Biomarkery

Wprowadzenie

Marker biologiczny jest to coś, co można wiarygodnie zmierzyć i uzyskać na tej podstawie informacje o stanie zdrowia lub stadium choroby: na przykład o obecności choroby, zmiany fizjologicznej, odpowiedzi na leczenie lub stanu psychicznego. Na przykład w leczeniu cukrzycy jako biomarkery są wykorzystywane stężenia glukozy, a obrazy mózgu mogą dostarczyć informacji o progresji stwardnienia rozsianego. Biomarkery są stosowane w wielu dziedzinach nauki. Są też wykorzystywane różnymi sposobami na różnych etapach rozwoju leków. Dokładność biomarkerów może być różna, dlatego nie wszystkie można wykorzystywać do rozwoju leków.

Biomarkery mogą służyć do oznaczania:

- normalnych procesów biologicznych organizmu (częstość pracy serca, ciśnienie krwi, temperatura),
- procesów chorobowych (patologicznych) w organizmie (na przykład stadium choroby) **lub**
- reakcji osoby na leczenie lub lek.

Oto kilka przykładów biomarkerów:

- substancje biologiczne („substancje biochemiczne”) takie jak enzymy (substancje biologiczne powodujące zmiany w organizmie), występujące we krwi lub tkankach (często wykorzystywane w przypadku raka);
- zmiany genetyczne (DNA)
- obrazowanie medyczne, na przykład rentgenowskie lub uzyskane metodą rezonansu magnetycznego (MRI).

Powody stosowania biomarkerów

Dwa główne powody stosowania biomarkerów w procesie rozwoju leków to:

1. Udoskonalenie procesów rozwoju leków

Badania kliniczne pozwalają mierzyć odpowiedzi pacjentów na leczenie. Jeśli nie można zrobić tego bezpośrednio, biomarkery mogą stanowić alternatywny sposób mierzenia wyniku (służą jako zastępcze punkty końcowe).

Wykorzystanie zwalidowanych biomarkerów jako zastępczych punktów końcowych ma wiele zalet, a w tym:

- Mogą pozwolić na przeprowadzanie pomiarów wcześniej, łatwiej lub częściej z większą dokładnością.
- Mogą w mniejszym stopniu ulegać wpływom innych metod leczenia, umożliwiać zmniejszenie pobieranej próbki i pozwalać badaczom szybciej podejmować decyzje.
- Korzystanie z biomarkerów jako zastępczych punktów końcowych w przypadku chorób o złym rokowaniu ma ważne zalety etyczne.

Dobry przykład użycia biomarkera jako zastępczego punktu końcowego pochodzi z procesu rozwojowego leków antyretrowirusowych stosowanych w leczeniu HIV i AIDS. Wcześniej w badaniach wykorzystywano twarde kliniczne punkty końcowe, takie jak progresja zakażenia wirusem HIV do AIDS i/lub przeżycie pacjenta. Obecnie jako zastępcze punkty końcowe mogą być wykorzystywane zmiany w komórkach (takie jak stężenie limfocytów CD4) i zmiany stężenia RNA wirusa HIV w osoczu.

2. Dostosowywanie leczenia do poszczególnych osób

Badania nad biomarkerami pozwalają lepiej przewidywać ryzyko

wystąpienia choroby, jej możliwą progresję po zdiagnozowaniu i odpowiedź pacjenta na lek. Dzięki temu można podejmować bezpieczniejsze i skuteczniejsze decyzje dotyczące leczenia.

Na przykład:

- Stężenia glukozy we krwi pacjenta mogą służyć do monitorowania jego odpowiedzi na leczenie cukrzycy.
- Skany mózgu pacjenta wykonane metodą rezonansu magnetycznego (MRI) mogą służyć do monitorowania progresji stwardnienia rozsianego.

Ponadto wiele nowych biomarkerów jest odkrywanych i stosowanych podczas prac rozwojowych nad nowymi lekami. W przypadku wielu z nich stosowane są metody genomiki (analizy zmian występujących na poziomie genu), proteomiki (analizy zmian występujących na poziomie białek) i metabolomiki (analizy różnic cząsteczek chemicznych odgrywających ważną rolę w funkcjonowaniu organizmu/komórek).

