Biomarcadores

Introdução

Um marcador biológico é algo que pode ser medido de forma fiável e que nos pode dar alguma informação sobre o estado de saúde ou doença de uma pessoa: por exemplo, a presença de uma doença, uma alteração fisiológica, resposta a um tratamento ou uma condição psicológica. Por exemplo, os níveis de glicose são utilizados como biomarcadores no controlo da diabetes, e as imagens cerebrais podem fornecer informações sobre a progressão da esclerose múltipla. Os biomarcadores são utilizados em muitas áreas científicas e são utilizadas de formas diferentes em diferentes fases do desenvolvimento de medicamentos. A precisão dos biomarcadores pode variar; como tal, nem todos os biomarcadores são adequados para o desenvolvimento de medicamentos.

Os biomarcadores podem ser utilizados para medir:

- Processos biológicos normais do organismo (frequência cardíaca, tensão arterial, temperatura),
- Processos da doença (patológicos) na organismo (por exemplo, fase de doença), **ou**
- A resposta de uma pessoa a um tratamento ou medicamento.

Alguns exemplos de biomarcadores são:

- Substâncias biológicas (“bioquímicas”), tais como enzimas (substâncias biológicas que provocam uma alteração no organismo), que podem ser encontradas em amostras de sangue ou de tecidos (muitas vezes utilizadas no cancro)
- Alterações genéticas (ADN)
- Imagens médicas tais como a Imagiologia de Ressonância Magnética (IRM) ou radiografia

Objetivos da utilização de biomarcadores

Os dois principais objetivos da utilização de biomarcadores no desenvolvimento de um medicamento são:

1. Melhorar os processos de desenvolvimento de um medicamento

Os ensaios clínicos procuram medir as respostas dos doentes a um tratamento. Se não for possível medir diretamente a resposta, os biomarcadores podem fornecer uma forma alternativa de medir um resultado (servem como parâmetros de avaliação substitutos).

A utilização de biomarcadores validados como pontos de avaliação substitutos tem vantagens, tais como:

- Podem ser medidos mais cedo, mais facilmente ou frequentemente com maior precisão
- Podem ser menos afetados por outros tratamentos, reduzir o tamanho necessário da amostra e permitir aos investigadores tomar decisões mais rápidas
- A utilização de biomarcadores como pontos de avaliação substitutos tem vantagens éticas importantes nas doenças com mau prognóstico.

Um bom exemplo da utilização de um biomarcador como ponto de avaliação substituto é o desenvolvimento de medicamentos antiretrovirais para o VIH e a SIDA. Anteriormente, estudos basearam-se em parâmetros de avaliação objetivos como a progressão da infeção pelo VIH para SIDA e/ou a sobrevivência do doente. Atualmente, as alterações nas célula (tais como os níveis de “linfócitos CD4”) e alterações dos níveis de ARN do vírus VIH no plasma podem ser utilizadas como parâmetros de avaliação substitutos.

2. Adaptar o tratamento aos indivíduos

A investigação com biomarcadores está a ajudar a melhorar a forma como se pode prever o risco de uma pessoa ter uma doença, como uma doença pode progredir após ser diagnosticada e como um indivíduo irá responder a um medicamento. Isto irá permitir decisões de tratamento mais seguras e mais eficazes.

Por exemplo:

- Os níveis de açúcar no sangue de um doente podem ser utilizados para monitorizar se um indivíduo está a responder ao tratamento da diabetes
- Os exames de Imagiologia de Ressonância Magnética (IRM) do cérebro de um doente podem ser utilizados para monitorizar a progressão da doença em casos de esclerose múltipla.

Adicionalmente, estão a ser descobertos muitos novos biomarcadores e utilizados durante o desenvolvimento de novos medicamentos. Muitos destes utilizam a genómica (análise das alterações que ocorrem ao nível dos genes), a proteómica (análise das alterações ao nível das proteínas), e/ou metabolómica (análise das diferenças entre as moléculas químicas que desempenham um papel importante na função do organismo/célula).

Biomarcadores no desenvolvimento de medicamentos

A investigação na área do cancro (oncologia) foi uma das primeiras áreas onde a utilização destes biomarcadores foi adotada. Os biomarcadores são utilizados para realizar ensaios exploratórios (ensaios iniciais, ensaios de prova de conceito Fase II) de medicamentos mais eficazes. Apenas um número limitado de biomarcadores pode ser utilizado para parâmetros de avaliação clínicos num ensaio confirmatório (ensaios de

fase avançada, Fase III). Os biomarcadores podem ser utilizados em ensaios de fase avançada em combinação com resultados clínicos (parâmetros de avaliação clínicos).

Para alguns medicamentos, apenas uma minoria de doentes pode responder. É importante identificar estes doentes para ensaios clínicos que utilizam determinação de biomarcadores.

Utilização e benefícios dos biomarcadores no desenvolvimento de medicamentos

Diagnóstico complementar

Os diagnósticos complementares são testes validados e autorizados para comercialização juntamente com um novo medicamento.

Os testes podem ajudar a:

- Selecionar doentes com probabilidade de responder a um medicamento
- Excluir os doentes com probabilidade de ter uma reação adversa
- Determinar a melhor dose para um doente

Muitas empresas que desenvolvem terapias orientadas para o cancro também começaram a ter em consideração os potenciais benefícios de desenvolver um diagnóstico para acompanhar o tratamento. A tendência é desenvolver medicamentos e diagnósticos complementares em conjunto, em vez de ter os dois desenvolvimentos em curso isoladamente.

