

Innowacje i biomarkery w rozwoju nowych terapii onkologicznych — sprawozdanie z IBCD 2016

W dniach 8–9 września 2016 r. odbyła się w Brukseli konferencja „Innovation and Biomarkers In Cancer Drug Development”. Spotkanie o tyle ciekawe, iż zorganizowane wspólnie przez European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC, organizację zajmującą się między innymi prowadzeniem akademickich badań klinicznych), amerykański rządowy National Cancer Institute (NCI), European Medicines Agency (EMA, agencję nadzorującą produkty lecznicze na terenie Unii Europejskiej) oraz American Association for Cancer Research (AACR, stowarzyszenie zajmujące się badaniami naukowymi nad nowotworami złośliwymi). Konferencja była więc miejscem spotkania przedstawicieli środowiska naukowego, lekarskiego, przemysłu farmaceutycznego, pacjentów oraz osób zajmujących się badaniami nad lekami od strony urzędowej. Celem dwudniowego spotkania było zarówno przedstawienie najnowszych osiągnięć w dziedzinie rozwoju nowych terapii onkologicznych (z głównym naciskiem na immunoterapię) i wprowadzenia do powszechnego użytku biomarkerów, jak i zagadnień z dziedziny farmakoekonomiki i regulacji prawnych. Ciekawą formą przedstawienia poglądów, niestety, coraz rzadziej spotykaną na konferencjach, były dyskusje panelowe ekspertów różnych dziedzin, których celem było wypracowanie ram współpracy między środowiskiem akademickim, przemysłem farmaceutycznym oraz agencjami nadzorującymi rejestrację i obrót leków — stąd obecność na konferencji przedstawicieli European Medicines Agency (EMA) oraz jej amerykańskiego odpowiednika Food and Drug Administration (FDA).

Konferencja rozpoczęła się od sesji, na której omawiano szczegółowo zasady nadzoru i kontroli jakości przedklinicznych etapów badań nad lekami oraz zbierania i przechowywania materiałów biologicznych w „biobankach” tworzonych na użytek badań klinicznych. Zwrócono uwagę, iż wprowadzenie zasad kontroli jakości nad materiałem biologicznym może przyczynić się do zmniejszenia strat ekonomicznych przy badaniach nad lekami oraz testami diagnostycznymi, a co za tym idzie, może spowodować wprowadzenie na rynek większej ilości nowych terapii i przyczynić się tym samym do polepszenia wyników leczenia.

Rozpoczęto także dyskusję nad standaryzacją badań genomu. Zwracano w wystąpieniach uwagę na konieczność współpracy pomiędzy klinicystami zajmującymi się na co dzień pacjentami biorącymi udział w badaniach klinicznych a naukowcami pracującymi w laboratoriach. Przedmiotem dyskusji było także wypracowanie modelu rozwoju nowych technik molekularnych i immunohistochemicznych, pozwalających na lepszą ocenę farmakodynamicznych punktów końcowych badań oraz efektywniejszą rekrutację pacjentów do badań klinicznych w erze spersonalizowanej medycyny.

W ciekawym wystąpieniu Guus van Dongen przedstawił nowe metody obrazowania stosowane w celu oceny skuteczności leków ukierunkowanych molekularnie i immunoterapii. Pojawiły się doniesienia wskazujące, iż wykorzystując radioznaczniki skoniugowane z lekami lub znakowane przeciwciała monoklonalne (np. trastuzumab) w badaniu immuno-PET, można przewidzieć odpowiedź na planowane leczenie, wykluczając z leczenia pacjentów, u których dystrybucja i metabolizm leku są niskie.