Biomarkery w procesie rozwoju leków

Badania na rakiem (onkologia) były jednym z pierwszych obszarów wykorzystania biomarkerów. Zastosowanie biomarkerów zwiększa efektywność badań eksploracyjnych leków (wczesnych badań klinicznych, badań klinicznych Fazy II służących do potwierdzenia koncepcji). Jedynie niewielka liczba biomarkerów może zostać wykorzystana na potrzeby klinicznych punktów końcowych w badaniach potwierdzających (badaniach późnej fazy, Fazy III). W badaniach późnej fazy biomarkery mogą być stosowane w połączeniu z wynikami klinicznymi (kliniczne punkty końcowe).

W przypadku pewnych leków odpowiedź można uzyskać jedynie od mniejszości pacjentów. Ważne jest, aby zidentyfikować tych pacjentów w przypadku badań klinicznych, w których do pomiarów stosowane są biomarkery.

Zastosowanie biomarkerów w procesie rozwoju leków i ich zalety

Diagnostyka towarzysząca

Diagnostyka towarzysząca obejmuje badania, które zostały zweryfikowane i zatwierdzone do obrotu wraz z nowym lekiem.

Badania mogą ułatwić:

- Wybór pacjentów, którzy prawdopodobnie zareagują na lek
- Wykluczenie pacjentów, u których istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji niepożądanych
- Określenie najlepszej dawki dla pacjenta

Wiele firm pracujących nad terapiami celowanymi na raka rozważa także możliwe korzyści z rozwijania metod diagnostycznych dopasowanych do leczenia. Zarysowała się tendencja do prowadzenia prac nad lekami i diagnostyką towarzyszącą łącznie, a nie traktowania ich jako dwóch odrębnych procesów.

Leki

Na każdym etapie rozwoju nowego leku wiele badanych związków jest definitywnie odrzucanych. Biomarkery mogą zwiększyć efektywność procesu rozwoju leków.

- **Przyspieszenie badań klinicznych**
  Biomarkerów można używać do wykrycia efektu (lub jego braku) wcześniej i częściej, niż ma to miejsce w przypadku wyłącznie wyniku klinicznego (punktu końcowego). Na przykład:
    - Zestatw biomarkerów został zastosowany we wczesnych fazach badania klinicznego w leczeniu łuszczycy. Jako biomarkery wykorzystano „grubość naskórka” (grubość zewnętrznej warstwy skóry) i poziom aktywności kilku genów. Te wartości

mierzono w próbkach tkankowych.

- **Usprawnienie badań klinicznych**
  Biomarkery służą do identyfikacji pacjentów, dla których leczenie może okazać się najkorzystniejsze. Szczególnie biomarkery genomiczne mogą służyć do:
    - Identyfikacji pacjentów z określonym podtypem choroby lub jej ciężkością
    - Wykluczenia pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich efektów ubocznych (zdarzeń niepożądanych) – na przykład stan pacjentów z czerniakiem może się pogorszyć, jeśli w ich guzach *nie* występuje pewna mutacja w genie „BRAF”, a zostali poddani leczeniu za pomocą inhibitorów kinazy.
    - Identyfikacji pacjentów, którzy mają duże szanse odniesienia korzyści z zastosowanego leku
- **Poszerzanie wiedzy**
  Dzięki biomarkerom można lepiej zrozumieć sposób działania nowych leków i wypracować nowe podejścia do rozwoju leków zarówno w fazach badań nieklinicznych, jak i klinicznych.

- **Poprawa etycznych aspektów procesu rekrutacji do badania klinicznego**
  Biomarkery mogą umożliwić wykluczenie osób, dla których rozpoczęcie leczenia nie byłoby korzystne, a tym samym zapewnić bardziej etyczne postępowanie.

- **Lepsze monitorowanie i wczesne przerywanie badań nieprzynoszących korzystnych efektów**
  Biomarkery pozwalają zdecydować o wczesnym przerwaniu badania, jeśli pacjenci nie osiągną z niego żadnych korzyści.

