Biomarkörer

Inledning

En biologisk markör är något som kan mätas på ett tillförlitligt sätt och som säger något om en persons hälso- eller sjukdomstillstånd:till exempel förekomst av en sjukdom, en fysiologisk förändring, svar på en behandling eller ett psykologiskt tillstånd.Exempelvis används glukosnivåer som en biomarkör vid behandling av diabetes och bilder av hjärnan kan ge information om förloppet vid multipel skleros (MS).Biomarkörer används inom många forskningsområden och på olika sätt i olika stadier av läkemedelsutvecklingen.Biomarkörernas exakthet kan variera. Därför är inte alla biomarkörer lämpliga för läkemedelsutveckling.

Biomarkörer kan användas för att mäta

- normala biologiska processer i kroppen (hjärtfrekvens, blodtryck, temperatur)
- sjukdomsprocesser (patologiska processer) i kroppen (till exempel sjukdomsstadium)
- en persons svar på en behandling eller ett läkemedel.

Några exempel på biomarkörer är

- biologiska substanser (”biokemikalier”), till exempel enzymer (biologiska substanser som orsakar en förändring i kroppen), som kan finnas i blodet eller i vävnadsprover (används ofta vid cancer)
- genetiska förändringar (DNA-förändringar)
- medicinska bilder, till exempel magnetisk resonanstomografi (MRT) eller röntgen.

Syftena med användning av biomarkörer

Användning av biomarkörer vid läkemedelsutveckling har följande två huvudsyften:

1.Förbättra processerna för läkemedelsutveckling

Vid kliniska prövningar försöker man mäta patienternas svar på en behandling.Om det inte är möjligt att mäta svaret direkt kan biomarkörer utgöra en alternativ metod för att mäta ett utfall (de fungerar som surrogatmått).

Det finns fördelar med att använda validerade biomarkörer som surrogatmått, bland annat att

- de kan mätas tidigare, enklare eller oftare med högre precision
- de kan vara mindre påverkade av andra behandlingar, minska den nödvändiga provstorleken och ge forskarna möjlighet att fatta snabbare beslut
- det finns viktiga etiska fördelar med att använda biomarkörer som surrogatmått vid sjukdomar med dålig prognos.

Ett starkt exempel på användning av en biomarkör som surrogatmått kommer från utvecklingen av antiretrovirala läkemedel för hiv och aids.Tidigare baserades studier på hårda kliniska utfall som hivinfektionens progression till aids och/eller patientöverlevnaden.Numera kan cellförändringar (till exempel nivåerna av CD4-lymfocyter) och förändringar i nivåerna av HI-virus-RNA i plasma användas som surrogatmått.

2.Skräddarsy behandlingar för individer

Forskningen om biomarkörer bidrar till att förbättra vår

möjlighet att förutsäga risken för en person att drabbas av sjukdom, förloppet för en sjukdom efter att diagnosen har ställts och hur en individ svarar på ett läkemedel.Detta möjliggör säkrare och effektivare behandlingsbeslut.

Exempel:

- Blodsockernivåerna i en patients blod kan användas för att övervaka om en individ svarar på diabetesbehandling.
- Undersökningar med magnetresonanstomografi (MRT) av en patients hjärna kan användas för att övervaka sjukdomsförloppet vid multipel skleros (MS).

Dessutom upptäcks många nya biomarkörer som används vid utveckling av nya läkemedel.För många av dessa används genomik (analyser av förändringar på gennivå), proteomik (analyser av förändringar på proteinnivå) och/eller metabolomik (analyser av skillnader i kemiska molekyler som spelar en viktig roll i kroppens/cellernas funktion).

Biomarkörer vid läkemedelsutveckling

Cancerforskning (onkologi) var ett av de första områdena där sådana biomarkörer började användas.Biomarkörer används för att göra explorativa prövningar (tidiga prövningar, fas II-prövningar för konceptvalidering) av läkemedel mer effektiva.Endast ett begränsat antal biomarkörer kan användas för kliniska utfall i bekräftande prövningar (prövningar i sent stadium, fas III).Biomarkörer kan användas i prövningar i sent stadium i kombination med kliniska utfall (kliniska utfall).

För vissa läkemedel kanske bara en minoritet av patienterna svarar på läkemedlet.Det är viktigt att identifiera dessa patienter för kliniska prövningar genom att mäta biomarkörer.

Fördelarna med att använda biomarkörer vid läkemedelsutveckling

Samtidig diagnostik

Samtidig diagnostik (eng. companion diagnostics) är tester som valideras och godkänns för försäljning tillsammans med ett nytt läkemedel.

Dessa test kan bidra till att

- välja ut patienter som sannolikt kommer att svara på ett läkemedel
- utesluta patienter som sannolikt kommer att få en biverkning
- fastställa den bästa dosen för en patient.

Många företag som utvecklar målinriktade behandlingar för cancer har också börjat överväga de potentiella fördelarna med att utveckla en diagnostik att användas tillsammans med behandlingen.Trenden är att utveckla läkemedel och samtidig diagnostik tillsammans i stället för att utveckla dem var för sig.

läkemedel

I varje stadium av utvecklingen av ett nytt läkemedel kommer många sammansättningar som undersöks att underkännas och inte tas vidare.Biomarkörer kan användas för att öka effektiviteten vid läkemedelsutveckling.