Drugi dzień konferencji rozpoczął się od dużej panelowej dyskusji pomiędzy ekspertami na temat wpływu nowych terapii na systemy opieki zdrowotnej. Dyskutowano na temat różnic w dostępności nowych technik diagnostycznych oraz terapii w poszczególnych częściach świata, a także możliwości obniżenia kosztów nowych leków. Wpisywało się to w ogólne przesłanie konferencji, czyli wprowadzanie do użytku jak najdokładniejszych biomarkerów odpowiedzi na leczenie w celu osiągnięcia jak największej skuteczności. Wiadomo wszak, iż, niejako przy okazji, wprowadzenie jak najbardziej precyzyjnego doboru chorych do zastosowania nowych terapii przyczynia się do optymalizacji kosztów ponoszonych przez płatnika z uwagi na niewydawanie środków na leczenie subpopulacji pacjentów, którzy nie odnoszą z danej terapii korzyści. Tym samym można zaoszczędzone środki przeznaczyć na leczenie innych chorych. Zwrócono uwagę na wciąż rosnące koszty terapii spersonalizowanych ukierunkowanych molekularnie bądź immunologicznie, co może w jeszcze większym stopniu ograniczyć ich dostępność. Tym istotniejsza wydaje się kontrola jakości prowa-

dzonych badań przedklinicznych oraz wprowadzenie do użytku wiarygodnych biomarkerów.

W części naukowej konferencji koncentrowano się głównie na immunoterapii nowotworów, rozważano możliwości kompleksowych badań genomu w rutynowej praktyce klinicznej w przyszłości oraz monitorowania i leczenia raka poprzez krążące komórki nowotworowe lub krążące DNA guza (ctDNA — *circulating tumour DNA*). Oznaczanie krążącego DNA guza może służyć jako marker obecności choroby resztkowej lub narzędzie oceny molekularnej charakterystyki guza, a tym samym przewidywanej odpowiedzi na leczenie. Przedstawiono wyniki badań, które wykazały, iż wykrycie ctDNA wyprzedza nawet o 6 miesięcy rozpoznanie nawrotu choroby nowotworowej w porównaniu do tradycyjnych markerów oraz badań obrazowych. Ponieważ w zaawansowanej chorobie nowotworowej poziomy ctDNA są bardzo wysokie, możliwe jest wykonywanie biopsji płynnej do badań molekularnych. Skuteczności tej metody dowodzi fakt, iż testy wykrywające mutacje w genie *EGFR* za pomocą biopsji płynnej (krążące DNA guza) zostały zaaprobowane ostatnio przez EMA i FDA. Tego typu badania mają szczególne znaczenie oraz niewątpliwą szansę na szerokie zastosowanie w przypadku guzów, w których trudno o wystarczającą ilość materiału tkankowego do badań, np. w niedrobnokomórkowym raku płuca.

Shyamala Maheswaran z Uniwersytetu Harvarda wygłosiła wykład na temat krążących komórek guza oraz skupisk (*clusters*) krążących komórek guza w raku piersi. Wykazano, iż w komórkach guza tworzących krążące skupiska występuje nadekspresja desmosomalnego białka — plakoglobiny. Przedstawiono wyniki własnych badań na populacjach krążących HER2-dodatnich komórek raka piersi, dowodząc, iż chemioterapia może zmienić fenotyp tych komórek na HER2-ujemne, a długotrwałe leczenie kolejnymi liniami powoduje nabytą heterogeniczność komórek i oporność na leczenie ukierunkowane molekularnie.

Konferencja IBCD 2016 była bardzo ciekawym spotkaniem klinicystów, przedstawicieli środowiska naukowego, przemysłu farmaceutycznego, pacjentów oraz pracowników agencji rejestracji oraz nadzoru nad produktami leczniczymi. W ciągu 2 dni przedstawiono szereg zagadnień — zarówno strictly naukowych dotyczących nowych terapii i wprowadzania do powszechnego użytku biomarkerów odpowiedzi na leczenie, jak i dotyczących poprawy jakości i standaryzacji prowadzonych badań przedklinicznych i rejestracji nowych badań diagnostycznych i leków. Formuła konferencji, w której programie znajdowały się interesujące dyskusje panelowe, pozwalała na wymianę poglądów, co daje nadzieję na zbliżenie stanowisk i poprawę współpracy pomiędzy wszystkimi stronami zainteresowanymi udoskonaleniem metod diagnostyki i leczenia nowotworów złośliwych.

Lek. Roman Dubiański

*Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie*