

Biomarkers, biologische markers

Inleiding

Een biologische marker is iets wat betrouwbaar kan worden gemeten en ons iets kan vertellen over iemands gezondheid of ziekte-toestand, bijvoorbeeld de aanwezigheid van een ziekte, een fysiologische verandering, een respons op een behandeling of een psychische aandoening. Zo worden glucosespiegels gebruikt als biomarker bij de behandeling van diabetes en kunnen beelden van de hersenen informatie opleveren over de progressie van multiple sclerose. Biomarkers worden wijdverspreid binnen de wetenschap gebruikt en op verschillende manieren tijdens verschillende fasen van geneesmiddelenontwikkeling. De nauwkeurigheid van biomarkers kan variëren; niet alle biomarkers zijn dan ook geschikt voor geneesmiddelenontwikkeling.

Biomarkers kunnen worden gebruikt voor meting van:

- normale biologische processen in het lichaam (hartslagfrequentie, bloeddruk, lichaamstemperatuur),
- ziekteprocessen (pathologische processen) in het lichaam (bijvoorbeeld ziektestadium) **of**
- iemands respons op een behandeling of geneesmiddel.

Enkele voorbeelden van biomarkers zijn:

- biologische stoffen ('biochemicals') zoals enzymen (biologische stoffen die een verandering in het lichaam veroorzaken), die in het bloed of in weefselmonsters kunnen worden aangetroffen (vaak gebruikt bij kanker)
- genetische veranderingen (veranderingen in het DNA)
- medische beelden, zoals beeldvorming door magnetische

Doelstellingen van het gebruik van biomarkers

De twee belangrijkste doelstellingen van het gebruik van biomarkers bij geneesmiddelenontwikkeling zijn:

1. Verbetering van de processen van geneesmiddelenontwikkeling

In klinische onderzoeken wordt getracht de respons van patiënten op een behandeling te meten. Als de respons niet rechtstreeks kan worden gemeten, kunnen biomarkers een alternatieve manier zijn om een uitkomst te meten (ze dienen als surrogaateindpunten).

Het gebruik van gevalideerde biomarkers als surrogaateindpunten brengt voordelen met zich mee, zoals:

- ze kunnen mogelijk eerder, gemakkelijker of vaker met een grotere nauwkeurigheid worden gemeten;
- ze kunnen minder worden beïnvloed door andere behandelingen, een minder grote steekproef vereisen en onderzoekers kunnen aan de hand ervan sneller een beslissing nemen.
- Er zijn belangrijke ethische voordelen van het gebruik van biomarkers als surrogaateindpunten bij ziekten met een slechte prognose.

Een sterk voorbeeld van het gebruik van een biomarker als surrogaateindpunt is afkomstig van de ontwikkeling van antiretrovirale geneesmiddelen voor hiv en aids. In het verleden zouden onderzoeken zijn gebaseerd op harde klinische eindpunten zoals de progressie van de hiv-infectie tot aids en/of overleving van de patiënt. Nu kunnen cellulaire veranderingen (zoals de aantallen 'CD4-lymfocyten') en

veranderingen in de spiegels van RNA van het hiv-virus in plasma worden gebruikt als surrogaateindpunten.

2. Behandeling afstemmen op het individu

Aan de hand van biomarkeronderzoek kunnen we beter voorspellen wat het ziekterisico bij een patiënt is, hoe een ziekte zich na de diagnosestelling kan ontwikkelen en hoe een individu op een geneesmiddel zal reageren. Dit maakt veiligere en effectievere beslissingen ten aanzien van behandeling mogelijk.

Bijvoorbeeld:

- de bloedsuikerspiegels in het bloed van een patiënt kunnen worden gebruikt om na te gaan of een individu reageert op diabetesbehandeling.
- MRI-scans (beeldvorming door magnetische resonantie) van de hersenen van een patiënt kunnen worden gebruikt om de progressie van multipole sclerose in de tijd te volgen.

Ook worden er veel nieuwe biomarkers ontdekt en gebruikt tijdens de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Bij veel ervan wordt gebruikgemaakt van 'genomics' (analyses van veranderingen op genniveau), 'proteomics' (analyses van veranderingen op eiwitniveau) en/of 'metabolomics' (analyses van verschillen in chemische moleculen die een belangrijke rol spelen bij de lichaams-/celfunctie).

