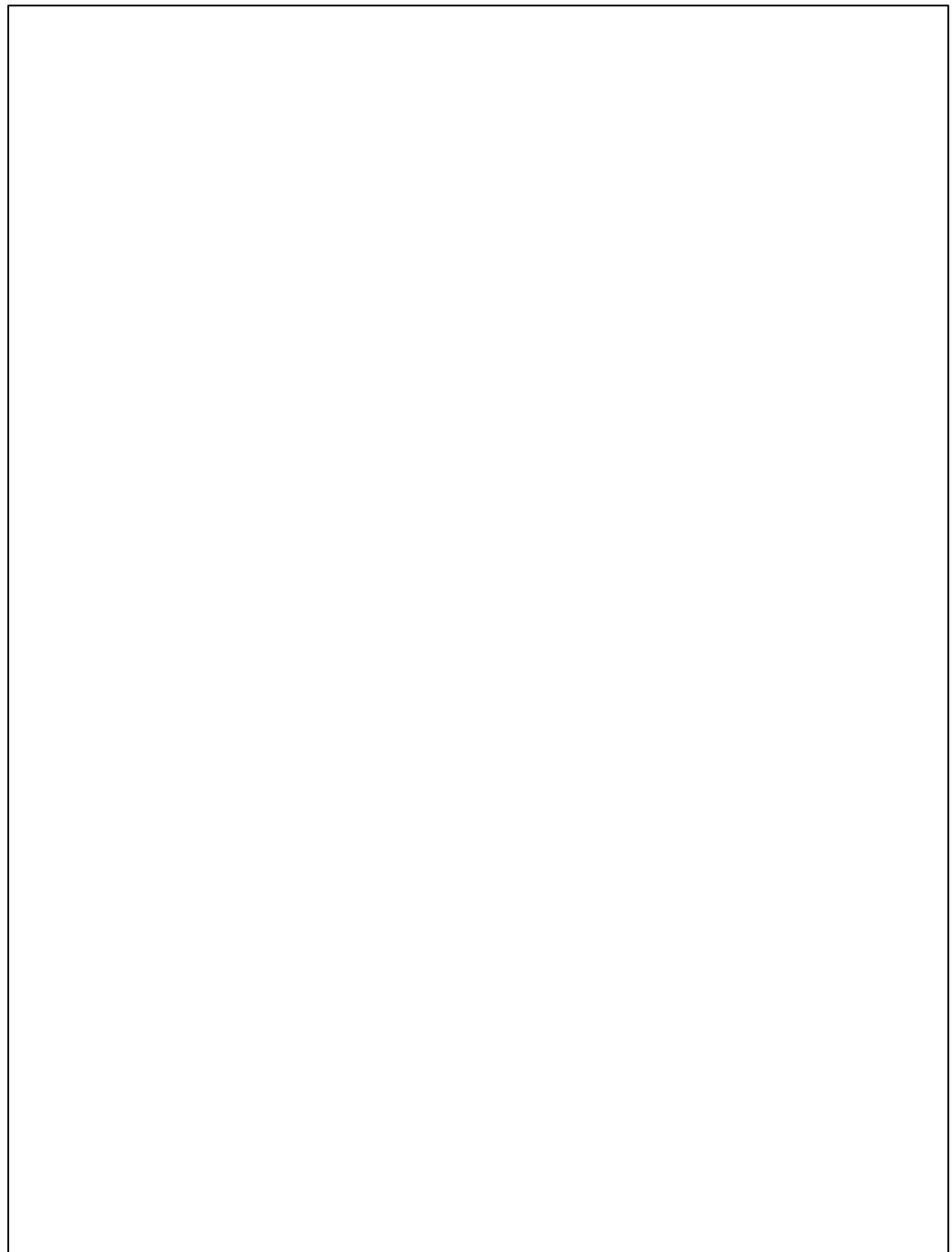




**High false positive  
rate of Omics studies**



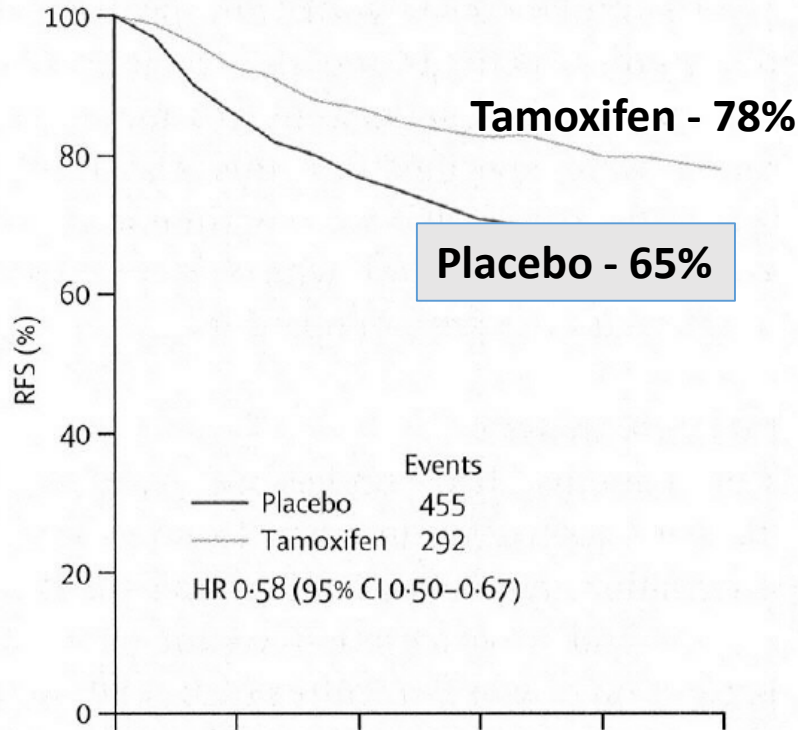
**IOM guideline for  
Molecular Cancer  
Diagnostics, 2012**