Medicamentos

Em cada fase do desenvolvimento de um novo medicamento, muitos compostos sob investigação irão falhar e não irão avançar para estudos posteriores. Os biomarcadores têm o potencial de aumentar a eficiência do desenvolvimento de medicamentos.

- **Acelerar os ensaios clínicos**
  Os biomarcadores podem ser utilizados para detetar precocemente e mais frequentemente um efeito (ou a ausência de efeito) do que se apenas for utilizado um resultado clínico (parâmetro de avaliação). Por exemplo:
    - Nas fases iniciais de um ensaio clínico para um tratamento da psoríase foi utilizado um painel de biomarcadores. Os biomarcadores incluíram a "espessura epidérmica" (espessura da camada externa da pele) e os níveis de atividade de vários genes. Estes foram medidos em amostras de tecidos.
- **Simplificação dos ensaios clínicos**
  Os biomarcadores são utilizados para identificar os doentes mais apropriados para um tratamento. Especificamente, os biomarcadores genómicos podem ser utilizados para:
    - Identificar doentes com um subtipo específico ou gravidade de uma doença
    - Excluir doentes com risco aumentado de efeitos secundários (reações adversas) graves, por exemplo, os doentes com melanoma apresentam o risco da sua condição piorar caso os seus tumores *não* tenham uma mutação específica no gene "BRAF" e sejam tratados com inibidores da cinase
    - Identificar doentes com uma elevada probabilidade de ter benefícios com um determinado medicamento
- **Melhorar a nossa compreensão**
  Os biomarcadores podem melhorar a compreensão de como os novos medicamentos atuam e podem levar a novas abordagens no desenvolvimento de medicamentos em ambas as fases não clínicas e clínicas

- **Melhorar a ética do recrutamento para o ensaio**
  Os biomarcadores podem ajudar a excluir as pessoas que não irão ter benefícios em iniciar um tratamento que não

lhes será útil, proporcionando assim um benefício ético.

- **Melhorar a monitorização do ensaio e parar precocemente ensaios inúteis**
  Os biomarcadores podem ajudar a decidir parar precocemente um ensaio, caso os doentes no ensaio não venham a obter nenhum benefício.

- **Acelerar a autorização**
  Um medicamento que está a ter um efeito positivo pode ser autorizado mais cedo, com base nas informações fornecidas pelos biomarcadores e, como tal, pode ser prescrito mais cedo aos doentes que irão ter benefícios.

Desafios da utilização de biomarcadores no desenvolvimento de medicamentos

À medida que a utilização de biomarcadores na investigação farmacêutica cresce, as empresas enfrentam novos desafios técnicos, regulamentares e éticos.

Desafios técnicos

- Os biomarcadores utilizados em ensaios clínicos devem ser validados através de evidências científicas de modo a garantir que o teste de biomarcadores é suficientemente preciso, fiável, sensível e específico.
- Necessidade de garantir que o biomarcador é uma medida válida. Por exemplo, se um determinado biomarcador se destinar a ser utilizado para prever a gravidade que uma doença pode atingir, existem evidências suficientes desta “capacidade preditiva” para este biomarcador?
- Os sistemas de TI para gestão e análise de dados devem ser fiáveis e rápidos para lidar com a quantidade de dados gerados. Todas as medições de biomarcadores devem estar corretamente associadas a doentes individuais.
- Nos casos em que a utilização de um diagnóstico

complementar é necessária para que um novo medicamento seja prescrito, pode ser necessário desenvolver uma nova plataforma ou kit para avaliar os doentes na clínica. A TI terá usualmente de estar disponível para utilização durante os grandes ensaios confirmatórios do medicamento (Fase III), e também deve estar validada e testada no que diz respeito à precisão e utilidade clínica.

Desafios regulamentares

A regulamentação do uso de métodos inovadores como os biomarcadores no desenvolvimento de medicamentos está a evoluir. "Biomarcador" e "parâmetro de avaliação substituto" não são termos intercambiáveis. Para que um biomarcador seja utilizado como um parâmetro de avaliação substituto, serão realizados estudos para avaliar a relação direta entre o biomarcador e:

- O desenvolvimento da doença
- Uma intervenção de tratamento com um parâmetro de avaliação clínica importante.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) reuniu uma experiência considerável na avaliação dos potenciais benefícios e limitações da utilização dos biomarcadores para fins regulamentares. Os desenvolvedores de novos biomarcadores estão a ser incentivados para se envolverem com as entidades regulamentares numa fase inicial, e podem submeter à EMA os seus planos para utilizar biomarcadores.

A validação de biomarcadores para cumprir as normas regulamentares pode ser complexa e cara. Isto é particularmente desafiador se um biomarcador se destinar a ser utilizado como um parâmetro de avaliação substituto. Neste caso, é necessário um ensaio clínico dedicado e concebido para testar a ligação entre o biomarcador e o parâmetro de avaliação clínico.

Na UE, os medicamentos e os diagnósticos são regulamentados de

forma diferente. A autorização em conjunto de um medicamento e do seu diagnóstico complementar adiciona um nível extra de complexidade ao processo de aprovação.

Desafios éticos

Muitas das questões éticas que surgem na investigação com biomarcadores são as associadas ao armazenamento e utilização de amostras de tecidos e as associadas ao tratamento de dados médicos pessoais.

Adicionalmente, preocupações mais latas têm sido levantadas sobre o impacto do medicamento orientado (que se baseia em grande parte na investigação de biomarcadores). Como tratamentos orientados apenas terão benefícios na subpopulação de doentes que respondem a estes. O desafio é garantir que os medicamentos são desenvolvidos para os doentes que não pertencem a esta subpopulação.

Outros 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.* Retrieved 1 September, 2015 from http://i-pwg.org/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=187&Itemid=118