Biomarker

Einleitung

Ein biologischer Marker ist etwas, das verlässlich gemessen werden kann und etwas über die Gesundheit oder das Stadium der Erkrankung einer Person sagt: zum Beispiel über das Vorliegen einer Krankheit, eine physiologische Veränderung, Ansprechen auf eine Behandlung oder einen psychologischen Zustand. Beispielsweise werden Blutzuckerspiegel als Biomarker beim Diabetes verwendet, und Gehirnbilder können Informationen über die Progression einer Multiplen Sklerose liefern. Biomarker werden in vielen wissenschaftlichen Gebieten, in verschiedenen Stadien der Entwicklung von Arzneimitteln auf unterschiedliche Art und Weise verwendet. Die Genauigkeit der Biomarker kann variieren; es eignen sich daher nicht alle Biomarker für die Arzneimittelentwicklung.

Biomarker können zur Messung der Folgenden verwendet werden:

- Normale biologische Prozesse im Körper (Herzfrequenz, Blutdruck, Temperatur),
- (Pathologische) Krankheitsprozesse im Körper (beispielsweise das Krankheitsstadium), **oder**
- Das Ansprechen einer Person auf eine Behandlung oder ein Arzneimittel.

Einige Beispiele für Biomarker:

- Biologische Substanzen („Biochemikalien”), wie Enzyme (biologische Substanzen, die eine Veränderung im Körper verursachen), die im Blut oder in Gewebeproben gefunden werden können (häufig bei Krebs verwendet)
- Genetische (DNS) Veränderungen
- Medizinische Aufnahmen, wie etwa Magnetresonanztomographie (MRT) oder Röntgen

Ziele der Verwendung von Biomarkern

Die beiden Hauptziele der Verwendung von Biomarkern in der Entwicklung von Arzneimitteln sind:

1. Die Verbesserung der Verfahren der Arzneimittelentwicklung

In klinischen Studien wird das Ansprechen der Patienten auf eine Behandlung gemessen. Wenn es nicht möglich ist, das Ansprechen direkt zu messen, können Biomarker eine Alternative zur Messung eines Ergebnisses sein (sie dienen als Surrogat-Endpunkte).

Die Verwendung von validierten Biomarkern als Surrogat-Endpunkte bietet zahlreiche Vorteile:

- Sie können früher, einfacher oder häufiger und mit höherer Genauigkeit gemessen werden
- Sie werden in geringerem Maße durch andere Behandlungen beeinträchtigt, reduzieren die erforderliche Stichprobengröße und ermöglichen es den Forschern, schnellere Entscheidungen zu treffen
- Die Verwendung von Biomarkern als Surrogat-Endpunkte birgt wichtige ethische Vorteile bei Krankheiten mit schlechter Prognose:

Ein deutliches Beispiel der Verwendung eines Biomarkers als Surrogat-Endpunkt stammt aus der Entwicklung von antiretroviralen Arzneimitteln für HIV und AIDS. Früher hätten Studien feste klinische Endpunkte zur Grundlage gehabt, wie etwa die Progression der HIV-Infektion zu AIDS und/oder das Überleben des Patienten. Nun können Zellveränderungen (wie etwa des „CD4-Lymphozytenspiegels”) sowie Veränderungen des RNS-Spiegels des HI-Virus im Plasma als Surrogat-Endpunkte herangezogen werden.

2. Maßgeschneiderte Behandlungen

Die Biomarkerforschung trägt dazu bei, die Art und Weis zu verbessern, wie gut das Krankheitsrisiko einer Person, die Progression einer Krankheit nach der Diagnose, sowie das Ansprechen des Patienten auf ein Arzneimittel vorhergesagt werden können. Dadurch werden Behandlungsentscheidungen sicherer und wirksamer.

Zum Beispiel:

- Der Blutzuckerspiegel im Blut eines Patienten kann herangezogen werden, um festzustellen, ob er auf die Diabetes-Behandlung anspricht
- Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns eines Patienten kann zur Überwachung der Krankheitsprogression bei multipler Sklerose verwendet werden.

Darüber hinaus werden laufend zahlreiche neue Biomarker entdeckt und bei der Entwicklung neuer Arzneimittel verwendet. Viele davon bedienen sich der Genomik (Untersuchung von Veränderungen, die auf Gen-Ebene auftreten), der Proteomik (Untersuchung von Veränderungen auf Proteinebene), und/oder der Metabolomik (Analysen der Unterschiede in chemischen Molekülen, die in Körper-/Zellfunktionen eine wichtige Rolle spielen).

