

226 ENMC workshop:
Validering och kvalificering av biomarkörer för utveckling av Duchennes
muskeldystrofi terapier

Sammanfattning

Biomarkörer är mätbara egenskaper hos kroppen som kan förknippas med:

- a. Närvaro av sjukdom, så kallade diagnostiska biomarkörer. Till exempel, förhöjt CK (kreatinkinas) i blodet indikerar muskelskada och utgör en diagnostisk biomarkör för Duchenne muskel dystrofi och andra muskelsjukdomar.
- b. Sjukdomsförlopp, så kallade prognostiska biomarkörer. Dystrofin anses vara en prognostisk biomarkör eftersom den är frånvarande i Duchenne patienter och förändrad i Becker patienter.
- c. Effekt av behandling, så kallade farmakodynamiska biomarkör. För en behandling som syftar till att restaurera dystrofin proteinet kan påvisad uttryck av dystrofin fungerar som en farmakodynamisk biomarkör. Denna typ av biomarkörer kan också användas för att bedöma säkerheten av en terapi, t.ex. ökade nivåer av leverenzymmer i blodet kan vara ett tecken på läkemedelsorsakad leverskada.

Workshopen fokuserade på forskning om farmakodynamiska biomarkörer och vikten av att identifiera markörer vars användning har ett tydligt syfte och kliniskt användning. Till exempel, detektion av dystrophin i muskel biopsier, är en farmakodynamisk biomarkör och används för att hitta optimala läkemedelsdoser i kliniska prövningar med behandlingar som återställer dystrofin uttryck. Farmakodynamiska biomarkörer används idag också för att övervaka säkerheten och biverkningar vid kliniska prövningar av behandlingar mot DMD. Som en resultat av forskningen, erbjuder upptäckten av nya urin och blood biomarkörer, potentiella biomarkör kandidater som kan användas för att övervaka effekten av behandlingar och säkerheten i framtida kliniska prövningar.

Biomarkörer kan också användas ibland i kliniska prövningar som primära effektmått i stället för nuvarande tester på surrogat slutpunkt, såsom 6 minuters gångtestet. I Europa biomarkörer kan användas som surrogat effektmått endast efter att ha gått igenom en rigorös regleringsprocessen som officiellt kvalificerar dem för ändamålet. Liknande processer existerar även i USA.

Det finns för tillfället inga kvalificerade biomarkörer för Duchenne muskeldystrofi. Vid 204:e ENMC workshop om DMD biomarkörer har två markörer (dystrofin och magnetisk resonanstomografi (MRT)) identifierats som kandidater för kvalificeringsprocessen. Parallellt har arbete pågått för att identifiera ytterligare biomarkörer i serum och urin. För detta arbete har krävts prover från patienter och friska individer, framförallt serum och urin eftersom de är mindre invasiva än muskelbiopsier som krävs för detektion av dystrofin. Syftet med denna workshop har varit att:

- Diskutera användningen av dystrofin och skelettmuskulatur MRI som biomarkörer samt prioritera framtida arbete som återstår.
- Jämföra upptäckta blod och urin markör, välja de bäst lämpade biomarkör kandidaterna och diskutera framtida nödvändiga tester som kan bekräfta deras användbarhet
- Inrätta standardiserade protokoll för att samla in, lagra och använda blod och urin för biomarkör identifiering och validering.

Under workshopen blev det klart att tidigare upptäckta brister för MRI användningen (204:e ENMC verkstad, 2014) har åtgärdats. Tidigare föreslagna åtgärder nåddes för att på sikt kvalificera MRI och dystrofin kvantifiering i enighet med tillsynsmyndigheternas krav. För MRI, är nuvarande insatserna inriktade på att använda undersökningen av muskler för att påvisa effekten av läkemedel i människor.

Deltagarna var eniga om vilka kriterier nya kandidat biomarkörer måste uppfylla. Biomarkörer måste vara specifika, reproducerbara, tillförlitliga och robusta. De markörer som har identifierats i djurmodeller måste också bekräftas i människor, markörer måste svara på läkemedelsbehandling i djurmodeller, och måste helst vara mätbara i lättåtkomliga prover (urin, saliv och blod).

Slutligen deltagarna var överens om att det behövs en virtuell biobank, och att detta kan åstadkommas med hjälp av befintliga plattformar såsom Eurobiobank (www.eurobiobank.org) och BB-MRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure, www.bbmri.eu). Det är viktigt att inventera befintliga prov samt använda standardiserade förfaranden för insamling av framtida prover. En tillsynskommitté krävs, helst enligt TACT modellen (TREAT-NMD rådgivande kommitté för läkemedel, www.treat-nmd.eu/tact), med en kärngrupp med representanter från patientorganisationer, forskare och industri, samt en större utökad grupp med expert kompetens. Ledningen av biobanken bör finansieras av patientorganisationer och industrin. Ansträngningar kommer att göras för att inleda tillsynskommitté snarast möjligt.

Den tre dagar långa workshop (20- 22 januari, 2017) har organiserats med stöd av Europeiska Neuromuskulära Center (ENMC), Marathon Pharmaceuticals, akademiker, företag och patientintresseorganisationer från USA, Storbritannien, Tyskland, Italien, Sverige och Nederländerna. Den fullständiga rapporten kommer inom kort att publiceras i tidskriften "Neuromuscular Disorders".