Biomarkers bij geneesmiddelenontwikkeling

Kankeronderzoek (oncologisch onderzoek) was een van de eerste terreinen waarbinnen dergelijke biomarkers werden gebruikt. Biomarkers worden gebruikt om exploratieve klinische geneesmiddelenonderzoeken (vroeg klinische onderzoeken, 'proof of concept' klinische fase II-onderzoeken) efficiënter

uit te voeren. In een bevestigingsonderzoek (late-fase klinische onderzoeken, klinische fase III-onderzoeken) kan slechts een beperkt aantal biomarkers worden gebruikt voor klinische eindpunten. Biomarkers kunnen in late-fase klinische onderzoeken worden gebruikt in combinatie met klinische uitkomsten (klinische eindpunten).

Op bepaalde geneesmiddelen vertoont mogelijk slechts een minderheid van de patiënten een respons. Het is belangrijk deze patiënten te identificeren voor klinische onderzoeken aan de hand van biomarkermetingen.

Toepassingen en voordelen van biomarkers bij geneesmiddelenontwikkeling

Geassocieerde diagnostiek ('companion diagnostics')

Geassocieerde diagnostiek ('companion diagnostics') betreft testen die zijn gevalideerd en goedgekeurd voor het in de handel brengen in combinatie met een nieuw geneesmiddel.

De testen kunnen helpen om:

- patiënten te selecteren die waarschijnlijk op een geneesmiddel reageren;
- de patiënten uit te sluiten bij wie zich waarschijnlijk een bijwerking voordoet;
- de beste dosis voor een patiënt vast te stellen.

Veel bedrijven die gerichte therapieën voor kanker ontwikkelen, zijn ook gaan nadenken over de potentiële voordelen van het ontwikkelen van een diagnostisch hulpmiddel dat aan die betreffende behandeling kan worden gekoppeld. De trend is om geneesmiddelen en geassocieerde diagnostiek ('companion diagnostics') tegelijk te ontwikkelen in plaats van dat beide ontwikkelingen afzonderlijk van elkaar plaatsvinden.

Geneesmiddelen

In elke fase van de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel werken veel verbindingen die worden onderzocht niet en vallen af. Biomarkers kunnen de doeltreffendheid van de geneesmiddelenontwikkeling versterken.

▪ **Versnelling van klinische onderzoeken**

Biomarkers kunnen worden gebruikt om een effect (of uitblijven van effect) eerder en vaker op te sporen dan als alleen een klinische uitkomst (eindpunt) wordt gebruikt. Bijvoorbeeld:

- in de vroege fasen van een klinisch onderzoek naar een behandeling voor psoriasis is een panel biomarkers gebruikt. De biomarkers omvatten 'epidermale dikte' (dikte van de buitenste huidlaag) en de mate van activiteit van diverse genen. Deze werden beide in weefselmonsters gemeten.

▪ **Stroomlijnen van klinische onderzoeken**

Biomarkers worden gebruikt om de patiënten te identificeren die het meest voor een behandeling in aanmerking komen. Genomische biomarkers kunnen met name worden gebruikt om:

- patiënten te identificeren met een bepaald subtype of ernst van een ziekte;
- patiënten uit te sluiten met een verhoogd risico van ernstige bijwerkingen – zo lopen patiënten met een melanoomhet risico dat hun aandoening verergert als hun tumoren een bepaalde mutatie in het 'BRAF'-gen niet hebben en ze worden behandeld met kinaseremmers;
- patiënten te identificeren met een grote kans om baat te hebben bij een bepaald geneesmiddel.

▪ **Verbetering van onze kennis**

Biomarkers kunnen de kennis verbeteren van hoe nieuwe geneesmiddelen werken en kunnen leiden tot nieuwe benaderingen van geneesmiddelenontwikkeling in zowel niet-klinische als klinische fasen.

- **Verbetering van de ethiek bij het rekruteren van onderzoeksdeelnemers**

Biomarkers kunnen helpen mensen uit te sluiten die geen baat zullen hebben bij een bepaalde behandeling, wat dus een ethisch voordeel oplevert.

- **Verbetering van de monitoring van klinische onderzoeken en eerder stopzetten van zinloze behandelingen**

Biomarkers helpen beslissen of een klinisch onderzoek vroegtijdig moet worden stopgezet als er geen voordeel valt te behalen voor de patiënten in het onderzoek.