Biomarker in der Arzneimittelentwicklung

Die Krebsforschung (Onkologie) war einer der ersten Bereiche, in denen solche Biomarker eingesetzt wurden. Biomarker werden verwendet, um explorative Studien (frühe Studien, Phase II Proof-of-Concept-Studien) von Arzneimitteln effizienter zu machen. Für klinische Endpunkte in einer bestätigenden Studie (Late-Stage-Studien, Phase III) kann nur eine begrenzte Anzahl von Biomarkern verwendet werden. Biomarker können in Late-

Stage-Studien in Kombination mit klinischen Ergebnissen (klinische Endpunkte) verwendet werden.

Auf gewisse Arzneimittel spricht möglicherweise nur eine Minderheit der Patienten an. Es ist wichtig, diese Patienten für klinische Studien unter Verwendung von Biomarker-Messungen zu identifizieren.

Verwendungen und Vorteile von Biomarkern in der Arzneimittelentwicklung

Therapiebegleitende Diagnostika

Therapiebegleitende Diagnostika sind Untersuchungen, die für die Vermarktung eines neuen Arzneimittels validiert und genehmigt wurden.

Mithilfe dieser Untersuchungen ist es möglich,

- Patienten auszuwählen, die auf ein Arzneimittel wahrscheinlich ansprechen
- Jene Patienten auszuschließen, bei denen eine Nebenwirkung wahrscheinlich auftreten würde
- Die beste Dosis für den Patienten zu bestimmen.

Viele Unternehmen, die gezielte Krebstherapien entwickeln, haben auch begonnen, die potenziellen Vorteile der Entwicklung eines Diagnoseverfahrens passend zur Behandlung in Erwägung zu ziehen. Der Trend geht zur gemeinsamen Entwicklung von Arzneimitteln therapiebegleitenden Diagnostika, anstatt beide von einander getrennt zu entwickeln.

Arzneimittel

In jeder Phase der Entwicklung eines neuen Arzneimittels gibt es viele untersuchte Wirkstoffe, die versagen und nicht weiter berücksichtigt werden. Biomarker verfügen über das Potenzial, die Effizienz der Arzneimittelentwicklung zu erhöhen.

- **Beschleunigung klinischer Studien**
  Biomarker können verwendet werden, um eine Wirkung (oder deren Fehlen) früher und häufiger festzustellen, als wenn nur ein klinisches Ergebnis (Endpunkt) verwendet würde. Zum Beispiel:

    - Eine Gruppe von Biomarkern wurde in den frühen Phasen einer klinischen Studie zu einer Psoriasis-Behandlung verwendet. Zu den Biomarkern gehörten ‚Epidermisdicke' (Dicke der äußeren Schicht der Haut) und der Aktivitätsgrad mehrerer Gene. Beide wurden in Gewebeproben gemessen.
- **Straffung von klinischen Studien**
  Biomarkern werden verwendet, um jene Patienten zu identifizieren, die für eine Behandlung am besten geeignet sind. Genomische Biomarker können insbesondere für folgende Zwecke verwendet werden:

    - Patienten mit einem bestimmten Subtyp oder Schweregrad einer Krankheit zu identifizieren
    - Patienten mit einem erhöhten Risiko von schweren Nebenwirkungen auszuschließen – zum Beispiel sind Melanom-Patienten dem Risiko ausgesetzt, dass sich ihr Zustand verschlechtern könnte, wenn ihre Tumore im ‚BRAF'-Gen *nicht* eine bestimmte Mutation aufweisen und sie mit Kinase-Inhibitoren behandelt werden
    - Patienten zu identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem bestimmten Arzneimittel einen Nutzen ziehen
- **Unser Verständnis verbessern**
  Biomarker können helfen, besser zu verstehen, wie neue Arzneimittel wirken und können sowohl in den nicht-klinischen als auch in den klinischen Phasen zu neuen Ansätzen in der Entwicklung von Arzneimitteln führen

- **Die Ethik der Patientenrekrutierung verbessern**
  Biomarker können helfen, Menschen auszuschließen, die

von der Teilnahme an einer nicht-hilfreichen Behandlung nicht profitieren, und bieten dadurch einen ethischen Nutzen.

- **Studienbeobachtung verbessern und nicht hilfreiche Studien frühzeitig beenden**
  Biomarker können bei der Entscheidung, ob eine Studie frühzeitig beendet werden soll oder nicht, helfen, wenn es für die Patienten der Studie keinen Nutzen gibt.

