Biomarcadores

Introducción

Un marcador biológico se puede medir de forma fiable y puede proporcionar información sobre el estado de salud o la enfermedad de una persona (se puede usar para detectar una enfermedad, un cambio fisiológico, una respuesta al tratamiento o un trastorno psíquico). Por ejemplo, los niveles de glucosa se usan como biomarcador para controlar la diabetes y las resonancias magnéticas cerebrales pueden proporcionar información sobre la progresión de una esclerosis múltiple. Los biomarcadores se usan en muchos campos científicos y de distintos modos en las diferentes fases del desarrollo de fármacos. Dado que la precisión de los biomarcadores puede variar, no todos los biomarcadores son adecuados para el desarrollo de fármacos.

Los biomarcadores se pueden usar para medir:

- los procesos biológicos normales del organismo (frecuencia cardíaca, presión sanguínea, temperatura);
- los procesos patológicos (enfermedad) del organismo (por ejemplo, la fase de la enfermedad);
- la respuesta de una persona a un tratamiento o medicamento.

Algunos ejemplos de biomarcadores son:

- las sustancias biológicas («bioquímicas»), como las enzimas (sustancias biológicas que provocan cambios en el organismo), las cuales se pueden encontrar en muestras de sangre o tejidos (por ejemplo, en el caso del cáncer);
- las alteraciones genéticas (ADN);
- las imágenes médicas, como las resonancias magnéticas

(RM) o las radiografías.

Objetivos del uso de biomarcadores

Los dos objetivos principales del uso de biomarcadores en el campo del desarrollo de fármacos son los siguientes:

1. Mejora de los procesos de desarrollo de fármacos

La finalidad de los ensayos clínicos es medir las respuestas de los pacientes a un tratamiento. Si no es posible medir la respuesta directamente, los biomarcadores pueden ser un método alternativo para medir un resultado (criterios indirectos de valoración).

Algunas de las ventajas del uso de biomarcadores validados como criterios indirectos de valoración son las siguientes:

- Se pueden medir antes, con más facilidad y frecuentemente con una mayor precisión.
- En el caso de los biomarcadores, el efecto de otros tratamientos es menor, se reduce el tamaño de muestra requerido y los investigadores pueden tomar decisiones con mayor rapidez.
- El uso de biomarcadores como criterios indirectos de valoración ofrece importantes ventajas desde el punto de vista de la ética en el caso de las enfermedades con un mal pronóstico.

Un ejemplo claro del uso de un biomarcador como criterio indirecto de valoración es el desarrollo de antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH y el SIDA. Anteriormente, los estudios se basaban en criterios objetivos de valoración, como la progresión de la infección por el VIH o la supervivencia de los pacientes. En la actualidad, los cambios en las células (por ejemplo, en la concentración de «linfocitos CD4») y los cambios en la concentración plasmática

de ARN del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se pueden usar como criterios indirectos de valoración.

2. Personalización del tratamiento

La investigación en el campo de los biomarcadores está contribuyendo a mejorar la predicción del riesgo de padecer una enfermedad, la evolución de una enfermedad una vez diagnosticada y la respuesta de una persona a un tratamiento farmacológico. Esto permitirá tomar decisiones más seguras y eficaces por lo que respecta al tratamiento.

Por ejemplo:

- El nivel de azúcar en la sangre de un paciente se puede usar para controlar su respuesta a un tratamiento de la diabetes.
- Las imágenes de resonancias magnéticas (RM) cerebrales de un paciente se pueden usar para controlar el progreso de la esclerosis múltiple.

Además, se están descubriendo muchos biomarcadores, los cuales se usan para el desarrollo de nuevos fármacos. En muchos de estos casos se usan la genómica (análisis de los cambios en los genes), la proteómica (análisis de los cambios en la concentración de proteínas) y la metabolómica (análisis de las diferencias en las moléculas químicas que intervienen en el funcionamiento del organismo o las células).

