

# Biomarkører

## Introduktion

En biologisk markør er noget, der kan måles på en pålidelig måde og kan fortælle os noget om en persons sundheds- eller sygdomstilstand: f.eks. tilstedeværelsen af en sygdom, en fysiologisk forandring, en reaktion på en behandling eller en psykologisk tilstand. Glukoseniveau bruges f.eks. som biomarkør ved behandling af diabetes, og hjernescanninger kan give information om udviklingen af multipel sklerose. Biomarkører bruges inden for mange videnskabelige områder og anvendes på forskellige måder på forskellige stadier i udviklingen af lægemidler. Biomarkørers nøjagtighed kan variere. Derfor er det ikke alle biomarkører, der er velegnede til udvikling af lægemidler.

Biomarkører kan bruges til at måle:

- Normale biologiske processer i kroppen (hjertefrekvens, blodtryk, temperatur),
- Sygdomsprocesser (patologiske) i kroppen (f.eks. sygdomsstadie) **eller**
- En persons reaktion på en behandling eller et lægemiddel.

Nogle eksempler på biomarkører er:

- Biologiske stoffer ("biokemikalier") som f.eks. enzymer (biologiske stoffer, der skaber en forandring i kroppen). De kan findes i blodet eller i vævsprøver (bruges ofte i forbindelse med kræft)
- Genetiske forandringer (DNA)
- Medicinske billeder, f.eks. MR (Magnetic Resonance Imaging) eller røntgen

# Formål med brug af biomarkører

De to primære formål ved brug af biomarkører i udviklingen af lægemidler er:

## 1. At forbedre processerne til udvikling af lægemidler

I kliniske forsøg forsøger man at måle patienternes reaktioner på en behandling. Hvis det ikke er muligt at måle reaktionen direkte, kan biomarkører være en alternativ metode til at måle et resultat (de fungerer som surrogatendepunkter).

Der er bl.a. følgende fordele ved at bruge validerede biomarkører som surrogatendepunkter:

- De kan blive målt tidligere, nemmere eller oftere med højere nøjagtighed
- De kan blive mindre påvirket af andre behandlinger, reducere størrelsen på den nødvendige stikprøve og give forskerne mulighed for at træffe hurtigere beslutninger
- Der er vigtige etiske fordele ved at bruge biomarkører som surrogatendepunkter til sygdomme med dårlige prognoser.

Et godt eksempel på brugen af en biomarkør som surrogatendepunkt kan ses i udviklingen af antiretrovirale lægemidler til HIV og AIDS. Før i tiden ville undersøgelserne have været baseret på hårde kliniske endepunkter som f.eks. progressionen af HIV-infektionen til AIDS og/eller patientoverlevelse. Nu kan celleforandringer (f.eks. niveauer af "CD4-lymfocytter") og ændringer i niveauerne af HI-virus-RNA i plasma bruges som surrogatendepunkter.

## 2. Tilpasning af behandlingen til

# enkeltpersoner

Biomarkørforskning hjælper til at styrke den måde, hvorpå vi kan forudsige en persons sygdomsrisiko, hvordan en sygdom kan udvikle sig, når den er blevet diagnosticeret, og hvordan en person reagerer på et lægemiddel. Det giver mulighed for sikrere og mere effektive behandlingsbeslutninger.

Eksempel:

- Blodsukkerniveauer i blodet hos en person med diabetes kan bruges til at overvåge, om vedkommende reagerer på en diabetesbehandling
- MR-scanninger (Magnetic Resonance Imaging) af en patients hjerne kan bruges til at overvåge sygdomsfremskridt i forbindelse med multipel sklerose.

Derudover bliver mange nye biomarkører opdaget og anvendt i forbindelse med udviklingen af nye lægemidler. Mange af disse bruger genomik (analyser af de forandringer, der sker på genniveau), proteomik (analyser af forandringer på proteinniveau) og/eller metabolomik (analyser af forskelle i kemiske molekyler, der spiller en vigtig rolle i krops-/cellefunktionen).