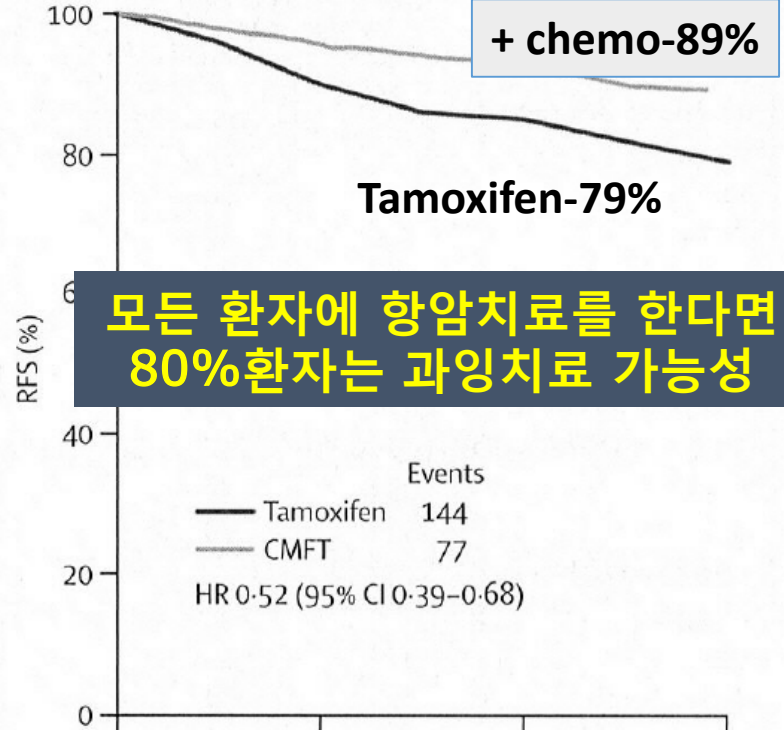
# 홀몬 수용체 양성 초기 유방암 환자의 치료

(Fisher et al, Lancet 2004)

## NSABP B-14



## NSABP B-20



**모든 환자에 항암치료를 한다면  
80%환자는 과잉치료 가능성**

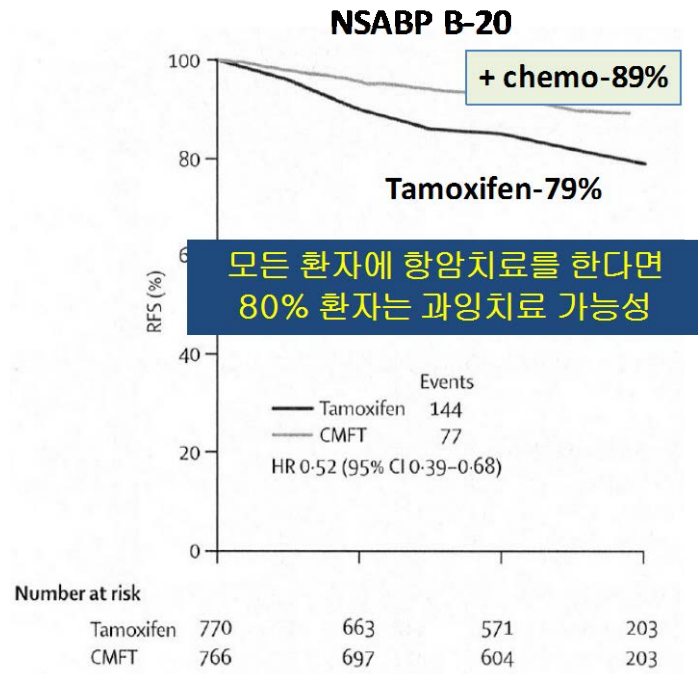
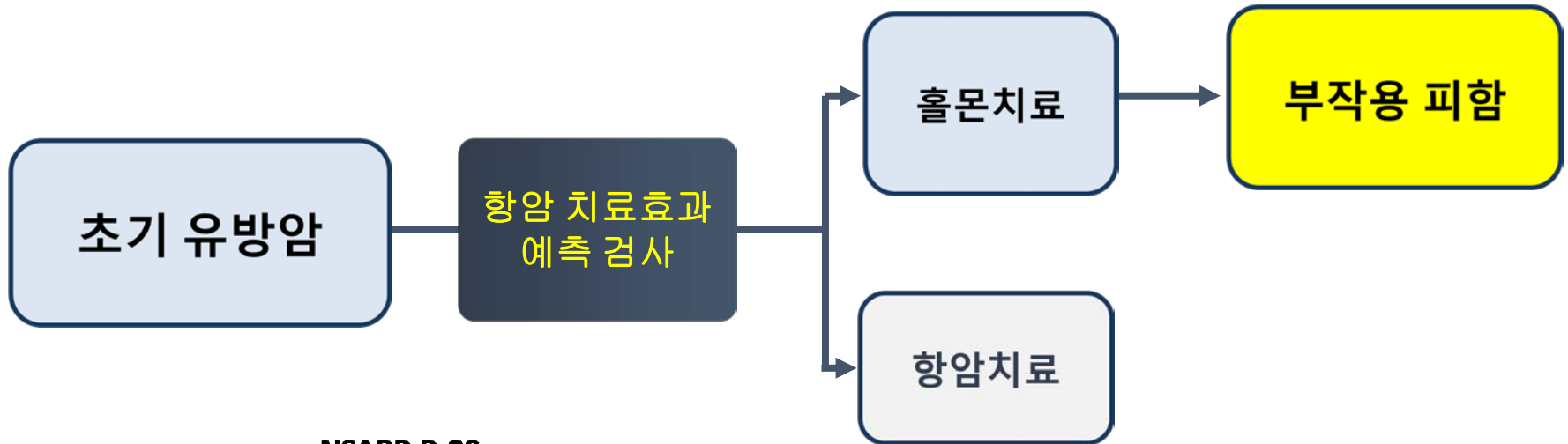
Number at risk

