

Biomarqueurs

Introduction

Un marqueur biologique est un facteur possible à mesurer de manière fiable et susceptible de nous apporter des précisions sur la santé d'une personne ou sur le stade d'une maladie : par exemple la présence d'une maladie, une modification physiologique, une réponse à un traitement ou un état psychologique. Les taux de glucose constituent ainsi un biomarqueur utilisé dans la gestion du diabète, et les images cérébrales peuvent fournir des informations sur la progression de la sclérose en plaque. Les biomarqueurs sont employés dans de nombreux domaines scientifiques et sont utilisés différemment aux divers stades du développement des médicaments. Comme leur précision peut varier, ils ne sont tous pas adaptés au développement de médicaments.

Les biomarqueurs peuvent être utilisés pour mesurer :

- des processus biologiques normaux dans l'organisme (fréquence cardiaque, pression artérielle, température) ;
- des processus pathologiques (liés à des maladies) dans l'organisme (comme par exemple des stades d'une maladie) ; **ou**
- la réponse d'une personne à un traitement ou à un médicament.

Voici des exemples de biomarqueurs :

- des substances biologiques (« produits biochimiques »), telles que des enzymes (des substances biologiques qui provoquent des modifications dans l'organisme), qui peuvent se trouver dans les échantillons sanguins ou de tissus (souvent utilisées dans les cancers) ;

- des changements génétiques (ADN) ;
- des images médicales, telles que des clichés d'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou des radios.

Objectifs de l'utilisation des biomarqueurs

Les deux principaux objectifs de l'utilisation des biomarqueurs dans le développement des médicaments sont les suivants :

1. Amélioration des processus de développement des médicaments

Les essais cliniques tentent de mesurer les réponses des patients à un traitement. S'il n'est pas possible de mesurer directement une réponse, les biomarqueurs peuvent offrir une autre manière de mesurer un résultat (ils servent de critères de substitution).

Il existe des avantages à utiliser des biomarqueurs validés comme critères de substitution, car :

- ils peuvent éventuellement être mesurés plus tôt, plus facilement ou plus fréquemment avec une meilleure précision ;
- ils peuvent être moins affectés par d'autres traitements, réduire la taille de l'échantillon nécessaire et permettre aux chercheurs de prendre des décisions plus rapides ;
- ils offrent d'importants avantages éthiques dans le cadre des maladies à sombre pronostic.

Un exemple type de l'utilisation d'un biomarqueur comme critère de substitution vient du développement des antirétroviraux contre le VIH et le SIDA. Auparavant, les études auraient été basées sur des critères cliniques bruts,

tels que la progression de l'infection au VIH jusqu'à l'apparition du SIDA et/ou la survie des patients. Désormais, des modifications cellulaires (telles que les taux de lymphocytes CD4) et des changements des taux d'ARN du VIH dans le plasma peuvent servir de critères de substitution.

2. Personnalisation du traitement en fonction des individus

La recherche liée aux biomarqueurs permet d'améliorer les prévisions de risques d'une personne de contracter une maladie, de prévoir la progression d'une maladie après avoir été diagnostiquée et d'entrevoir la manière dont une personne répondra à un traitement. Tout cela permet de prendre des décisions thérapeutiques plus sûres et plus efficaces.

Par exemple :

- Les taux de glycémie d'un patient peuvent servir à contrôler si une personne répond à un traitement contre le diabète.
- Les clichés d'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau d'un patient peuvent permettre de surveiller la progression de la maladie en cas de sclérose en plaque.

De plus, de nombreux nouveaux biomarqueurs sont découverts et utilisés lors du développement de nouveaux médicaments. Beaucoup d'entre eux utilisent la génomique (analyses des changements se produisant au niveau des gènes), la protéomique (analyses des changements se produisant au niveau des protéines) et/ou la métabolomique (analyses des différences dans les molécules chimiques qui jouent un rôle important dans la fonction des cellules/de l'organisme).