Biomarcadores para el desarrollo de fármacos

La investigación del cáncer (oncología) fue una de las primeras áreas en las que se usaron biomarcadores. Los biomarcadores se usan para realizar de forma más eficaz ensayos exploratorios (ensayos iniciales, ensayos de prueba de concepto [demostrativos preliminares] de fase II) con

fármacos. Solo un número limitado de biomarcadores puede ser usado para criterios de valoración clínicos en un ensayo confirmatorio (ensayos de fase tardía, fase III). Los biomarcadores se pueden usar en los ensayos de fase tardía en combinación con los resultados clínicos (criterios de valoración clínicos).

En el caso de determinados fármacos, es posible que solo que una minoría de pacientes respondan al tratamiento. Es importante identificar a estos pacientes en los ensayos clínicos en los que se usan mediciones de biomarcadores.

Usos y ventajas de los biomarcadores para el desarrollo de fármacos

Pruebas diagnósticas con fines terapéuticos

Las pruebas diagnósticas con fines terapéuticos se validan y autorizan para su comercialización en combinación con un nuevo fármaco.

Estas pruebas pueden facilitar:

- la selección de pacientes con probabilidad de responder a un fármaco;
- la exclusión de pacientes con probabilidad de tener una reacción adversa;
- la determinación de la mejor dosis para un paciente.

Muchas compañías que desarrollan tratamientos dirigidos para el cáncer han empezado a considerar los beneficios que se pueden derivar de establecer la correspondencia entre un diagnóstico y este tipo de tratamientos. La tendencia es desarrollar fármacos y pruebas diagnósticas con fines terapéuticos de forma conjunta en lugar de realizar estos procesos de forma aislada.

Fármacos

En cada fase del desarrollo de un nuevo fármaco, muchos compuestos en fase de investigación no son válidos y se descartan. Los biomarcadores ofrecen posibilidad de aumentar la eficacia del desarrollo de fármacos.

- **Agilización de los ensayos clínicos**
  Los biomarcadores se pueden usar para detectar un efecto (o la ausencia de un efecto) antes y con una mayor frecuencia que si se usa solamente un resultado clínico (criterio de valoración). Por ejemplo:
    - Se puede usar un grupo de biomarcadores en las fases iniciales de un ensayo clínico para un tratamiento para la psoriasis (una enfermedad de la piel que produce descamación e inflamación). Estos biomarcadores incluyen el «grosor epidérmico» (grosor de la capa externa de la piel) y los niveles de actividad de varios genes. Ambos factores se miden en muestras de tejidos.
- **Optimización de los ensayos clínicos**
  Los biomarcadores se usan para identificar a los pacientes más idóneos para recibir un tratamiento. En concreto, los biomarcadores genómicos se pueden usar para:
    - identificar a los pacientes con un subtipo de enfermedad o un nivel de gravedad concretos;
    - excluir a los pacientes con un alto riesgo de efectos secundarios (reacciones adversas) graves (por ejemplo, pacientes con un melanoma con riesgo de empeoramiento si los tumores *no* tienen una mutación determinada en el gen «BRAF» y son tratados con inhibidores de la cinasa);
    - identificar a los pacientes con una probabilidad alta de beneficiarse de un fármaco concreto.
- **Aumento de los conocimientos**

Los biomarcadores pueden aumentar los conocimientos sobre cómo funcionan los nuevos fármacos y tener como resultado estrategias novedosas para el desarrollo de fármacos en las fases preclínicas y clínicas.

- **Mejora de los aspectos éticos del reclutamiento para un ensayo**
  Los biomarcadores pueden facilitar la exclusión de las personas que no obtendrán ningún beneficio de un tratamiento ineficaz, lo que supone un beneficio desde el punto de vista ético.