- **Szybsze uzyskiwanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu**
  Dzięki informacjom dostarczonym przez biomarkery lek wywołujący korzystne efekty może wcześniej uzyskać

pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, a więc wcześniej można go przepisywać pacjentom.

Wyzwania związane ze stosowaniem biomarkerów w procesie rozwoju leków

Ponieważ zastosowanie biomarkerów w badaniach farmaceutycznych rośnie, firmy stają wobec nowych wyzwań technicznych, etycznych i związanych z przepisami.

Wyzwania techniczne

- Biomarkery stosowane w badaniach klinicznych muszą zostać naukowo zweryfikowane, aby zapewnić, że testy z ich użyciem są wystarczająco dokładne, niezawodne, czułe i specyficzne.
- Trzeba zagwarantować, że biomarker jest prawidłowym narzędziem pomiarowym. Na przykład, jeśli jakiś biomarker ma być wykorzystywany do przewidywania możliwej ciężkości choroby, czy istnieją wystarczające dowody jego „możliwości przewidywania”?
- Systemy IT do zarządzania danymi i ich analizy muszą być niezawodne i szybkie, aby mogły przetworzyć generowane dane. Wszystkie pomiary z zastosowaniem biomarkerów muszą być prawidłowo połączone z poszczególnymi pacjentami.
- W przypadkach, w których w celu przepisania nowego leku trzeba skorzystać z diagnostyki towarzyszącej, może być potrzebne opracowanie nowej platformy lub zestawu do badań pacjentów w klinice. Podczas wielkich potwierdzających badań klinicznych leku (Faza III) będą zwykle potrzebne narzędzia IT, których dokładność i przydatność kliniczna także musi zostać przetestowana i zweryfikowana.

Wyzwania związane z przepisami

Przepisy dotyczące stosowania w procesach rozwoju leków nowatorskich metod, takich jak biomarkery, podlegają ciągłym zmianom. „Biomarker” i „zastępczy punkt końcowy” nie są terminami zamiennymi. Jeśli biomarker ma zostać wykorzystany jako zastępczy punkt końcowy, należy zbadać i ocenić jego bezpośredni związek z:

- Rozwojem choroby
- Interwencją leczniczą w ważnym klinicznym punkcie końcowym.

Europejska Agencja Leków (EMA) zdobyła znaczące doświadczenia w ocenie możliwych korzyści i ograniczeń zastosowania biomarkerów pod kątem przepisów prawa. Zachęca się, aby pracujący nad nowymi biomarkerami nawiązywały kontakt z władzami na wczesnym etapie i przedstawiały EMA plany zastosowania biomarkerów.

Weryfikacja biomarkerów pod kątem wymagań przepisów może być złożona i kosztowna. Szczególne wyzwania pojawiają się, jeśli biomarker ma być stosowany jako zastępczy punkt końcowy. W takim wypadku wymagane jest przeprowadzenie specjalnego badania klinicznego, sprawdzającego związek między biomarkerem a klinicznym punktem końcowym.

W UE leki i produkty diagnostyczne podlegają odrębnym przepisom. Wspólne rejestrowanie leku i diagnostyki towarzyszącej dodatkowo komplikuje proces zatwierdzania.

Wyzwania etyczne

Wiele kwestii etycznych pojawiających się w trakcie badań nad biomarkerami dotyczy przechowywania i używania próbek tkanek, a także powiązanego z tym postępowania z osobistymi danymi medycznymi.

Istnieją także szersze wątpliwości związane z konsekwencjami stosowania leków celowanych (w większości opartych na

badaniach biomarkerów). Jako że leczenie celowane jest korzystne jedynie dla odpowiadającej na nie subpopulacji pacjentów, wyzwaniem jest zapewnienie, że rozwijane są także leki przeznaczone dla osób nienależących do tej grupy.

Inne materiały

- 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.* Pobrano 1 września 2015 r. ze strony http://i-pwg.org/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=187&Itemid=118

A2-1.07-v1.1