|           |      |      |      |     |     |     |
|-----------|------|------|------|-----|-----|-----|
| Placebo   | 1413 | 1144 | 958  | 819 | 705 | 484 |
| Tamoxifen | 1404 | 1245 | 1085 | 958 | 824 | 581 |

at risk

|           |     |     |     |     |
|-----------|-----|-----|-----|-----|
| Tamoxifen | 770 | 663 | 571 | 203 |
| CMFT      | 766 | 697 | 604 | 203 |

# 유방암 환자 정밀 의료 로드맵 (circa 2000)

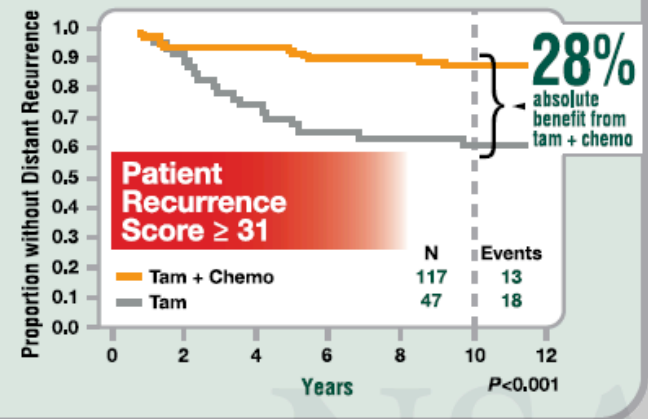
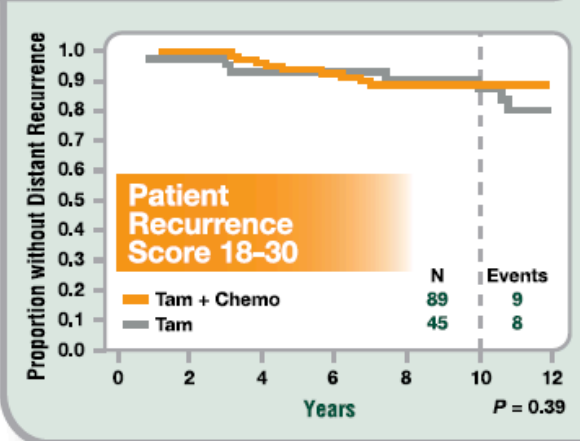
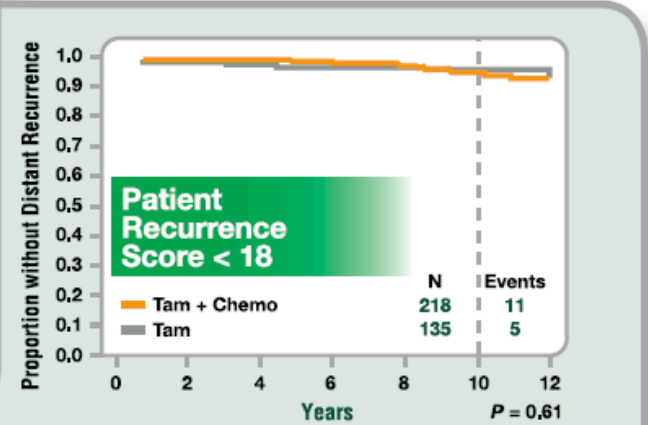
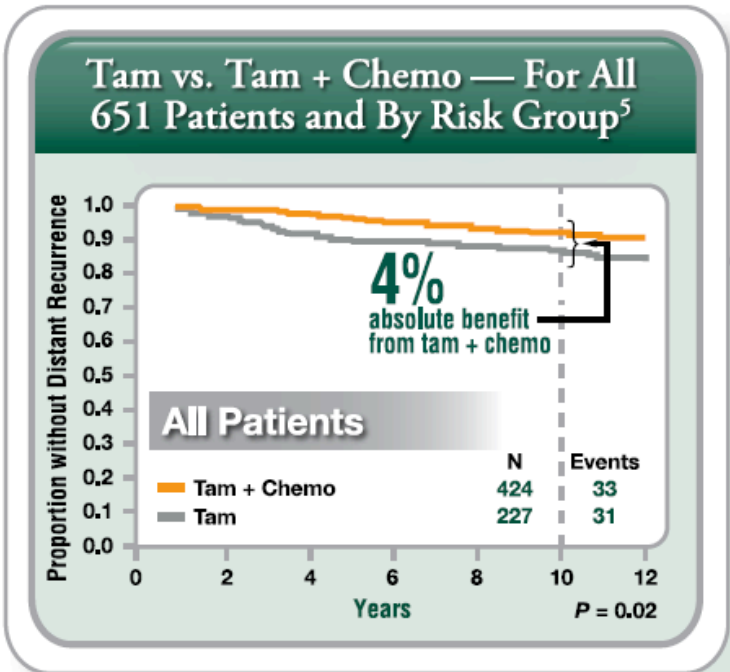