- **Påskynda kliniska prövningar**
  Biomarkörer kan användas för att upptäcka en effekt (eller brist på effekt) tidigare och oftare än om enbart ett kliniskt utfall (utfallsmåttet) används.Exempel:
    - En panel av biomarkörer användes i de tidiga faserna av en klinisk prövning för en psoriasisbehandling.Biomarkörerna innefattade

”epidermisk tjocklek” (tjockleken på det yttre hudlagret) och aktivitetsnivåerna för flera gener.Båda dessa mättes i vävnadsprover.

- **Effektivisera kliniska prövningar**
  Biomarkörer används för att identifiera de patienter som är mest lämpliga för en behandling.I synnerhet kan genetiska biomarkörer användas för att
    - identifiera patienter med en viss undertyp eller allvarlighetsgrad av en sjukdom
    - utesluta patienter med ökad risk för allvarliga biverkningar – exempelvis löper patienter med melanom risk för att sjukdomen förvärras vid behandling med kinashämmare om deras tumörer *inte* har en viss mutation i BRAF-genen
    - identifiera patienter som har en stor chans att ha nytta av ett visst läkemedel.
- **Öka våra kunskaper**
  Biomarkörer kan öka kunskaperna om hur nya läkemedel fungerar och leda till nya metoder för läkemedelsutveckling i både icke-kliniska och kliniska faser.
- **Förbättra etiken vid rekrytering till prövningar**
  Biomarkörer kan bidra till att utesluta personer från en behandling som inte hjälper dem, och har därmed en etisk nytta.
- **Förbättra övervakningen av prövningar och avbryta ineffektiva prövningar tidigt**
  Biomarkörer kan hjälpa till att besluta om huruvida en prövning ska avbrytas tidigt om patienterna i prövningen inte har någon nytta av den.
- **Påskynda godkännande**
  Ett läkemedel som har en positiv effekt kan godkännas tidigare baserat på information som tillhandahålls av biomarkörer och kan därigenom ordineras tidigare till patienter som har nytta av det.

Utmaningar vid användning av biomarkörer vid läkemedelsutveckling

Allteftersom användningen av biomarkörer ökar vid läkemedelsforskning står företagen inför nya tekniska, regelmässiga och etiska utmaningar.

Tekniska utmaningar

- Biomarkörer som används vid kliniska prövningar måste valideras med vetenskapliga bevis för att säkerställa att biomarkörtestet är tillräckligt noggrant, tillförlitligt, känsligt och specifikt.
- Man måste säkerställa att biomarkören är ett giltigt mått.Exempelvis om en viss biomarkör ska användas för att förutsäga hur allvarlig en sjukdom kommer att bli, finns det då tillräckliga bevis för att denna biomarkör har en sådan ”förutsägande förmåga”?
- IT-systemen för datahantering och dataanalys måste vara tillförlitliga och snabba för att kunna hantera den datamängd som genereras.Alla biomarkörmätningar måste vara korrekt kopplade till enskilda patienter.
- Om användning av samtidig diagnostik krävs för att ett nytt läkemedel ska ordineras kan man behöva utveckla en ny plattform eller en ny utrustning för att testa patienter på kliniken.IT-utrustning måste vanligtvis finnas tillgänglig för användning under de stora bekräftande prövningarna av läkemedlet (fas III) och den måste också vara validerad och testad med avseende på noggrannhet och klinisk användbarhet.

Regelmässiga utmaningar

Regelverken för användning av nya metoder såsom biomarkörer vid läkemedelsutveckling håller på att utarbetas.”Biomarkör” och ”surrogatmått” är inte utbytbara termer.För att en biomarkör ska kunna användas som surrogatmått måste studier genomföras för att bedöma det direkta förhållandet mellan

biomarkören och

- utvecklingen av sjukdomen
- en behandlingsintervention med ett viktigt kliniskt utfall.

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har byggt upp en avsevärd erfarenhet när det gäller att bedöma de potentiella fördelarna med och begränsningarna för användning av biomarkörer för regleringsändamål.Utvecklare av nya biomarkörer uppmuntras att kontakta tillsynsmyndigheter i ett tidigt stadium, och de kan lämna in sina planer för användning av biomarkörer till EMA.

Valideringen av biomarkörer för att uppfylla kraven i regleringsstandarder kan vara komplex och kostsam.Det är en särskilt stor utmaning om en biomarkör är avsedd att användas som ett surrogatmått.I detta fall krävs en speciell klinisk prövning som är avsedd att testa kopplingen mellan biomarkören och det kliniska utfallet.

Inom EU regleras läkemedel och diagnostik på olika sätt.Vid licensiering av ett läkemedel tillsammans med dess samtidiga diagnostik blir godkännandeprocessen extra komplicerad.

Etiska utmaningar

Många av de etiska problem som uppstår vid forskning om biomarkörer är förknippade med lagring och användning av vävnadsprover och hanteringen av personliga medicinska uppgifter i samband med detta.

Dessutom har mer övergripande farhågor framförts om inverkan av målinriktade läkemedel (som i stor utsträckning baseras på forskning om biomarkörer).Eftersom målinriktade behandlingar bara är till nytta för den underpopulation av patienter som svarar på dem, är det en utmaning att säkerställa att läkemedel utvecklas för de som hamnar utanför denna underpopulation.

Ytterligare resurser

- 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

Bilagor

A2-1.07-v1.1