

Βιοδείκτες

Εισαγωγή

Ένας βιολογικός δείκτης είναι κάτι που μπορεί να μετρηθεί αξιόπιστα και να μας παρέχει πληροφορίες για την υγεία ή την παθολογική κατάσταση ενός ατόμου: για παράδειγμα, την παρουσία μιας ασθένειας, μια αλλαγή στη φυσιολογία, την ανταπόκριση σε μια θεραπεία ή μια ψυχολογική κατάσταση. Για παράδειγμα, τα επίπεδα γλυκόζης χρησιμοποιούνται ως βιοδείκτης στη διαχείριση του διαβήτη και οι απεικονίσεις του εγκεφάλου μπορούν να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την εξέλιξη της πολλαπλής σκλήρυνσης. Οι βιοδείκτες χρησιμοποιούνται σε πολλούς επιστημονικούς τομείς και χρησιμοποιούνται με διαφορετικούς τρόπους σε διάφορα στάδια της ανάπτυξης φαρμάκων. Η ακρίβεια των βιοδεικτών μπορεί να ποικίλλει. Επομένως, δεν είναι όλοι οι βιοδείκτες κατάλληλοι για την ανάπτυξη φαρμάκων.

Οι βιοδείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να μετρήσουν τα εξής:

- Φυσιολογικές βιολογικές διεργασίες στο σώμα (καρδιακός ρυθμός, αρτηριακή πίεση, θερμοκρασία),
- Την εξέλιξη μια νόσου (παθολογία) στο σώμα (για παράδειγμα, στάδιο νόσου), ή
- Την ανταπόκριση ενός ατόμου σε μια θεραπεία ή ένα φάρμακο.

Μερικά παραδείγματα βιοδεικτών είναι τα εξής:

- Βιολογικές ουσίες («βιοχημικά»), όπως ένζυμα (βιολογικές ουσίες που προκαλούν αλλαγές στο σώμα), οι οποίες μπορεί να βρεθούν στο αίμα ή σε δείγματα ιστών (χρησιμοποιούνται συχνά στον καρκίνο).
- Γενετικές αλλαγές (DNA)
- Ιατρικές απεικονίσεις, όπως απεικονίσεις μαγνητικού

Στόχοι της χρήσης βιοδεικτών

Οι δύο κύριοι στόχοι της χρήσης βιοδεικτών στην ανάπτυξη φαρμάκων είναι οι εξής:

1. Βελτίωση των διαδικασιών ανάπτυξης φαρμάκων

Οι κλινικές δοκιμές επιδιώκουν να μετρήσουν την ανταπόκριση των ασθενών σε μια θεραπεία. Εάν δεν είναι δυνατή η άμεση μέτρηση της ανταπόκρισης, οι βιοδείκτες μπορούν να παρέχουν έναν εναλλακτικό τρόπο μέτρησης ενός αποτελέσματος (χρησιμοποιούν ως υποκατάστατα καταληκτικά σημεία).

Η χρήση επαληθευμένων βιοδεικτών ως υποκατάστατα καταληκτικά σημεία έχει πλεονεκτήματα, όπως τα εξής:

- Μπορεί να είναι σε θέση να μετρηθούν νωρίτερα, ευκολότερα ή συχνότερα με μεγαλύτερη ακρίβεια.
- Μπορεί να επηρεάζονται λιγότερο από άλλες θεραπείες, να μειώνουν το μέγεθος του απαιτούμενου δείγματος και να επιτρέπουν στους ερευνητές να λαμβάνουν αποφάσεις ταχύτερα.
- Υπάρχουν σημαντικά ηθικά πλεονεκτήματα στη χρήση βιοδεικτών ως υποκατάστατων τελικών σημείων σε ασθένειες με κακή πρόγνωση.

Ένα εξαιρετικό παράδειγμα της χρήσης ενός βιοδείκτη ως υποκατάστατου καταληκτικού σημείου προέρχεται από την ανάπτυξη αντιρετροϊκών φαρμάκων για τον HIV και το AIDS. Παλαιότερα, οι μελέτες βασίζονταν σε σκληρά κλινικά καταληκτικά σημεία, όπως η εξέλιξη της λοίμωξης HIV σε AIDS ή/και η επιβίωση των ασθενών. Σήμερα, οι κυτταρικές μεταβολές (όπως τα επίπεδα των λεμφοκυττάρων CD4) και οι μεταβολές στα επίπεδα του RNA του ιού HI στο πλάσμα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υποκατάστατα καταληκτικά σημεία.