## **Biomarkører i udvikling af lægemidler**

Kræftforskning (onkologi) var et af de første områder, hvor brugen af disse biomarkører blev indført. Biomarkører bruges til at gøre eksplorative forsøg (tidlige forsøg – fase II-forsøg med “Bevis for effekt”) af lægemidler mere effektive. Kun et begrænset antal biomarkører kan bruges som kliniske endepunkter i et verifikationsforsøg (forsøg i sene faser – fase III). Biomarkører kan bruges i forsøg i sene faser sammen med kliniske resultater (kliniske endepunkter).

Ved behandling med visse lægemidler reagerer kun et fåtal af

patienterne. Det er vigtigt at identificere disse patienter til kliniske forsøg ved hjælp af biomarkørmålinger.

## **Anvendelsesmuligheder for og fordele ved biomarkører i udviklingen af lægemidler**

### **Ledsagende diagnostiske tests**

Ledsagende diagnostiske tests er tests, der valideres og godkendes til markedsføring sideløbende med et nyt lægemiddel.

Disse test kan hjælpe med at:

- Udvælge patienter, der sandsynligvis vil reagere på et lægemiddel
- Udelukke de patienter, der sandsynligvis får bivirkninger
- Fastsætte den bedste dosis for en patient

Mange virksomheder, der udvikler målrettede kræftbehandlinger, er også begyndt at overveje de potentielle fordele ved at udvikle en diagnostisk test, som kan kombineres med den pågældende behandling. Tendensen er, at man udvikler lægemidler og ledsagende diagnostiske test samtidig i stedet for at have to separate udviklingsforløb.

### **Lægemidler**

I forbindelse med udviklingen af et nyt lægemiddel vil mange af de stoffer, der afprøves, slå fejl i løbet af de enkelte faser og vil derfor ikke gå videre. Biomarkører har potentiale til at øge effektiviteten i forbindelse med udvikling af lægemidler.

- **Hurtigere gennemførelse af kliniske forsøg**

Biomarkører kan bruges til at registrere en effekt (eller manglende effekt) tidligere og oftere, end hvis der kun bruges et klinisk resultat (endepunkt).

Eksempel:

- Et panel af biomarkører er blevet brugt i de tidlige faser af et klinisk forsøg med en psoriasisbehandling. Biomarkørerne omfattede "epidermal tykkelse" (tykkelsen af det yderste hudlag) og aktivitetsniveauerne i flere gener. De blev begge målt i vævsprøver.

#### ▪ **Effektivisering af kliniske forsøg**

Biomarkører bruges til at identificere de patienter, der er bedst disponeret for en behandling. Helt konkret kan genomiske biomarkører bruges til at:

- Identificere patienter med en bestemt undertype eller sværhedsgrad af en sygdom
- Udelukke patienter, der har forhøjet risiko for at få bivirkninger (uønskede hændelser) – f.eks. er der risiko for, at tilstanden for melanompatienter forværres, hvis deres tumorer *ikke* har en bestemt mutation i "BRAF"-genet, og de bliver behandlet med kinaseinhibitorer
- Identificere patienter med stor sandsynlighed for at få det bedre af et bestemt lægemiddel

#### ▪ **Forbedring af vores forståelse**

Biomarkører kan forbedre forståelsen af, hvordan nye lægemidler virker, og kan føre til nye tilgange til udviklingen af lægemidler, både i de non-kliniske og kliniske faser

#### ▪ **Forbedring af etikken i rekruttering til forsøg**

Biomarkører kan hjælpe mennesker, der ikke får det bedre af at påbegynde en behandling, der ikke hjælper dem, hvilket således giver dem en fordel af etisk karakter.

#### ▪ **Forbedring af overvågning af forsøg og tidlig afbrydelse af unyttige forsøg**

Biomarkører kan hjælpe forskere med at beslutte, om et forsøg skal stoppes tidligt, hvis patienterne i forsøget ikke får nogen fordel af det.

