

# Biomarkerii

## Introducere

Un marker biologic este un lucru care poate fi măsurat într-un mod fiabil și care ne oferă anumite informații privind starea de sănătate sau boala unei persoane: de exemplu despre prezența unei boli, a unei modificări fiziologice, despre reacția la un tratament sau o stare psihologică. De exemplu, nivelul glicemiei este utilizat ca biomarker pentru gestionarea diabetului, iar imaginile creierului pot oferi informații despre evoluția sclerozei multiple. Biomarkerii sunt utilizați în numeroase domenii științifice, în diferite moduri și în diferite etape ale dezvoltării medicamentelor. Precizia biomarkerilor poate varia; prin urmare, nu toți biomarkerii sunt adecvați pentru dezvoltarea medicamentelor.

Biomarkerii pot fi utilizați pentru a măsura:

- procesele biologice normale ale organismului (pulsul, tensiunea arterială, temperatura),
- procesele (patologice) ale bolilor din organism (de exemplu, stadiul unei boli) **sau**
- reacția unei persoane la un tratament sau un medicament.

Iată câteva exemple de biomarkeri:

- Substanțele biologice („biochimice”) precum enzimele (substanțe biologice care determină schimbări în organism), care pot fi găsite în sânge sau în probele de țesut (deseori utilizate în cazul cancerului)
- Modificările genetice (ale ADN-ului)
- Imaginile medicale, cum ar fi cele radiologice sau cele obținute prin imagistica de rezonanță magnetică (IRM)

# Scopurile utilizării biomarkerilor

Principalele două scopuri ale utilizării biomarkerilor în dezvoltarea medicamentelor sunt:

## 1. Îmbunătățirea proceselor de dezvoltare a medicamentelor

Studiile clinice caută să măsoare reacțiile pacienților la un tratament. Dacă nu este posibilă măsurarea directă a unei reacții, biomarkerii pot reprezenta mijloace alternative de măsurare a unui rezultat (având rolul de puncte finale surogat).

Utilizarea biomarkerilor validați ca puncte finale surogat prezintă avantaje precum:

- faptul că aceștia pot permite măsurători mai timpurii, mai ușoare, mai frecvente sau cu precizie mai înaltă;
- faptul că aceștia pot fi mai puțin afectați de alte tratamente, pot necesita probe de dimensiuni mai mici și pot permite adoptarea mai rapidă a deciziilor de către cercetători;
- există avantaje etice importante implicate de utilizarea biomarkerilor ca puncte finale surogat în cazul bolilor cu prognoze negative.

Un bun exemplu de utilizare a unui biomarker ca punct final surogat ține de dezvoltarea medicamentelor antiretrovirale pentru HIV și SIDA. Anterior, studiile ar fi fost bazate pe puncte finale clinice obiective, cum ar fi progresia infecției cu HIV către SIDA și/sau supraviețuirea pacienților. În prezent, modificările celulare (cum ar fi cele ale nivelurilor „limfocitelor CD4”) și modificările nivelurilor de ARN al virusului HIV în plasmă pot fi utilizate ca puncte finale surogat.

## **2. Adaptarea tratamentelor la fiecare persoană în parte**

Cercetarea biomarkerilor contribuie la îmbunătățirea capacității noastre de a prezice riscul unei persoane de a suferi de o anumită boală, posibila evoluție a unei boli după stabilirea diagnosticului și modul în care o persoană ar reacționa la un medicament. Acest lucru va permite decizii terapeutice mai sigure și mai eficiente.

De exemplu:

- Nivelul glicemiei din sângele unui pacient poate fi utilizat pentru monitorizarea reacției persoanei respective la un tratament pentru diabet.
- Scanările de imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) ale creierului unui pacient pot fi utilizate pentru a monitoriza progresul unei boli precum scleroza multiplă.

În plus, sunt descoperiți permanent numeroși noi biomarkeri, utilizați apoi în procesul de dezvoltare a medicamentelor. Mulți dintre aceștia utilizează genomica (analiza modificărilor survenite la nivelul genelor), proteomica (analiza modificărilor survenite la nivelul proteinelor) și/sau metabolomica (analiza diferențelor dintre moleculele chimice care joacă un rol important în funcționarea organismului/celulelor).