2. Προσαρμογή της Θεραπείας με βάση το άτομο

Η έρευνα των βιοδεικτών συμβάλλει στη βελτίωση του βαθμού με τον οποίο μπορούμε να προβλέψουμε τον κίνδυνο ασθένειας ενός ατόμου, τον τρόπο με τον οποίο μια ασθένεια μπορεί να εξελιχθεί μετά τη διάγνυσή της και τον τρόπο με τον οποίο ένα άτομο θα ανταποκριθεί σε ένα φάρμακο. Έτσι, επιτρέπει τη λήψη ασφαλέστερων και αποτελεσματικότερων αποφάσεων σχετικά με τη θεραπεία.

Για παράδειγμα:

- Τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα ενός ασθενούς μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης ενός ατόμου στη θεραπεία του διαβήτη.
- Οι απεικονίσεις μαγνητικού συντονισμού (MRI) του εγκεφάλου ενός ασθενούς μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της προόδου της νόσου στην πολλαπλή σκλήρυνση.

Επιπλέον, πολλοί νέοι βιοδείκτες ανακαλύπτονται και χρησιμοποιούνται κατά την ανάπτυξη νέων φαρμάκων. Πολλοί από αυτούς χρησιμοποιούν τη γονιδιωματική (αναλύσεις των αλλαγών που συμβαίνουν σε επίπεδο γονιδίων), την πρωτεομική (αναλύσεις των αλλαγών σε επίπεδο πρωτεϊνών) και/ή τη μεταβολομική (αναλύσεις των διαφορών σε χημικά μόρια που παίζουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του σώματος/κυττάρου).

Βιοδείκτες στην ανάπτυξη φαρμάκων

Η έρευνα για τον καρκίνο (ογκολογία) ήταν ένας από τους πρώτους τομείς όπου υιοθετήθηκε η χρήση τέτοιων βιοδεικτών. Οι βιοδείκτες χρησιμοποιούνται για να ενισχύσουν την αποτελεσματικότητα των διερευνητικών δοκιμών των φαρμάκων (πρώιμες δοκιμές, δοκιμές φάσης II για την απόδειξη των εικαζόμενων χαρακτηριστικών). Μόνο ένας περιορισμένος αριθμός

βιοδεικτών μπορεί να χρησιμοποιηθεί για κλινικά καταληκτικά σημεία σε μια δοκιμή επιβεβαίωσης (δοκιμές τελικού σταδίου, φάση III). Οι βιοδείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μελέτες τελικού σταδίου σε συνδυασμό με κλινικά αποτελέσματα (κλινικά καταληκτικά σημεία).

Για ορισμένα φάρμακα μπορεί να ανταποκριθεί μόνο μια μειοψηφία των ασθενών. Είναι σημαντικό να εντοπιστούν αυτοί οι ασθενείς για κλινικές δοκιμές με τη χρήση βιοδεικτών.

Χρήσεις και οφέλη των βιοδεικτών στην ανάπτυξη φαρμάκων

Συνοδοί διάγνωσης

Οι συνοδοί διάγνωσης είναι δοκιμασίες που επικυρώνονται και εγκρίνονται για εμπορία παράλληλα με ένα νέο φάρμακο.

Οι δοκιμασίες μπορούν να βοηθήσουν στα εξής:

- Στην επιλογή ασθενών που είναι πιθανό να ανταποκριθούν σε ένα φάρμακο
- Στον αποκλεισμό των ασθενών που ενδέχεται να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες
- Στον καθορισμό της καλύτερης δόσης για έναν ασθενή

Πολλές εταιρείες που αναπτύσσουν στοχευμένες θεραπείες για τον καρκίνο έχουν επίσης αρχίσει να εξετάζουν τα πιθανά οφέλη από την ανάπτυξη ενός διαγνωστικού μέσου που θα συνδυάζεται με την εν λόγω θεραπεία. Η τάση που παρατηρείται είναι η ταυτόχρονη ανάπτυξη φαρμάκων και συνοδών διάγνωσης, αντί να εξελίσσονται ξεχωριστά.

Φάρμακα

Σε κάθε στάδιο της ανάπτυξης ενός νέου φαρμάκου, πολλές από τις ενώσεις που διερευνώνται θα αποτύχουν και δεν θα προχωρήσουν περαιτέρω. Οι βιοδείκτες έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν την αποτελεσματικότητα της ανάπτυξης φαρμάκων.