- **Beschleunigung der Zulassung**
  Ein Arzneimittel, das eine positive Wirkung hat, wird auf Grund der von den Biomarkern zur Verfügung gestellten Informationen möglicherweise früher zugelassen und kann somit Patienten, die davon profitieren, früher verschrieben werden.

Herausforderungen der Verwendungen von Biomarkern in der Arzneimittelentwicklung

Mit zunehmender Verwendung von Biomarkern in der pharmazeutischen Forschung sehen sich Unternehmen mit neuen technischen, regulatorischen und ethischen Herausforderungen konfrontiert.

Technische Herausforderungen

- Biomarker, die in klinischen Studien verwendet werden, müssen mittels wissenschaftlicher Beweise überprüft werden, um sicherzustellen, dass der Biomarker-Test ausreichend genau, verlässlich, sensitiv und spezifisch ist.
- Es ist notwendig, sicherzustellen, dass der Biomarker ein zuverlässiges Maß ist. Zum Beispiel, wenn ein bestimmter Biomarker dafür verwendet wird, um vorherzusagen, wie schwer eine Krankheit werden kann: Gibt es denn ausreichend Beweise für die

„Vorhersagekraft" dieses Biomarkers?

- Die für Datenverwaltung und Datenanalyse verwendeten IT-Systeme müssen zuverlässig und schnell sein, um die Menge an erzeugten Daten zu bewältigen. Es müssen sämtliche Biomarker-Messungen einzelnen Patienten korrekt zugeordnet sein.
- In Fällen, in denen die Verwendung therapiebegleitender Diagnostika für die Verschreibung eines neuen Arzneimittels erforderlich ist, muss möglicherweise eine neue Plattform oder ein neuer Kit zum Testen von Patienten in der Klinik entwickelt werden. Diese müssen in den großen konfirmatorischen Studien des Arzneimittels (Phase III) für den Einsatz zur Verfügung stehen und auch validiert sowie auf Korrektheit und klinische Brauchbarkeit getestet werden.

Regulatorische Herausforderungen

Die Regelung der Verwendung von neuen Methoden, wie etwa der Biomarker in der Arzneimittelentwicklung, schreitet voran. Die Begriffe ‚Biomarker' und ‚Surrogat-Endpunkt' sind nicht austauschbar. Um einen Biomarker als Surrogat-Endpunkt verwenden zu können, werden Studien durchgeführt, um die unmittelbare Beziehung des Biomarkers mit Folgendem zu beurteilen:

- Die Entwicklung der Krankheit
- Eine Behandlung mit einem wichtigen klinischen Endpunkt.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) verfügt über beträchtliche Erfahrung in der Beurteilung der potenziellen Vorteile und Grenzen der Verwendung von Biomarkern für regulatorische Zwecke. Entwickler neuartiger Biomarker sind aufgefordert, mit den Aufsichtsbehörden bereits in einem frühen Stadium zusammenzuarbeiten, und sie können ihre Pläne zur Verwendung von Biomarkern an die EMA übermitteln.

Die Validierung von Biomarkern zur Einhaltung regulatorischer Vorgaben kann komplex und teuer sein. Dies stellt insbesondere dann eine Herausforderung dar, wenn ein Biomarker als Surrogat-Endpunkt verwendet werden soll. In diesem Fall ist eine spezielle klinische Studie erforderlich, mit der die Verbindung zwischen dem Biomarker und dem klinischen Endpunkt geprüft werden kann.

In der EU sind Arzneimittel und Diagnostika unterschiedlich geregelt. Die Zulassung eines Arzneimittels samt therapiebegleitender Diagnostika fügt dem Zulassungsverfahren eine zusätzliche Ebene der Komplexität hinzu.

Ethische Herausforderungen

Viele der in der Biomarker-Forschung aufkommenden ethischen Fragen betreffen die Lagerung und Verwendung von Gewebeproben, und die damit verbundene Verarbeitung personenbezogener medizinischer Daten.

Darüber hinaus wurden größere Bedenken hinsichtlich der Auswirkungen der zielgerichteten Medizin (die weitgehend auf Biomarker-Forschung basiert) geäußert. Nachdem zielgerichtete Behandlungen nur jenen Subpopulationen von Patienten Vorteile bringen, die auf sie ansprechen, besteht die Herausforderung darin, sicherzustellen, dass Arzneimittel für diejenigen, die nicht in diese Unterpopulation fallen, entwickelt werden.

Weitergehende Informationen

- 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.* Abgerufen am 1. September, 2015 von http://i-pwg.org/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=187&Itemid=118

A2-1.07-v1.1