## **Utilizarea biomarkerilor în procesul de dezvoltare a medicamentelor**

Cercetarea cancerului (oncologia) a fost unul dintre primele domenii care au adoptat utilizarea biomarkerilor. Biomarkerii sunt utilizați pentru eficientizarea studiilor de explorare a medicamentelor (studiile timpurii, studiile de validare a

conceptului din Faza II). Pentru punctele finale clinice din cadrul unui studiu de confirmare (studii din etapele finale, Faza III), poate fi utilizat doar un număr limitat de biomarkeri. Biomarkerii pot fi utilizați în studiile din etapele finale în combinație cu rezultatele clinice (punctele finale clinice).

Pentru anumite medicamente, este posibil ca numai o minoritate a pacienților să reacționeze. Este important ca acești pacienți să fie identificați pentru studiile clinice folosind măsurători ale biomarkerilor.

## **Modurile de utilizare și beneficiile biomarkerilor în procesul de dezvoltare a medicamentelor**

### **Diagnosticile însoțitoare**

Diagnosticile însoțitoare sunt teste validate și aprobate în vederea punerii pe piață împreună cu un medicament nou.

Aceste teste pot facilita:

- selectarea pacienților care prezintă probabilitatea de a reacționa la un medicament,
- excluderea pacienților care prezintă probabilitatea de a suferi reacții adverse,
- determinarea dozei optime pentru un pacient.

Numeroase companii care dezvoltă terapii țintite pentru cancer au început, de asemenea, să ia în considerare potențialele beneficii ale dezvoltării unui proces de diagnosticare specific tratamentului respectiv. Tendința este de a dezvolta medicamentele împreună cu diagnosticile însoțitoare mai degrabă decât de a efectua separat dezvoltarea celor două elemente.

## Medicamentele

În fiecare etapă a procesului de dezvoltare a unui medicament nou, mulți dintre compușii investigați vor eșua, iar procesul de dezvoltare a acestora va fi întrerupt. Biomarkerii au potențialul de a spori eficiența procesului de dezvoltare a medicamentelor.

### ▪ **Reducerea timpului necesar pentru studiile clinice**

Biomarkerii pot fi utilizați pentru detectarea mai timpurie a efectelor (sau a lipsei acestora), cu o frecvență mai mare decât în cazul utilizării exclusive a rezultatelor (punctelor finale) clinice. De exemplu:

- Un grup de biomarkeri a fost utilizat în primele faze ale unui studiu clinic asupra unui tratament pentru psoriazis. Printre biomarkerii utilizați s-au numărat „grosimea epidermei” (grosimea stratului exterior al pielii) și nivelurile de activitate a mai multor gene. Ambii biomarkeri au fost măsurați în probe de țesut.

### ▪ **Fluidizarea studiilor clinice**

Biomarkerii sunt utilizați pentru a identifica cei mai adecvați pacienți pentru un anumit tratament. Mai exact, biomarkerii genomici pot fi utilizați pentru:

- identificarea pacienților care suferă de un anumit sub-tip al unei boli sau prezintă un anumit nivel de gravitate al bolii;
- excluderea pacienților expuși unui risc sporit de efecte secundare grave (reacții adverse) – de exemplu, pacienții cu melanom sunt expuși riscului ca starea lor să se înrăutățească dacă tumorile *nu* prezintă o anumită mutație a genei „BRAF” și sunt tratați cu inhibitori kinazici;
- identificarea pacienților care prezintă o probabilitate ridicată de a beneficia de un anumit medicament.

- **Îmbunătățirea înțelegerii științifice**

Biomarkerii pot îmbunătăți înțelegerea modului în care funcționează noile medicamente și pot duce la noi abordări ale dezvoltării medicamentelor atât în fazele non-clinice, cât și în cele clinice.

- **Îmbunătățirea aspectelor etice ale recrutării în cadrul studiilor**

Biomarkerii pot permite excluderea persoanelor care nu ar beneficia de un anumit tratament, oferind astfel beneficii etice.

- **Îmbunătățirea monitorizării studiilor și întreruperea timpurie a studiilor inutile**

Biomarkerii pot contribui la decizia de oprire timpurie a unui studiu dacă se demonstrează că acesta nu oferă niciun beneficiu pacienților participanți.