## Clinical guidelines

| Category     | NCCN       |        | St Gallen  |        |
|--------------|------------|--------|------------|--------|
|              | % of pts   | DRFS10 | % of pts   | DRFS10 |
| <b>Low</b>   | <b>7.9</b> | 0.93   | <b>7.9</b> | 0.95   |
| Intermediate | -          | -      | 33.2       | 0.91   |
| High         | 92.1       | 0.85   | 58.8       | 0.81   |

# 항암 치료 효과는 OncotypeDx 검사시 31점 이상 환자에만 나타남 (Paik et al, NEJM 2004 & Paik et al, JCO 2006)

NSABP B-20 임상 시험 환자 유래  
조직을 이용한 검증



# 2004년 당시 유방암 치료 가이드라인

| Category                | NCCN       |                    | St Gallen  |                    | OncotypeDx  |                    |
|-------------------------|------------|--------------------|------------|--------------------|-------------|--------------------|
|                         | % of pts   | DRFS <sub>10</sub> | % of pts   | DRFS <sub>10</sub> | % of pts    | DRFS <sub>10</sub> |
| <b>Low</b><br>(항암치료 안함) | <b>7.9</b> | 0.93               | <b>7.9</b> | 0.95               | <b>50.6</b> | 0.93               |
| Intermediate            | -          | -                  | 33.2       | 0.91               | 22.3        | 0.86               |
| High                    | 92.1       | 0.85               | 58.8       | 0.81               | 27.1        | 0.69               |

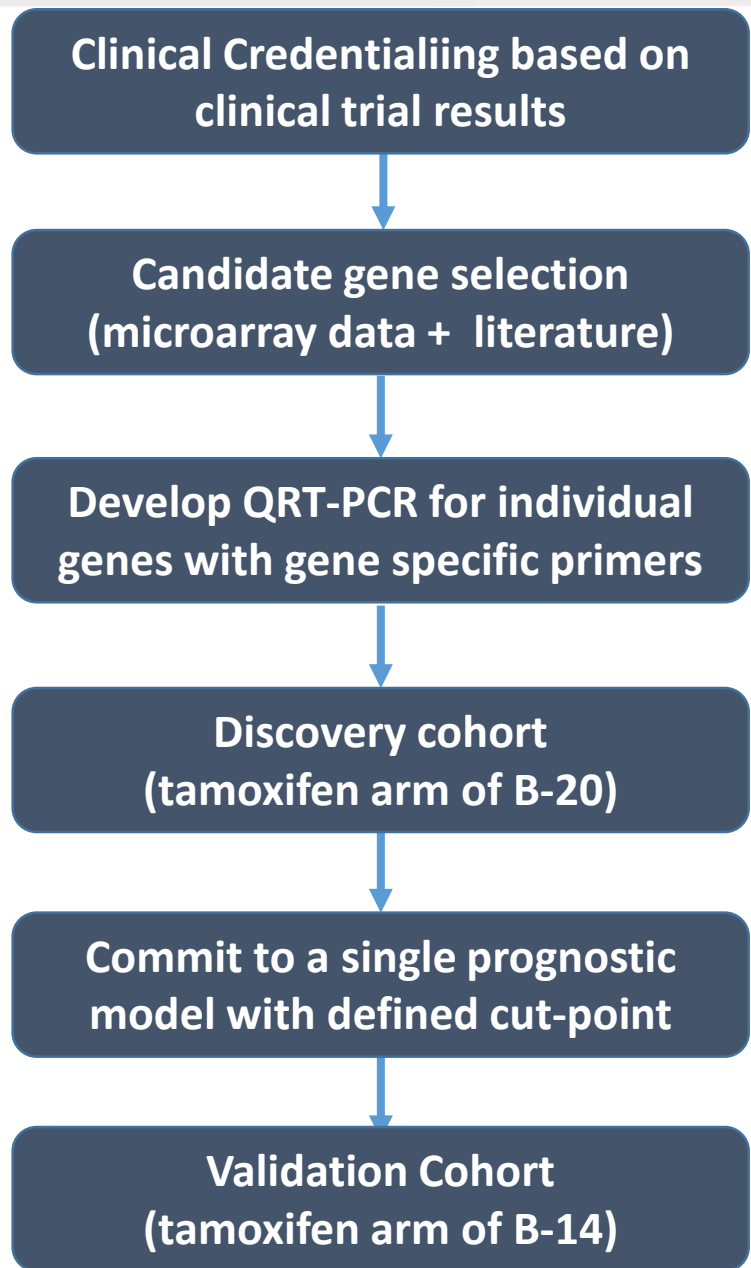
# NSABP Biospecimen Bank

- 1971년 National Cancer Act 에 근거해 조직된 국립 대기관 임상시험 그룹
- 15만명 이상의 유방암 및 대장암 환자 대상 대기관 임상시험시행
- 모든 환자 유래 바이오 샘플 बैं킹
- 연간 30억 -50억 국가 연구비 보조



# OncotypeDx 개발 과정

(Paik et al, NEJM 2004)



