

## 226. ENMC-Workshop: Auf dem Weg zu validierten und qualifizierten Biomarkern zur Therapieentwicklung bei Duchenne Muskeldystrophie

### Zusammenfassung

Biomarker sind Stoffe in unserem Körper, die gemessen werden können, und für die Folgendes zutrifft:

A. Das Vorhandensein einer Krankheit, dies wird als diagnostischer Biomarker bezeichnet. Zum Beispiel zeigt eine erhöhte CK (Kreatinkinase) im Blut Muskelschäden an und ist ein diagnostischer Biomarker für Duchenne, aber auch für andere Muskelerkrankungen.

B. Den Krankheitsverlauf betreffend, dies wird als prognostischer Biomarker bezeichnet. Dystrophin fehlt bei Duchenne-Patienten und ist verändert bei Becker-Patienten, dies gilt als prognostischer Biomarker.

C. Wirkung einer Therapie, das nennt man einen pharmakodynamischen Biomarker. Der Nachweis von Dystrophin für eine Therapie zur Dystrophin-Wiederherstellung ist ein pharmakodynamischer Biomarker. Pharmakodynamische Biomarker können auch verwendet werden, um die Sicherheit einer Therapie zu beurteilen, z.B. erhöhte Leberenzyme im Blut können ein Zeichen für Leber-Schäden durch die Therapie sein.

Der Workshop konzentrierte sich auf pharmakodynamische Biomarker und es wurde die Bedeutung des "Kontextes der Nutzung", dem Zweck des Biomarkers diskutiert. Zum Beispiel wird die Muskelbiopsie zum Nachweis von Dystrophin in klinischen Studien als pharmakodynamischer Biomarker im Rahmen der Suche nach der optimalen Wirkstoffdosis verwendet. Darüber hinaus werden pharmakodynamische Biomarker in DMD-Studien im Rahmen der Überwachung der Sicherheit und Nebenwirkungen durch Untersuchungen in Blutproben eingesetzt. Da in der Forschung neue Biomarker bei DMD-Patienten in Blut und Urin aufgedeckt werden, werden diese Kandidaten für neue Anwendungen in zukünftigen klinischen Studien als Marker der Sicherheit oder Wirksamkeit eingesetzt.

Manchmal können Biomarker auch als primäre Endpunkte in klinischen Studien anstelle von funktionalen Ergebnissen sein, wie z.B. der 6-Minuten-Gehtest, diese werden als Surrogat-Endpunkte bezeichnet. In Europa können Biomarker nur als Surrogat-Endpunkte verwendet werden, nachdem sie einen rigorosen regulatorischen Prozess durchlaufen haben, um sie zu diesem Zweck offiziell zu qualifizieren. Ähnliche Wege gibt es in den USA.

Für die Duchenne-Muskeldystrophie gibt es derzeit keine qualifizierten Biomarker. Allerdings wurden im 204. ENMC-Workshop über DMD-Biomarker zwei Marker (Dystrophin und die Muskel-Magnetresonanztomographie (MRT)) als Kandidaten für den Qualifizierungsprozess identifiziert. Parallel dazu wurde begonnen, weitere Biomarker in Serum und Urin zu identifizieren. Für diese Arbeit sind Serum- und Urinproben von Patienten und Kontrollen erforderlich und werden bevorzugt, weil die Blutentnahme weniger invasiv ist als eine Muskelbiopsie.

Die Ziele dieses Folge-Workshops waren:

- Diskussion von Dystrophin und Skelettmuskel-MRT als Biomarker, um die Arbeit, die noch getan werden muss, priorisieren und bündeln zu können.

- Um die im Blut und Urin nachgewiesenen Biomarker zu vergleichen und die am bestgeeigneten auszuwählen und um weitere Tests zu diskutieren die Biomarker in ihrer sinnvollen Nutzung zu bestätigen. Identifizierung und Validierung von Biomarkern in Blut und Urin.

Während des Workshops wurde deutlich, dass für die MRT viele der im vorigen Workshop (204. ENMC-Workshop, 2014) identifizierten Lücken gefüllt werden konnten. Die Ausrichtung wurde auf einem vorgeschlagenen Weg für qualifizierte MRT und Dystrophin Quantifizierung mit den Regulierungsbehörden erreicht. Für die MRT sind die gegenwärtigen Bemühungen darauf ausgerichtet, die Reaktionsfähigkeit des Biomarkers auf Arzneimittel in menschlichen Studien zu zeigen.

Darüber hinaus bestand Konsens darüber, welche Kriterien neue Kandidaten-Biomarker erfüllen müssen. Biomarker müssen spezifisch, reproduzierbar, zuverlässig und robust sein. Idealerweise müssen Marker in Tiermodellen auch bei Menschen bestätigt werden, Marker müssen auf eine medikamentöse Behandlung in Tiermodellen reagieren und idealerweise müssen Marker in leicht zugänglichen Proben (Urin, Speichel und Blut) messbar sein.

Schließlich stimmte die Gruppe zu, dass eine virtuelle Biobank erforderlich ist und dass diese mit bestehenden Plattformen wie Eurobiobank ([www.eurobiobank.org](http://www.eurobiobank.org)) und BB-MRI ((Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure, [www.bbMRI.eu](http://www.bbMRI.eu)) verbunden sein soll. Es ist wichtig, vorhandene Proben zu identifizieren, für die Sammlung künftiger Proben sollten standardisierte Verfahren verwendet werden. Ein Überwachungsausschuss ist erforderlich, idealerweise nach dem TACT (TREAT-NMD-Beratungsgremium für Therapeutika, [www.treat-nmd.eu/tact](http://www.treat-nmd.eu/tact)) Prinzip mit einer kleinen Kerngruppe mit gleichberechtigten VertreterInnen aus Patientenorganisationen, Wissenschaftlern und der Industrie sowie einer größeren erweiterten Gruppe für die Expertise. Der Management-Teil dieser Biobank sollte von Patientenorganisationen und der Industrie finanziert werden. Es werden beabsichtigt, diesen Ausschuss zeitnah einzuleiten.

Im Rahmen des dreitägigen Workshops, der vom European Neuromuscular Centre (ENMC) und Marathon Pharmaceuticals unterstützt wurde, waren Wissenschaftler, Industrien und Patientenbeiräte aus den USA, Großbritannien, Deutschland, Italien, Schweden und den Niederlanden beteiligt.

Ein vollständiger Bericht wird in Neuromuscular Disorders veröffentlicht werden