- **Reducerea timpului necesar pentru autorizare**

Un medicament care are efecte pozitive poate fi autorizat mai rapid pe baza informațiilor furnizate de către biomarkeri; prin urmare, poate fi prescris mai devreme pacienților care ar beneficia de acesta.

## **Dificultățile implicate de utilizarea biomarkerilor în procesul de dezvoltare a medicamentelor**

Pe măsură ce utilizarea biomarkerilor în cercetarea farmaceutică se extinde, companiile se confruntă cu noi dificultăți tehnice, etice sau legate de conformitatea cu reglementările.

### **Dificultăți tehnice**

- Biomarkerii utilizați în studiile clinice trebuie validați pe baza unor dovezi științifice pentru a se

asigura o testare suficient de precisă, fiabilă, sensibilă și bine definită a biomarkerilor.

- Trebuie să se demonstreze că fiecare biomarker reprezintă o măsurătoare validă. De exemplu, dacă un anumit biomarker va fi utilizat pentru a prezice nivelul de gravitate pe care îl poate atinge o boală, există suficiente dovezi privind „valoarea predictivă” a acestui biomarker?
- Sistemele IT pentru gestionarea datelor și analiza datelor trebuie să fie fiabile și rapide pentru a putea gestiona volumul de date generat. Toate măsurătorile biomarkerilor trebuie asociate corect cu pacienții corespunzători.
- În cazurile în care utilizarea unui diagnostic însoțitor este necesară pentru prescrierea unui nou medicament, poate fi necesară dezvoltarea unei noi platforme sau a unei noi truse de testare a pacienților în cadrul clinicilor. În general, instrumentele IT trebuie să fie disponibile pentru utilizare în timpul studiilor mari, de confirmare (Faza III) și trebuie validate și testate pentru a se determina precizia și utilitatea clinică a acestora.

## **Dificultăți ținând de conformitatea cu reglementările**

Reglementarea utilizării unor noi metode, precum biomarkerii, în procesul de dezvoltare a medicamentelor este un domeniu aflat în continuă evoluție. „Biomarker” și „punct final surogat” nu sunt termeni sinonimi. Pentru ca un biomarker să fie utilizat ca punct final surogat, trebuie efectuate studii care să evalueze relația directă a biomarkerului cu:

- progresia bolii,
- o intervenție terapeutică pentru care există un punct final clinic important.

Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) a acumulat o

experiență considerabilă în evaluarea potențialelor beneficii și limitări ale utilizării biomarkerilor în scopuri legate de reglementare. Cei care dezvoltă noi biomarkeri sunt încurajați să comunice cu agențiile de reglementare încă din etapele incipiente și pot depune la EMA planurile de utilizare a biomarkerilor.

Validarea biomarkerilor în scopul respectării standardelor prevăzute de reglementări poate fi un proces complex și costisitor. Acesta va prezenta dificultăți suplimentare dacă biomarkerul respectiv urmează a fi utilizat ca punct final surrogat. În acest caz, va fi necesar un studiu clinic special, conceput pentru a testa legătura dintre biomarker și punctul final clinic.

În U.E., medicamentele și diagnosticele sunt reglementate în moduri diferite. Autorizarea unui medicament împreună cu diagnosticul corespunzător acestuia, adaugă procesului de aprobare un nivel suplimentar de complexitate.

## **Dificultăți etice**

Multe dintre aspectele etice care apar în procesul de cercetare a biomarkerilor țin de depozitarea și utilizarea probelor de țesut și de utilizarea datelor medicale personale asociate acestora.

În plus, au fost exprimate îngrijorări mai generale privind impactul medicamentelor țintite (bazate, în mare parte, pe cercetarea biomarkerilor). Dat fiind că tratamentele țintite oferă beneficii numai subpopulației de pacienți care reacționează la acestea, provocarea este de a asigura dezvoltarea de medicamente și pentru cei care nu sunt incluși în subpopulația respectivă.

## **Resurse suplimentare**

- 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](http://i-pwg.org/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=187&Itemid=118)

A2-1.07-v1.1