## 임상 적용 성공 요인

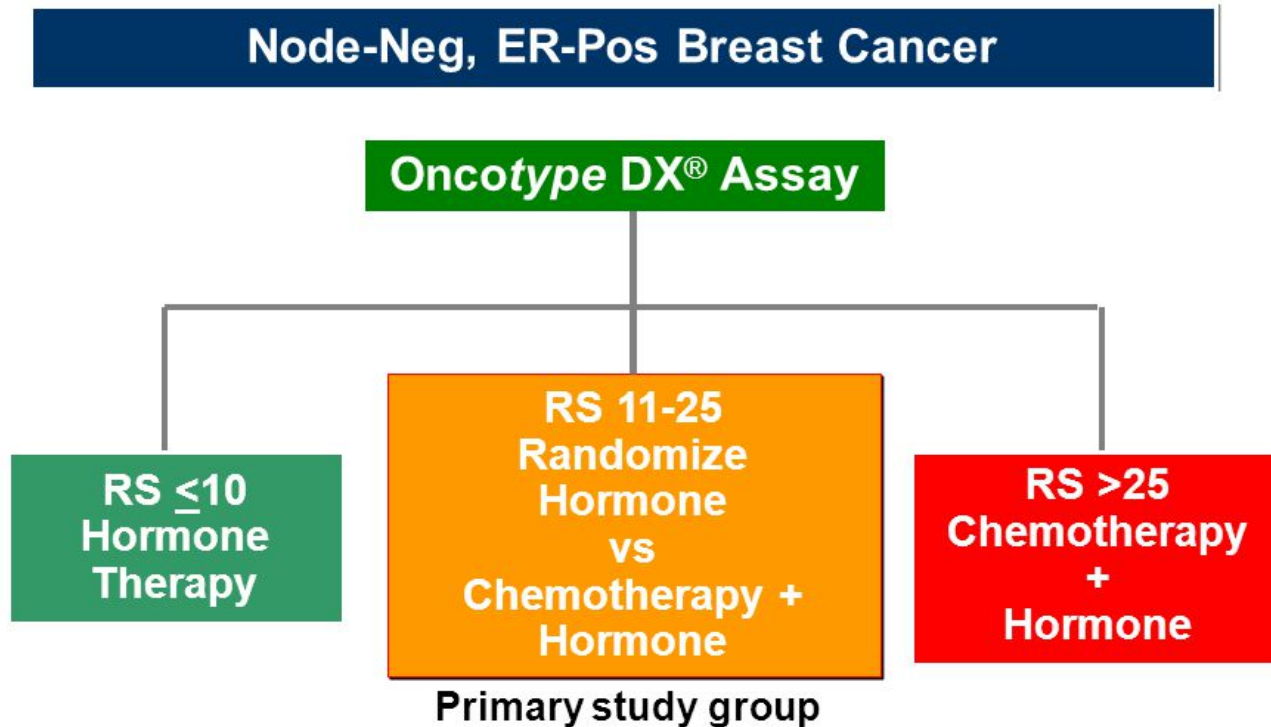
- 임상 시험 그룹에서 철저히 임상 적용성에 근거한 연구 개발 목표 설정
- 오픈 인노베이션 통한 최신 시료 분석 방법 개발
- 임상 시험 그룹 조직 은행
- 임상 시험 그룹 통계 센터에서 진행된 투명한 데이터 분석



