

Биомаркеры

Введение

Биологический маркер – это какой-либо параметр, который поддается достоверному измерению и по которому можно узнать что-либо о состоянии здоровья или смерти человека: например, о наличии заболевания, физиологического изменения, реакции на лечение или психологического расстройства. Биомаркером диабета, к примеру, является уровень сахара в крови, а по снимкам головного мозга можно судить о прогрессировании рассеянного склероза. Биомаркеры используются во многих научных дисциплинах, при этом их использование различалось на разных этапах разработки медицинских препаратов. Достоверность биомаркеров может быть разной, в связи с чем не все биомаркеры подходят для целей разработки медицинских препаратов.

Биомаркеры можно использовать для измерения:

- обычных биологических процессов в организме (пульса, кровяного давления, температуры);
- болезненных (патологических) процессов в организме (например, степени развития заболевания) **или**
- реакции человека на лечение или медицинский препарат.

Примеры биомаркеров:

- биологические вещества («биохимия»), такие как ферменты (биологические вещества, вызывающие изменения в организме), которые имеются в образцах крови или тканей (часто применяются при онкологии),
- генетические изменения (ДНК);
- снимки магнитно-резонансной томографии (МРТ), или рентгеновские снимки.

Назначение биомаркеров

Биомаркеры используют при разработке медицинских препаратов, преследуя две основных цели:

1. Оптимизация процессов разработки медицинского препарата

Клинические испытания направлены на измерение реакции пациентов на лечение. Если измерить такую реакцию непосредственным образом не представляется возможным, биомаркеры становятся альтернативным способом измерения результатов (они служат суррогатными конечными точками).

Использование проверенных биомаркеров в качестве суррогатных конечных точек имеет ряд преимуществ:

- их можно измерять на более ранних этапах, более легкими способами или чаще, что позволяет говорить о более точных результатах;
- на них могут оказывать меньшее воздействие другие виды лечения, уменьшается размер необходимой выборки, что позволяет исследователям принимать более оперативные решения.
- Использование биомаркеров в качестве суррогатных конечных точек при заболеваниях с плохим прогнозом имеет важные преимущества с этической точки зрения.

Показательным примером использования биомаркера в качестве суррогатной конечной точки является разработка антиретровирусных медицинских препаратов для лечения ВИЧ и СПИД. Ранее такие исследования основывались на четких клинических конечных точках, таких, как прогрессирование ВИЧ в СПИД и (или) выживаемость среди пациентов. Теперь в качестве суррогатных конечных точек можно использовать изменения, происходящие на клеточном уровне (например, уровень CD4 лимфоцитов) и изменение уровня вируса иммунодефицита РНК в плазме.

2. Адаптирование лечения под индивидуальные случаи

Изучение биомаркеров позволяет легче прогнозировать риск развития заболевания у определенного человека, вероятный ход развития заболевания после того, как оно определено, и возможную реакцию пациента на медицинский препарат. Все это позволяет принимать более безопасные и более эффективные решения касательно лечения.

Например,

- уровень сахара в крови пациента можно использовать для мониторинга реакции организма на лечение диабета,
- снимки головного мозга пациента, полученные с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), можно использовать для мониторинга прогрессирования болезни при рассеянном склерозе.

Кроме того, во время разработки новых медицинских препаратов обнаруживается и используется множество новых биомаркеров. Во многих случаях здесь применяется геномика (анализ изменений, происходящих на генном уровне), протеомика (анализ изменений на уровне белка) и (или) метаболомика (анализ различий в химических молекулах, которые играют важную роль в функционировании организма или клетки).

Биомаркеры и разработка медицинских препаратов

Исследования раковых (онкологических) заболеваний стали первой областью, в которой начали использоваться такие биомаркеры. Биомаркеры применяются для повышения эффективности поисковых испытаний медицинских препаратов (испытаний на ранних стадиях, 2 фазы испытаний, направленной на доказывание концепции). В подтверждающем испытании (испытаниях последней стадии, на 3 фазе) можно использовать только ограниченное количество

биомаркеров. В испытаниях последней стадии биомаркеры могут использоваться в сочетании с клиническими результатами (клиническими конечными точками).

В случае с рядом медицинских препаратов реакцию можно установить только у небольшого количества пациентов. Важно определить таких пациентов, которые могут принять участие в клинических испытаниях, производя измерения с помощью биомаркеров.

Использование и преимущества использования биомаркеров при разработке медицинских препаратов

Сопровождающая диагностика

Сопровождающая диагностика включает комплекс необходимых тестов, которые прошли процесс утверждения и допуска на рынок наряду с новым медицинским препаратом.

Такие тесты могут помочь

- отобрать пациентов, которые с большой долей вероятности могут прореагировать на медицинский препарат,
- исключить пациентов, у которых с большой долей вероятности может возникнуть обратная реакция,
- определить оптимальную дозу для пациента.

Многие компании, разрабатывающие направленные курсы лечения против рака, стали также рассматривать потенциальные преимущества разработки диагностических тестов в дополнение к такому лечению. Все чаще разработка медицинских препаратов и сопровождающей диагностики осуществляется одновременно, а не по отдельности.

Медицинские препараты

На каждом этапе разработки нового медицинского препарата множество исследуемых веществ оказываются неподходящими и не

используются в дальнейших исследованиях. Существует вероятность, что с помощью биомаркеров можно повысить эффективность при разработке медицинских препаратов.