- **Mejora de la supervisión e interrupción temprana de ensayos inútiles**
  Los biomarcadores pueden ayudar a decidir si se va a interrumpir un ensayo en una etapa inicial en caso de no ofrecer ningún beneficio para los pacientes del ensayo.

- **Agilización de la autorización**
  Un fármaco con un efecto positivo se puede autorizar antes conforme a la información proporcionada por los biomarcadores y, por consiguiente, se puede prescribir antes a los pacientes que obtendrán beneficios.

Retos del uso de biomarcadores para el desarrollo de fármacos

A medida que aumenta el uso de biomarcadores en el campo de la investigación farmacéutica, las compañías se enfrentan a nuevos retos en los ámbitos de la tecnología, el cumplimiento de la normativa y la ética.

Retos técnicos

- Los biomarcadores usados en los ensayos clínicos se deben validar mediante pruebas científicas para garantizar que el análisis con biomarcadores es lo bastante preciso, fiable, sensible y específico.

- Es necesario garantizar que un biomarcador es una medición válida. Por ejemplo, si se usa un biomarcador determinado para predecir la gravedad de una enfermedad, ¿hay pruebas suficientes de la «capacidad predictiva» de este biomarcador?
- Los sistemas de tecnología de la información (TI) para la administración y el análisis de datos deben ser fiables y rápidos para poder procesar el volumen de datos generados. Todas las mediciones con biomarcadores se deben asociar correctamente a pacientes individuales.
- En los casos en los que se requiere el uso de una prueba diagnóstica con fines terapéuticos para poder prescribir un fármaco nuevo, es posible que sea necesario desarrollar una plataforma o un equipo nuevos para los análisis de los pacientes. Normalmente, es necesario disponer de sistemas de TI para su uso durante grandes ensayos confirmatorios (fase III) y además estos sistemas se deben validar y probar para confirmar la precisión y la utilidad clínica.

Retos para el cumplimiento de la normativa

La regulación del uso de métodos novedosos, como los biomarcadores, para el desarrollo de fármacos está evolucionando. «Biomarcador» y «criterio indirecto de valoración» no son términos intercambiables. Para poder usar un biomarcador como un criterio indirecto de valoración, se deben realizar estudios para determinar la relación directa del biomarcador con:

- la evolución de la enfermedad;
- una intervención terapéutica con un criterio de valoración clínico importante.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) tiene una amplia experiencia en el ámbito de la evaluación de los posibles beneficios y limitaciones del uso de biomarcadores con fines reglamentarios. Se recomienda a los creadores de biomarcadores

novedosos colaborar con los organismos reguladores en una fase inicial y enviar sus planes para el uso de biomarcadores a la EMA.

La validación de biomarcadores para el cumplimiento de la normativa puede ser un proceso complejo y costoso. Este proceso es especialmente complejo si se va usar un biomarcador como criterio indirecto de valoración. En este caso, es necesario realizar un ensayo clínico especial, el cual se diseña para probar la relación entre el biomarcador y el criterio de valoración clínico.

En la UE, los fármacos y el diagnóstico se regulan de forma diferente. La autorización de un fármaco junto con su prueba diagnóstica con fines terapéuticos aumenta la complejidad del proceso de autorización.

Retos en el ámbito de la ética

Muchos de los problemas éticos que surgen durante la investigación de biomarcadores están relacionados con el almacenamiento y el uso de muestras de tejidos, y la manipulación correspondiente de datos médicos personales.

Además, han surgido problemas mayores relacionados con la repercusión de los fármacos dirigidos (los cuales se basan en gran medida en la investigación de biomarcadores). Dado que los tratamientos dirigidos solo son beneficiosos para la subpoblación de pacientes que responden a estos tratamientos, el reto es garantizar el desarrollo de fármacos para los pacientes que no pertenecen a esta subpoblación.

Otros recursos

- 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.* Recopilado el

1 de septiembre de 2015 de http://i-pwg.org/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=187&Itemid=118.

A2-1.07-v1.1