- 유방암 임상 가이드라인에 포함
- 90% 시장 점유
- 누적 70만건 이상 시행

# OncotypeDx 최종 전향적검증을 위한 대규모 다기관 임상시험

## Schema: TAILORx

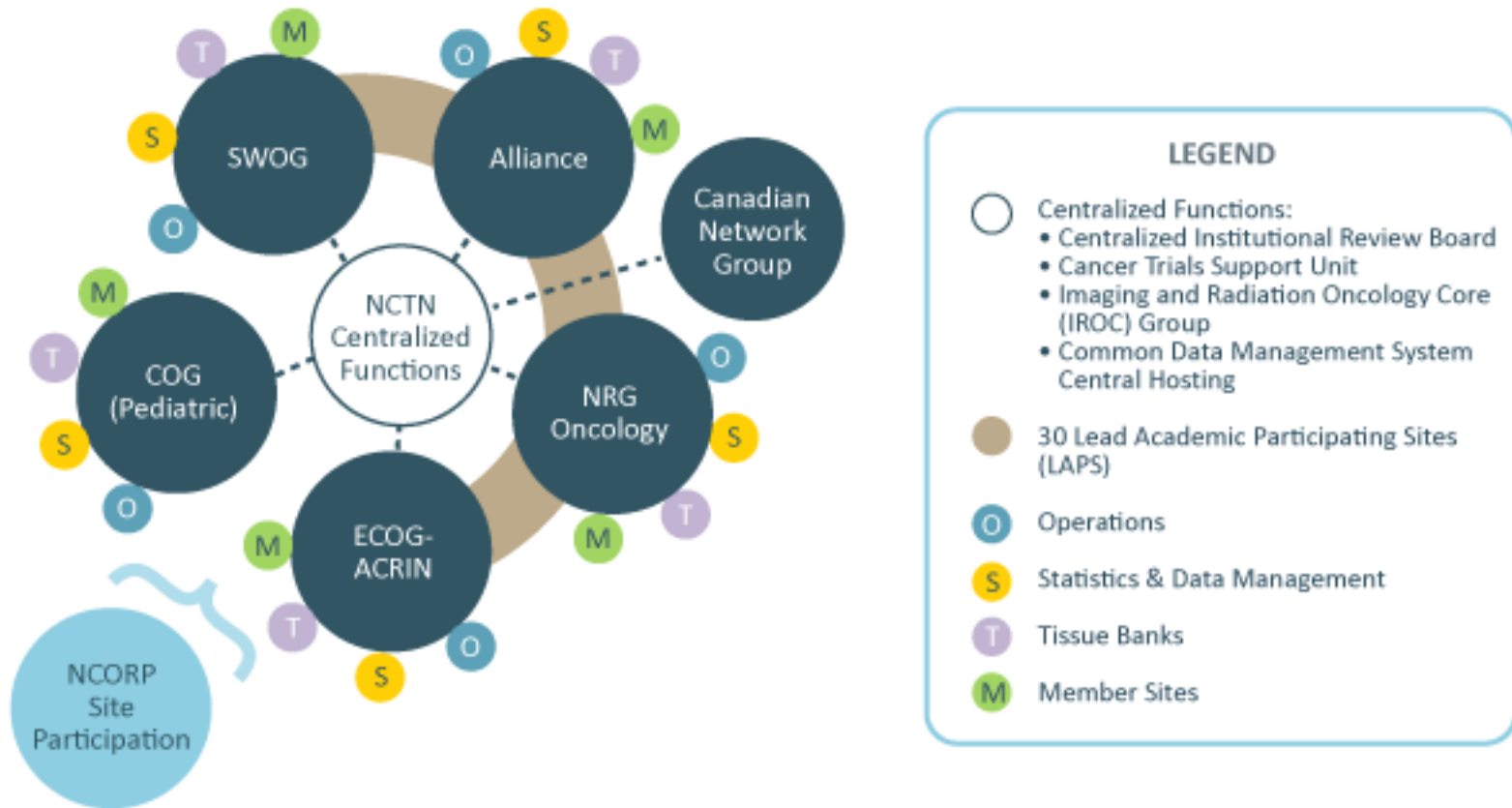


To determine whether adjuvant hormonal therapy is *not inferior* to adjuvant chemohormonal for patients in the “primary study group”

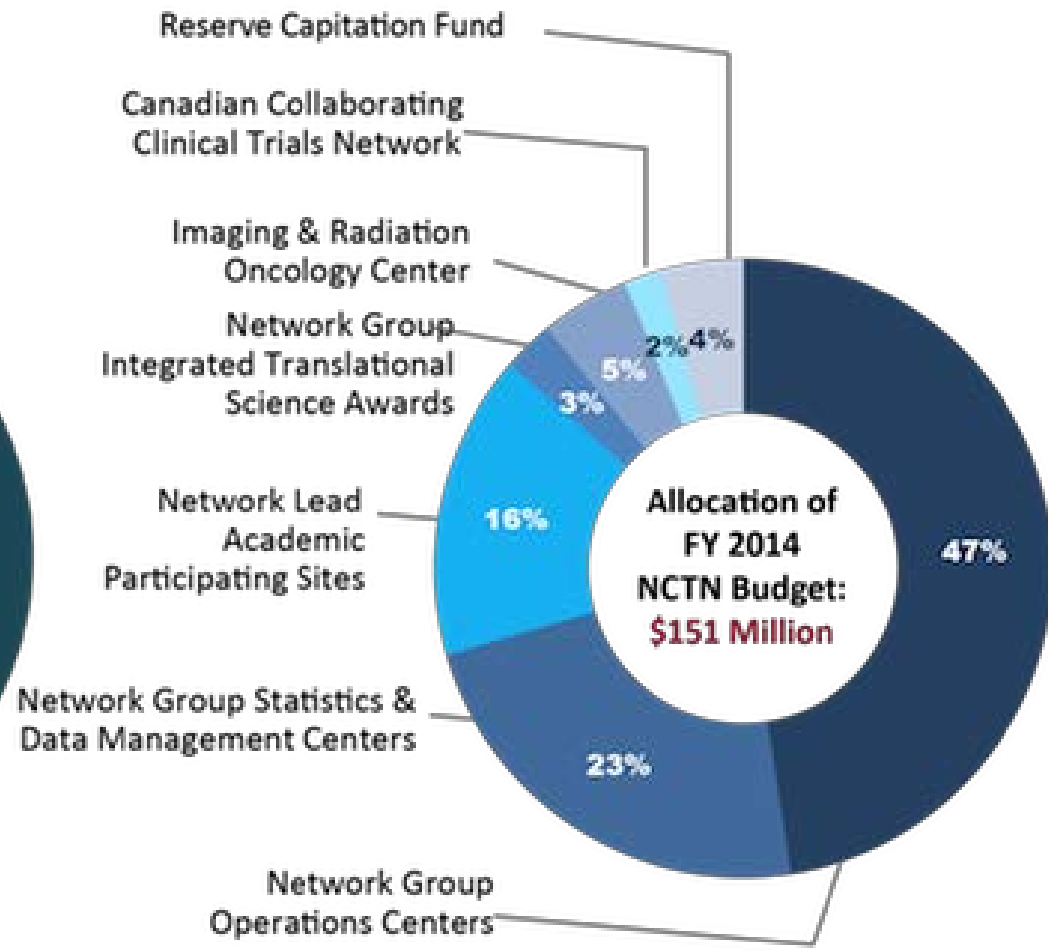
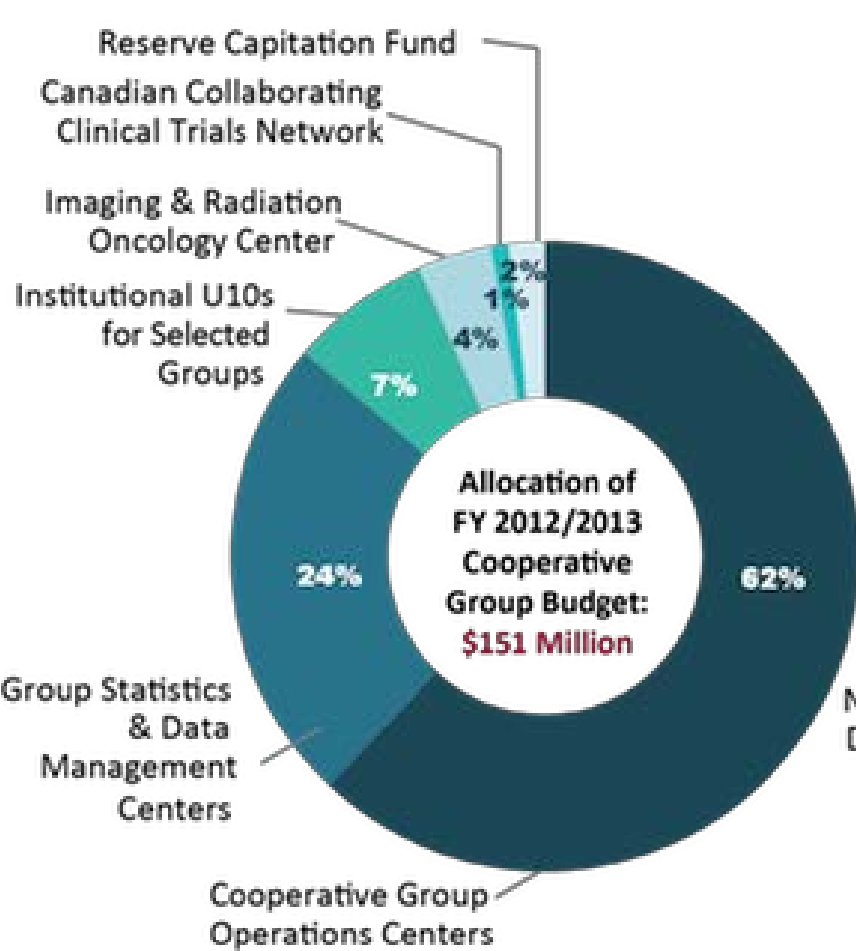