▪ **Επιτάχυνση των κλινικών δοκιμών**

Οι βιοδείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση ενός αποτελέσματος (ή της έλλειψης αποτελέσματος) νωρίτερα και συχνότερα από ό,τι αν χρησιμοποιείται μόνο ένα κλινικό αποτέλεσμα (καταληκτικό σημείο). Για παράδειγμα:

- Χρησιμοποιήθηκε ένας πίνακας βιοδεικτών στις πρώτες φάσης μιας κλινικής δοκιμής για μια θεραπεία ψωρίασης. Στους βιοδείκτες συμπεριλαμβάνονταν το «επιδερμικό πάχος» (πάχος του εξωτερικού στρώματος του δέρματος) και τα επίπεδα δραστηριότητας διαφόρων γονιδίων. Οι μετρήσεις και για τα δύο στοιχεία πραγματοποιήθηκαν σε δείγματα ιστών.

▪ **Εξορθολογισμός των κλινικών δοκιμών**

Οι βιοδείκτες χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό των ασθενών που είναι πιο κατάλληλοι για μια θεραπεία. Συγκεκριμένα, οι γονιδιωματικοί βιοδείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για:

- Τον εντοπισμό ασθενών με συγκεκριμένη υποδιαίρεση τύπου ή σοβαρότητα νόσου.
- Τον αποκλεισμό ασθενών με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών παρενεργειών (ανεπιθύμητων ενεργειών). Για παράδειγμα, οι ασθενείς με μελάνωμα κινδυνεύουν να επιδεινωθεί η κατάστασή τους εάν οι όγκοι τους δεν έχουν μια συγκεκριμένη μετάλλαξη στο γονίδιο «BRAF» και υποβληθούν σε θεραπεία με αναστολείς κινάσης.
- Τον εντοπισμό ασθενών με υψηλές πιθανότητες να επωφεληθούν από ένα συγκεκριμένο φάρμακο.

▪ **Βελτίωση της κατανόησής μας**

Οι βιοδείκτες μπορούν να βελτιώσουν την κατανόηση του τρόπου δράσης νέων φαρμάκων και να οδηγήσουν σε νέες προσεγγίσεις σε σχέση με την ανάπτυξη φαρμάκων τόσο σε

μη κλινικές όσο και σε κλινικές φάσεις.

- **Βελτίωση της δεοντολογίας σε σχέση με τις προσλήψεις στις δοκιμές**

Οι βιοδείκτες μπορούν να συμβάλλουν στον αποκλεισμό ατόμων που δεν θα επωφεληθούν από την έναρξη μιας μη χρήσιμης θεραπείας, παρέχοντας έτσι ένα δεοντολογικό πλεονέκτημα.

- **Βελτίωση της παρακολούθησης των δοκιμών και έγκαιρη διακοπή των μη χρήσιμων δοκιμών.**

Οι βιοδείκτες μπορούν να βοηθήσουν στη λήψη απόφασης σχετικά με το αν θα διακοπεί νωρίς μια δοκιμή, εάν δεν υπάρχει όφελος για τους ασθενείς που συμμετέχουν σε αυτήν.

- **Επιτάχυνση της διαδικασίας χορήγησης άδειας**

Ένα φάρμακο που έχει θετική επίδραση μπορεί να εγκριθεί νωρίτερα με βάση τις πληροφορίες που παρέχουν οι βιοδείκτες και, επομένως, να συνταγογραφηθεί νωρίτερα σε ασθενείς που θα επωφεληθούν από αυτό.

Προκλήσεις της χρήσης βιοδεικτών στην ανάπτυξη φαρμάκων

Καθώς η χρήση των βιοδεικτών στη φαρμακευτική έρευνα αυξάνεται, οι εταιρείες αντιμετωπίζουν νέες τεχνικές, ρυθμιστικές και δεοντολογικές προκλήσεις.

Τεχνικές προκλήσεις

- Οι βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται σε κλινικές δοκιμές πρέπει να επαληθεύονται μέσω επιστημονικών στοιχείων, ώστε να διασφαλίζεται ότι η δοκιμή του βιοδείκτη είναι επαρκώς ακριβής, αξιόπιστη, ευαίσθητη και εξειδικευμένη.
- Πρέπει να διασφαλίζεται ότι ο βιοδείκτης αποτελεί έγκυρο μέτρο. Για παράδειγμα, εάν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί ένας συγκεκριμένος βιοδείκτης για να προβλέψει πόσο σοβαρά μπορεί να εξελιχθεί μια ασθένεια, υπάρχουν αρκετά αποδεικτικά στοιχεία σε σχέση με την «ικανότητα

πρόβλεψης» του συγκεκριμένου βιοδείκτη;

- Τα πληροφοριακά συστήματα για τη διαχείριση και την ανάλυση δεδομένων πρέπει να είναι αξιόπιστα και γρήγορα, ώστε να μπορούν να ανταπεξέλθουν στον όγκο των παραγόμενων δεδομένων. Όλες οι μετρήσεις βιοδεικτών πρέπει να συνδέονται σωστά με μεμονωμένους ασθενείς.
- Σε περιπτώσεις όπου απαιτείται η χρήση ενός συνοδού διάγνωσης για τη συνταγογράφηση ενός νέου φαρμάκου, μπορεί να χρειαστεί να αναπτυχθεί μια νέα πλατφόρμα ή ένα κιτ για την εξέταση των ασθενών στην κλινική. Τα πληροφοριακά συστήματα θα πρέπει να είναι διαθέσιμα για χρήση κατά τη διάρκεια των μεγάλων δοκιμών επιβεβαίωσης του φαρμάκου (φάση III) και θα πρέπει επίσης να επικυρωθούν και να ελεγχθούν ως προς την ακρίβεια και την κλινική χρησιμότητα.

Ρυθμιστικές προκλήσεις

Οι ρυθμίσεις σχετικά με τη χρήση νέων μεθόδων, όπως οι βιοδείκτες στην ανάπτυξη φαρμάκων, εξελίσσονται συνεχώς. Οι όροι «βιοδείκτης» και «υποκατάστατο καταληκτικό σημείο» δεν είναι εναλλάξιμοι. Για να χρησιμοποιηθεί ένας βιοδείκτης ως υποκατάστατο καταληκτικό σημείο, θα πρέπει να πραγματοποιηθούν μελέτες που θα αξιολογήσουν την άμεση σχέση του βιοδείκτη με:

- την εξέλιξη της νόσου
- μια θεραπευτική παρέμβαση με σημαντικό κλινικό καταληκτικό σημείο.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) έχει αποκτήσει σημαντική εμπειρία στην αξιολόγηση των πιθανών οφελών και περιορισμών της χρήσης βιοδεικτών για ρυθμιστικούς σκοπούς. Όσοι αναπτύσσουν νέους βιοδείκτες παροτρύνονται να συνεργάζονται με τις ρυθμιστικές αρχές σε πρώιμο στάδιο, και μπορούν να υποβάλουν τα σχέδιά τους για τη χρήση βιοδεικτών στον EMA.

Η επαλήθευση των βιοδεικτών για την τήρηση των ρυθμιστικών

προτύπων μπορεί να είναι πολύπλοκη και δαπανηρή. Αυτό αποτελεί ιδιαίτερη πρόκληση σε περίπτωση που ένας βιοδείκτης προορίζεται να χρησιμοποιηθεί ως υποκατάστατο καταληκτικό σημείο. Στην περίπτωση αυτή, απαιτείται ειδική κλινική δοκιμή, σχεδιασμένη για να ελέγξει τη σχέση μεταξύ του βιοδείκτη και του κλινικού καταληκτικού σημείου.

Στην ΕΕ, τα φάρμακα και τα διαγνωστικά μέσα υπόκεινται σε διαφορετικές ρυθμίσεις. Η αδειοδότηση ενός φαρμάκου και του συνοδού διάγνωσης του μαζί προσθέτει ένα επιπλέον επίπεδο πολυπλοκότητας στη διαδικασία έγκρισης.

Δεοντολογικές προκλήσεις

Πολλά από τα δεοντολογικά ζητήματα που προκύπτουν στην έρευνα βιοδεικτών συνδέονται με τη φύλαξη και τη χρήση δειγμάτων ιστών και τον σχετικό χειρισμό προσωπικών ιατρικών δεδομένων.

Επιπλέον, έχουν εκφραστεί ευρύτερες ανησυχίες σχετικά με τον αντίκτυπο της στοχευμένης ιατρικής (η οποία βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στην έρευνα βιοδεικτών). Καθώς οι στοχευμένες θεραπείες αποφέρουν οφέλη μόνο στον υποπληθυσμό των ασθενών που ανταποκρίνονται σε αυτές, η πρόκληση είναι να διασφαλιστεί η ανάπτυξη φαρμάκων για όσους δεν ανήκουν σε αυτόν τον υποπληθυσμό.

Περαιτέρω πόροι

- Industry Pharmacogenomics Working Group (2012). *Understanding the intent, scope, and public health benefits of exploratory biomarker research. A guide for IRBs/IECs and investigational site staff*. Ανακτήθηκε στις 4 Ιουλίου, 2021 από τη διεύθυνση: <https://i-pwg.org/publications1>

Συνημμένα

A2-1.07-v1.1