▪ **Ускорение клинических испытаний**

Биомаркеры можно использовать для обнаружения действия (или его отсутствия) раньше и чаще, чем если применять только клинические результаты (конечную точку). Например,

- на ранних стадиях клинического испытания для целей лечения псориаза был использован ряд биомаркеров. Биомаркерами, среди прочего, служили «эпидермальная толщина» (толщина верхнего наружного слоя кожи) и уровень активности нескольких генов. Оба параметра были измерены с использованием образцов ткани.

▪ **Рационализация клинических испытаний**

Биомаркеры используются для выявления пациентов, наиболее подходящих для лечения. В частности, геномные биомаркеры можно использовать для

- выявления пациентов, имеющих конкретный подвид или степень заболевания,
- исключения пациентов с повышенным риском серьезных побочных эффектов (неблагоприятных реакций) – например, пациент с меланомой подвергается риску ухудшения состояния, если в опухоли нет определенной мутации в гене BRAF, а его лечение проводится с использованием ингибиторов киназ.
- выявления пациентов, имеющих потенциально высокую вероятность получить пользу от конкретного медицинского препарата.

▪ **Повышение уровня представления**

Биомаркеры могут улучшить наше представление о том, как работают новые медицинские препараты, и способствовать появлению инновационных подходов к разработке медицинских препаратов как на доклиническом, так и

клиническом этапах.

- **Повышение уровня этичности при наборе пациентов для клинических испытаний**

Биомаркеры могут помочь выявить пациентов, которые не получают эффекта от лечения, что позволяет говорить о преимуществе с точки зрения этики.

- **Совершенствование процесса мониторинга испытания и остановка бесполезных испытаний на ранних стадиях**

Биомаркеры могут помочь решить, стоит ли прекратить испытание на ранней стадии, если пациенты в ходе его не получают пользы.

- **Ускорение выдачи регистрационного свидетельства**

Медицинский препарат, у которого обнаружено положительное действие, можно утвердить в более сжатые сроки на основе информации, представленной посредством биомаркеров, таким образом, он раньше попадает к пациентам, которые получают пользу от его применения.

Проблемы, связанные с использованием биомаркеров при разработке медицинских препаратов

По мере того, как растет степень использования биомаркеров в фармацевтических исследованиях, компании сталкиваются с рядом трудностей технического, законодательного и этического характера.

Технические трудности

- Биомаркеры, которые используются в клинических испытаниях, необходимо подтверждать с помощью научных обоснований с целью обеспечить достаточный уровень достоверности, надежности, точности и конкретности биомаркерного тестирования.

- Необходимо удостовериться в том, что биомаркер является надежным параметром измерения. Например, если биомаркер предполагается использовать для прогнозирования возможной степени тяжести заболевания, достаточна ли прогностическая ценность данного конкретного биомаркера?
- Информационные системы для управления данными и анализа данных должны быть достаточно надежными и оперативными для того, чтобы справляться с количеством генерируемой информации. Все измерения с использованием биомаркеров следует правильно соотносить с конкретными пациентами.
- В случаях, когда для назначения нового медицинского препарата пациенту требуется сопровождающая диагностика, может понадобиться новая платформа или набор для тестирования пациентов в клинических условиях. Как правило, в процессе широкомасштабных подтверждающих исследований медицинского препарата (относящихся к 3 фазе) используются информационные технологии, которые также необходимо проконтролировать и проверить на достоверность и клиническую целесообразность.

Вопросы нормативного характера

Нормы, регулирующие использование инновационных методов, таких как биомаркеры, при разработке медицинских препаратов, находятся в процессе разработки. «Биомаркер» и «суррогатная конечная точка» не являются взаимозаменяемыми понятиями. Для того чтобы использовать биомаркер как суррогатную конечную точку, необходимо провести исследование для оценки прямого соотношения биомаркера с

- развитием заболевания,
- полученным лечением с важной клинической конечной точкой.

Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) обладает значительным опытом в области оценки потенциальных преимуществ и ограничений при использовании биомаркеров в рамках нормативного регулирования.

Разработчикам инновационных биомаркеров рекомендуется взаимодействовать с контрольно-надзорными органами уже на начальном этапе и сообщать о своих планах по использованию биомаркеров в Европейское агентство по лекарственным средствам.

Проверка биомаркеров на соответствие нормативам может оказаться сложным и дорогостоящим процессом. Особенно много нюансов возникает, когда биомаркер предполагается использовать в качестве суррогатной конечной точки. В таких случаях необходимо проведение специального клинического исследования, направленного на установление связи между биомаркером и клинической конечной точкой.

Нормативно-правовое регулирование медицинских препаратов и диагностических средств в ЕС осуществляется по-разному. Лицензирование медицинского препарата совместно с сопровождающей диагностикой делает процесс согласования еще более сложным.

Этические трудности

Множество этических нюансов, возникающих при исследованиях биомаркеров, связаны с хранением и использованием образцов ткани и сопутствующим хранением личных медицинских данных.

Еще более широко обсуждается воздействие на организм специфических медицинских препаратов (которые в основном базируются на исследованиях с использованием биомаркеров). Поскольку специфичные курсы лечения могут оказаться полезными только для определенной подгруппы пациентов, организм которых реагирует на это лечение, возникает вопрос о том, чтобы обеспечить разработку медицинских препаратов для тех пациентов, которые не относятся к указанной подгруппе.

Дополнительные источники

- Отраслевая рабочая группа по фармакогеномике (2012).

Understanding the intent, scope, and public health benefits of exploratory biomarker research. A guide for IRBs/IECs and investigational site staff. Источник по состоянию на 1 сентября 2015 г.: http://i-pwg.org/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=187&Itemid=118

A2-1.07-v1.1