# 북미 항암 임상시험 그룹 인프라

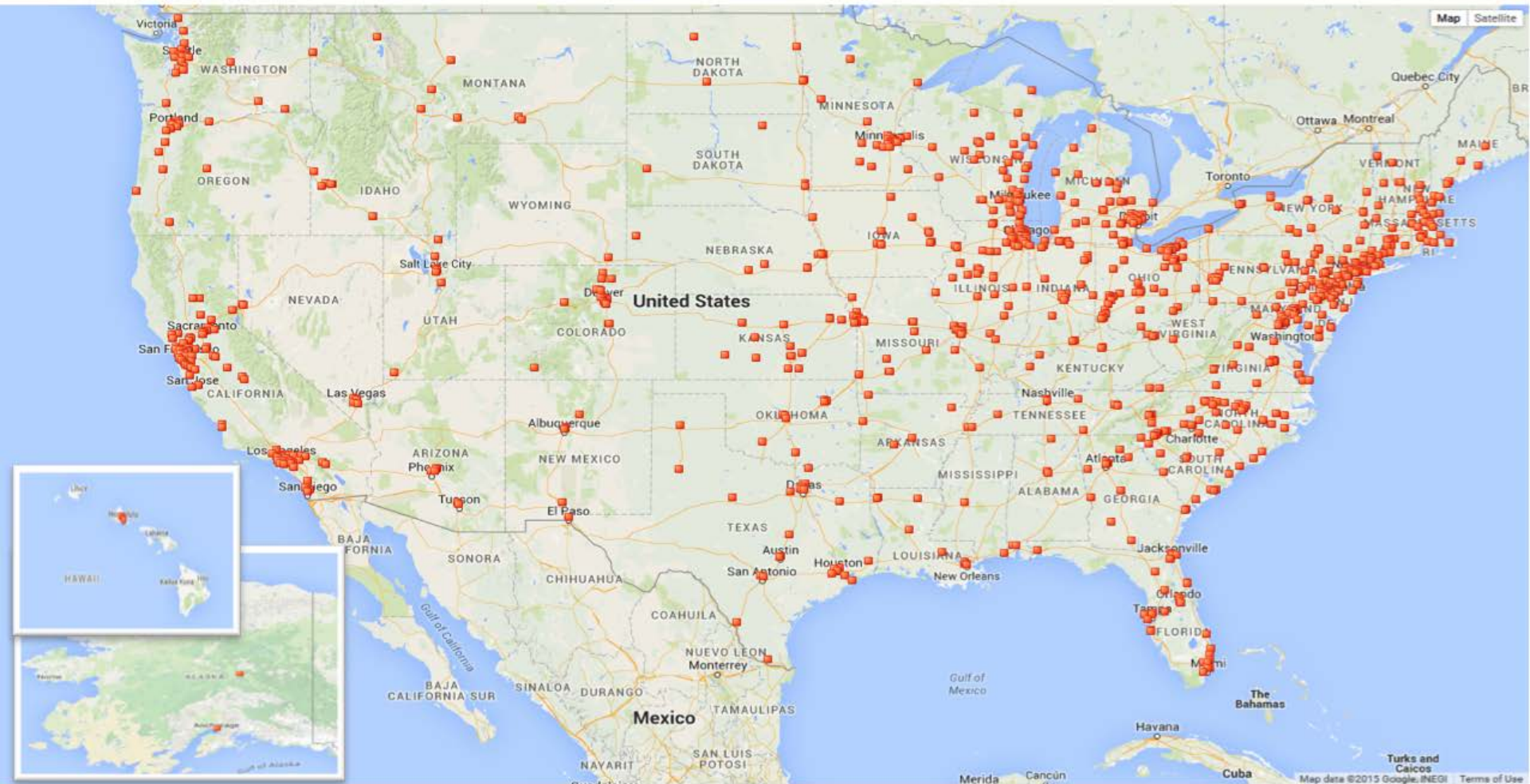
## NCI National Clinical Trials Network Structure



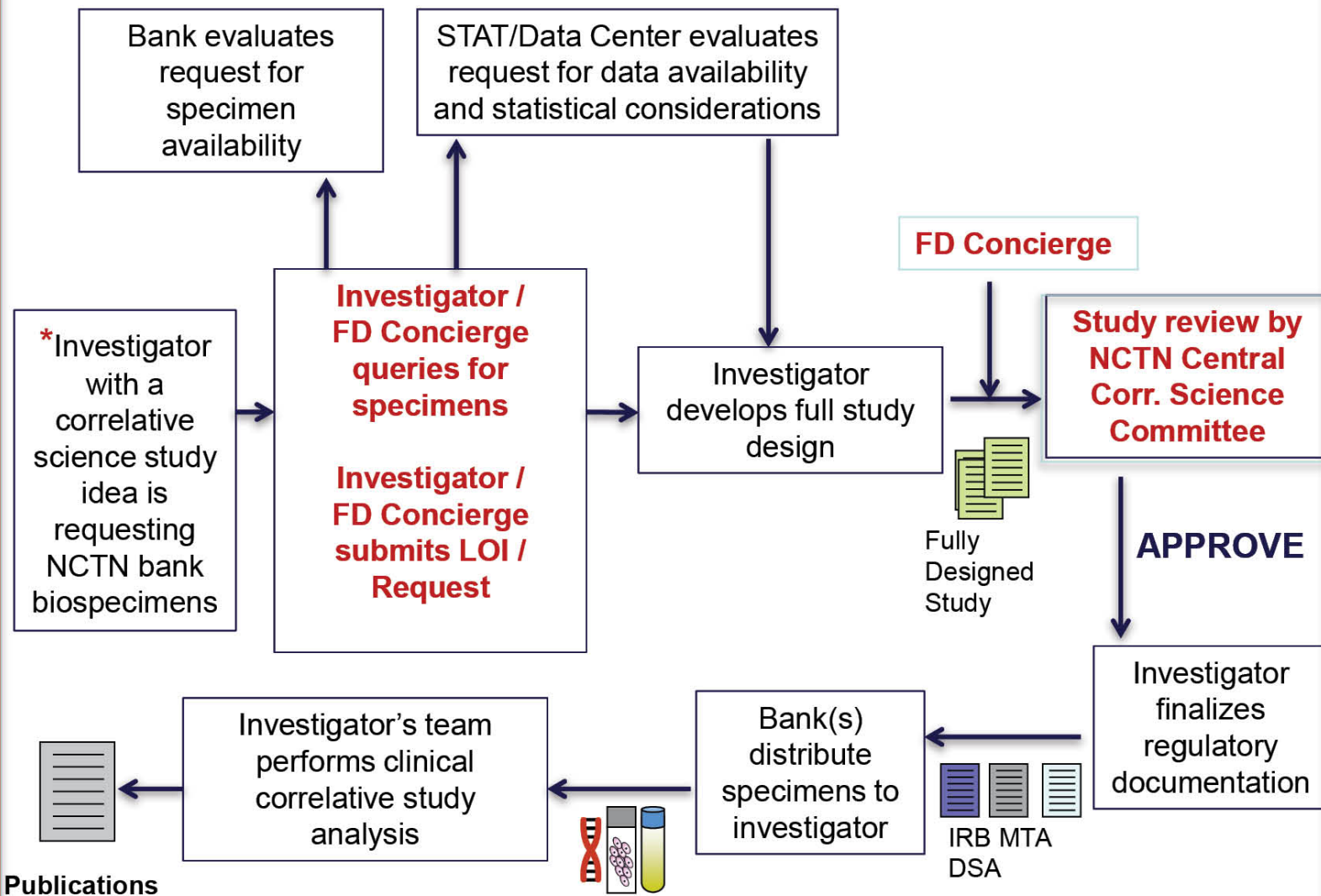
# Comparison of Cooperative Group Program Funding and NCTN Program Funding



# NCTN Sites That Enrolled Patients in 2014



# 'Front Door (FD)' NCTN Biospecimen Request Process



# 요약

- 빅데이터 연구 – Junk in, Junk out
- 가장 효율적이며 신빙성있는 연구는 다기관 임상시험 유래 바이오 샘플을 사용한 연구
  - 임상적용성에 근거한 연구
  - 동일한 치료를 받은 환자군
  - 신빙성있는 전향적으로 수집한 메타데이터
- 임상적용성에 근거한, 환자에 필요한 연구 개발을 효과적으로 진행하기 위해서는 각 질환 전문가들이 모인 국가 차원의 다기관 임상시험 그룹 생성 및 지속적 지원 필요
  - 지속적 대규모 국가 연구비 제공
  - 그룹별 임상 연구의 자율성 보장
  - 바이오 샘플 및 데이터 분석 센터 지원
- 임상 시험그룹 주도의 정밀 의료 로드맵 구축
  - 임상 및 중개 연구 데이터를 종합한 로드맵 구축
  - 임상 시험 데이터에 근거한 지속적 업데이트
  - 임상 적용성에 근거한 연구 방향 제시
  - 정밀 의료 로드맵 기반 전임상 모델 구축 노력 필요