- **Versnelling van goedkeuringsprocedure**

Een geneesmiddel dat een positief effect heeft, kan sneller worden goedgekeurd op grond van informatie afkomstig van biomarkers en kan daardoor eerder worden voorgeschreven aan patiënten die er baat bij zullen hebben.

Uitdagingen door het gebruik van biomarkers bij geneesmiddelenontwikkeling

Daar het gebruik van biomarkers binnen farmaceutisch onderzoek toeneemt, worden bedrijven geconfronteerd met nieuwe technische, regelgevende en ethische problemen.

Technische problemen

- Biomarkers die in klinische onderzoeken worden gebruikt, moeten worden gevalideerd door wetenschappelijk bewijs om te garanderen dat de biomarkertest voldoende nauwkeurig, betrouwbaar, gevoelig en specifiek is.
- Noodzaak zeker te zijn dat de biomarker een valide maat is. Als er bijvoorbeeld een bepaalde biomarker gebruikt gaat worden om te voorspellen hoe ernstig een ziekte kan

worden, is er dan voldoende bewijs voor dit 'voorspellende vermogen' met deze biomarker?

- De IT-systemen voor databeheer en data-analyse moeten betrouwbaar en snel zijn om de hoeveelheid gegenereerde gegevens te kunnen verwerken. Alle biomarkermetingen moeten correct worden gekoppeld aan de individuele patiënten.
- In gevallen waarin het gebruik van een geassocieerd diagnostisch instrument nodig is om een nieuw geneesmiddel voor te schrijven, moet mogelijk een nieuw platform of set voor het testen van patiënten in de kliniek worden ontwikkeld. IT moet doorgaans beschikbaar zijn voor gebruik tijdens de grootschalige bevestigingsonderzoeken van het geneesmiddel (Fase III) en moet ook gevalideerd en getest worden op nauwkeurigheid en klinische bruikbaarheid.

Regelgevende problemen

Regulering van het gebruik van nieuwe methoden zoals biomarkers bij geneesmiddelenontwikkeling is in ontwikkeling. 'Biomarker' en 'surrogaateindpunt' zijn geen onderling uitwisselbare termen. Om een biomarker als surrogaateindpunt te gebruiken worden er onderzoeken uitgevoerd om de directe relatie van de biomarker te bepalen met:

- de ontwikkeling van de ziekte
- een behandelingsinterventie met een belangrijk klinisch eindpunt.

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft een aanzienlijke ervaring opgedaan wat betreft het beoordelen van de potentiële voordelen en beperkingen van het gebruik van biomarkers voor regulatoire doeleinden. Ontwikkelaars van nieuwe biomarkers worden gestimuleerd om al in een vroeg stadium contact op te nemen met de toezichthouders en ze kunnen hun plannen om biomarkers te gebruiken indienen bij het EMA.

Validatie van biomarkers om te voldoen aan regelgevende standaarden kan complex en kostbaar zijn. Dit is met name een probleem als een biomarker als surrogaateindpunt moet worden gaan gebruikt. In dit geval is een specifiek klinisch onderzoek vereist, opgezet om de koppeling tussen de biomarker en het klinische eindpunt te testen.

In de EU vallen geneesmiddelen en diagnostica onder verschillende regelgeving. Registratie van zowel een geneesmiddel als het bijbehorende diagnosticum voegt een extra laag van complexiteit toe aan het goedkeuringsproces.

Ethische problemen

Veel van de ethische kwesties die naar boven komen bij biomarkeronderzoek zijn kwesties gekoppeld aan de opslag en het gebruik van weefselmonsters, en de hiermee samenhangende verwerking van persoonlijke medische gegevens.

Daarbij zijn er bredere zorgen geuit over de impact van gerichte geneeskunde (die grotendeels gebaseerd is op biomarkeronderzoek). Aangezien gerichte behandelingen alleen voordelen hebben voor de subpopulatie patiënten die hierop een respons vertoont, is de uitdaging ervoor te zorgen dat er ook geneesmiddelen worden ontwikkeld voor degenen die buiten deze subpopulatie vallen.

Overige informatiebronnen

- 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*. Geraadpleegd op 1 september 2015 op http://i-pwg.org/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=187&Itemid=118