

226^{de} ENMC workshop: Op weg naar gevalideerde en gekwalificeerde biomarkers voor therapie ontwikkeling voor Duchenne spierdystrofie

Leken Samenvatting

Biomarkers zijn stoffen in ons lichaam die gemeten kunnen worden en die een aangeven

- a. Of je ziek bent. Dit zijn zogenaamde **diagnostische biomarkers**. Een voorbeeld is verhoogde CK (creatine kinase) niveaus in het bloed, wat aangeeft dat spierschade aanwezig is. CK is een diagnostische biomarker voor Duchenne, maar ook voor andere spierziekten.
- b. Hoe de ziekte zal verlopen. Dit zijn zogenaamde **prognostische biomarkers**. Dystrofine is afwezig bij Duchenne patiënten terwijl het, in veranderde vorm, aanwezig is bij Becker patiënten. De aanwezigheid van dystrofine is een prognostische biomarker.
- c. Of een therapie werkt. Dit zijn zogenaamde **farmacodynamische biomarkers**. Een voorbeeld is het aantonen van dystrofine na behandeling met een therapie die dystrofine beoogt te herstellen. Farmacodynamische biomarkers kunnen ook gebruikt worden om de veiligheid van een therapie te onderzoeken. Verhoogde niveaus van lever enzymen in het bloed kunnen een teken zijn dat de therapie tot leverschade heeft geleid.

De workshop richtte zich op farmacodynamische biomarkers. Het belang van ‘*context of use*’ (waar je de biomarker voor gebruikt) werd besproken. Het aantonen van dystrofine in een spierbiopt wordt bijvoorbeeld gebruikt in de context van het vinden van optimale doseringen van therapieën die dystrofine beogen te herstellen. Maar farmacodynamische biomarkers kunnen ook gebruikt worden in de context van het monitoren van veiligheid en bijwerkingen in het bloed. Mogelijke biomarkers in bloed en urine van Duchenne patiënten worden met enige regelmaat gevonden. Deze zijn kandidaten voor het gebruik in toekomstige klinische studies om veiligheid of werkzaamheid van mogelijke medicijnen te testen.

Soms kunnen biomarkers gebruikt worden als primaire uitkomstmaat in klinische studies in plaats van functionele uitkomstmaten zoals de 6 minuten loop test. Dit worden surrogate endpoints genoemd. In Europa kunnen biomarkers alleen gebruikt worden als surrogate endpoint nadat ze door middel van een formeel proces van de regulators zijn gekwalificeerd voor dit doel. In de VS zijn vergelijkbare procedures voor het kwalificeren van biomarkers.

Er zijn momenteel geen gekwalificeerde biomarkers voor Duchenne. In een eerdere ENMC workshop (nummer 204) werden twee mogelijk biomarkers geïdentificeerd als kandidaten voor het kwalificatie proces, te weten dystrofine en MRI (magnetic resonance imaging). Ook werden mogelijk biomarkers in bloed en urine besproken – deze hebben de voorkeur boven biomarkers in spierbiopten daar het verkrijgen van bloed en urine samples minder belastend is voor patiënten.

De doelstellingen van de huidige workshop waren:

- Het bespreken en afstemmen van het werk dat gedaan moet worden om dystrofine en spier MRI te kwalificeren als farmacodynamische biomarkers

- Bevindingen in bloed en urine vergelijken om de beste biomarker kandidaten te kunnen selecteren en plannen te maken voor toekomstige testen hoe veelbelovend deze kandidaten zijn
- Een systeem opzetten om bloed en urine samples te verzamelen en op te slaan voor het identificeren en valideren van biomarkers

Tijdens de workshop bleek dat voor MRI alle missende informatie zoals geïdentificeerd tijdens de vorige ENMC workshop (2014, workshop nummer 204) nu vergaard is. Verder werd overeenstemming bereikt over de verdere route voor het kwalificeren van MRI en dystrofine kwantificatie bij de regulators in de VS en Europa. Voor MRI wordt momenteel gewerkt aan het met MRI aantonen van een therapeutisch effect in klinische studies.

Verder werd bepaald aan welke criteria nieuwe kandidaat biomarkers moeten voldoen. Biomarkers moeten specifiek, reproduceerbaar, betrouwbaar en robuust zijn. Bij voorkeur worden biomarkers die in diermodellen worden gevonden, ook geanalyseerd in samples van patiënten, wordt aangetoond dat biomarkers reageren op een therapie in diermodellen en kunnen de biomarkers gemeten worden in makkelijk verkrijgbare samples, zoals bloed en urine.

Tenslotte was de groep het erover eens dat een virtuele biobank nodig is. Dit kan worden bereikt door bestaande platforms te gebruiken, zoals Eurobiobank (www.eurobiobank.org) en BB-MRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure, www.bbmri.eu). Het is belangrijk om bestaande samples te indexeren en voor nog te verzamelen samples standaard procedures te gebruiken. Een toezichtscommissie is noodzakelijk, bijvoorbeeld volgens het TACT model (TREAT-NMD advisory committee for therapeutics, www.treat-nmd.eu/tact), met een kleine groep van patiënten vertegenwoordigers, academici en vertegenwoordigers uit de farmaceutische industrie als toezichtscommissie en een grotere groep waar beroep op gedaan kan worden wanneer bepaalde expertise nodig is. Het managen van dit systeem zou betaald kunnen worden door patiënten organisaties en de industrie. De groep is voornemens om dit commissie op korte termijn te vormen.

De driedaagse workshop (20-22 januari, 2017) werd gesponsord door het Europees Neuromusculair Centrum (ENMC) en Marathon Pharmaceuticals. Deelnemers waren academici en vertegenwoordigers van de industrie en patiënten organisaties uit de VS, het Verenigd Koninkrijk, Duitsland, Italië, Zweden en Nederland.



Een meeting report zal worden gepubliceerd in *Neuromuscular Disorders* (in het Engels)