### ▪ **Hurtigere opnåelse af markedsføringstilladelse**

Et lægemiddel, der har en positiv effekt, kan opnå markedsføringstilladelse hurtigere på baggrund af oplysninger, der kommer fra biomarkører. Det kan således blive ordineret tidligere til patienter, der kan få gavn af det.

## **Udfordringer i forbindelse med brug af biomarkører i udviklingen af lægemidler**

I takt med at brugen af biomarkører inden for medicinforskning bliver mere og mere udbredt, bliver virksomhederne stillet over for nye tekniske, regulatoriske og etiske udfordringer.

### **Tekniske udfordringer**

- Biomarkører, der bruges i kliniske forsøg, skal valideres gennem videnskabelig evidens for at sikre, at biomarkørtesten er tilstrækkeligt nøjagtig, pålidelig, følsom og specifik.
- Det er nødvendigt at sikre, at biomarkøren er en valid måling. Hvis en bestemt biomarkør f.eks. skal bruges til at forudsige, hvor alvorlig en sygdom kan blive, er der så nok evidens for denne "forudsigelsesevne" i denne biomarkør?
- It-systemerne til dataadministration og dataanalyse skal være pålidelige og hurtige for at kunne håndtere den datamængde, der genereres. Alle biomarkørmålinger skal være knyttet korrekt til individuelle patienter.
- I tilfælde, hvor brugen af en ledsagende diagnostisk test er påkrævet, for at der kan ordineres et nyt lægemiddel, kan det være nødvendigt at udvikle en ny platform eller et nyt sæt til at teste patienter på klinikken. Den skal normalt inddrages i løbet af de store verifikationsforsøg for lægemidlet (fase III), og dens nøjagtighed og kliniske anvendelighed skal også valideres og testes.

## **Regulatoriske udfordringer**

Reguleringen af brugen af nye metoder som f.eks. biomarkører i udviklingen af lægemidler er i hastig vækst. "Biomarkør" og "surrogatendepunkt" er ikke synonyme. For at en biomarkør skal kunne bruges som surrogatendepunkt, udføres der undersøgelser for at vurdere biomarkørens direkte relation med:

- Udviklingen af sygdommen
- En behandlingsintervention med et vigtigt klinisk endepunkt.

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har oparbejdet en betydelig erfaring i at vurdere de potentielle fordele og begrænsninger for brugen af biomarkører til regulatoriske formål. Udviklere af nye biomarkører opfordres til at tage kontakte til lægemiddelmyndighederne på et tidligt tidspunkt, og de kan indsende deres planer om at bruge biomarkører til Det Europæiske Lægemiddelagentur.

Det kan være komplekst og dyrt at validere biomarkører for at leve op til regulatoriske standarder. Det er især udfordrende, hvis det er meningen, at en biomarkør skal bruges som surrogatendepunkt. I så fald er der brug for et dedikeret klinisk forsøg, der er designet til at teste forbindelsen mellem biomarkøren og det kliniske endepunkt.

I EU bliver lægemidler og diagnostiske test reguleret på forskellige måder. Når et lægemiddel og dets ledsagende diagnostiske test licenseres sammen, bliver der tilføjet der et ekstra lag af kompleksitet i godkendelsesprocessen.

## **Etiske udfordringer**

Mange af de etiske problemstillinger, der opstår i biomarkørforskning, er knyttet til opbevaring og brug af vævsprøver og den relaterede håndtering af personlige medicinske data.

Derudover har der været mere overordnede bekymringer om virkningen af målrettet medicin (som overvejende er baseret på biomarkørforskning). Da målrettede behandlinger kun giver fordele for den underpopulation af patienter, der reagerer på dem, er udfordringen at sikre, at der udvikles lægemidler til dem, som falder uden for denne underpopulation.

## Flere ressourcer

- 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*. Retrieved 1 September, 2015 from [http://i-pwg.org/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=187&Itemid=118](http://i-pwg.org/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=187&Itemid=118)

A2-1.07-v1.1