Biomarqueurs dans le cadre du

développement des médicaments

La recherche sur le cancer (oncologie) constituait l'un des premiers domaines à adopter l'utilisation de tels biomarqueurs. Les biomarqueurs permettent d'améliorer l'efficacité des essais exploratoires (essais précoces, essais de phase II, preuve de concept) de médicaments. Seul un petit nombre de biomarqueurs s'emploient pour les critères d'évaluation cliniques dans les essais de confirmation (essais de stade avancé, phase III) Les biomarqueurs peuvent être employés dans les essais de stade avancé en combinaison avec les résultats cliniques (critères d'évaluation clinique).

Pour certains médicaments, il se peut que seule une minorité de patients répondent. Il est important d'identifier ces patients pour les essais cliniques utilisant des mesures de biomarqueurs.

Utilisations et bénéfices des biomarqueurs dans le cadre du développement des médicaments

Diagnostiques compagnons

Les diagnostics compagnons sont des tests validés et approuvés pour le lancement sur le marché d'un nouveau médicament.

Ces tests peuvent aider à :

- sélectionner les patients susceptibles de répondre à un médicament ;
- exclure ceux susceptibles d'avoir une réaction indésirable ;
- déterminer la meilleure dose pour un patient.

De nombreuses sociétés développant des traitements ciblés contre le cancer ont aussi commencé à considérer les avantages potentiels de l'élaboration d'un diagnostic lié à ces

traitements. La tendance est au développement simultané des médicaments et des diagnostics compagnons, plutôt que de les élaborer séparément.

Médicaments

À chaque stade du développement d'un nouveau médicament, de nombreux composants à l'étude ne s'avéreront pas concluants et ne seront pas retenus. Les biomarqueurs ont la possibilité d'augmenter l'efficacité du développement des médicaments.

▪ **Accélération des essais cliniques**

Les biomarqueurs peuvent servir à détecter un effet (ou l'absence d'effet) plus tôt et plus fréquemment que lorsque l'on emploie juste un résultat (critère d'évaluation) clinique. Par exemple :

- Un panel de biomarqueurs a été utilisé dans les phases précoces d'un essai clinique pour un traitement contre le psoriasis. Ils comportaient l'épaisseur de l'épiderme (épaisseur de la couche supérieure de la peau) et les niveaux d'activité de plusieurs gènes. Les mesures étaient effectuées sur des échantillons tissulaires.

▪ **Rationalisation des essais cliniques**

Les biomarqueurs permettent d'identifier les patients correspondant le mieux à un traitement. Dans ce cadre, les biomarqueurs génomiques peuvent être utilisés pour :

- identifier les patients avec une gravité ou un sous-type de maladie spécifiques ;
- exclure les patients à risque accru d'effets secondaires graves (réactions indésirables), par exemple les patients souffrant d'un mélanome risquent une aggravation de leur état si leurs tumeurs n'ont *pas* une certaine mutation dans le gène « BRAF » et sont traités avec des inhibiteurs de kinase ;

- identifier les patients ayant de grandes chances de bénéficier d'un médicament spécifique.
- **Amélioration de notre compréhension**
Les biomarqueurs peuvent améliorer la compréhension du fonctionnement de nouveaux médicaments et mener à des approches innovantes de développement de médicaments lors des phases cliniques et non cliniques.
- **Amélioration de l'éthique dans le recrutement des essais**
Les biomarqueurs peuvent permettre d'exclure des personnes et les empêcher ainsi de commencer un traitement qui ne saurait leur être utile, ce qui représente un avantage éthique.
- **Amélioration de la surveillance des essais et interruption précoce des essais inutiles**
Les biomarqueurs peuvent aider à décider si un essai doit être interrompu plus tôt que prévu dans le cas où aucun bénéfice n'est à espérer par les participants.
- **Accélération de l'autorisation**
Un médicament ayant un effet positif peut être autorisé plus tôt sur la base des informations fournies par les biomarqueurs et donc être prescrit plus rapidement à des patients qui en bénéficieront.

Défis liés à l'utilisation des biomarqueurs dans le cadre du développement des médicaments

Avec la croissance de l'utilisation des biomarqueurs dans la recherche pharmaceutique, les sociétés doivent faire face à de nouveaux défis éthiques, techniques et réglementaires.

Défis techniques

- Les biomarqueurs utilisés dans les essais cliniques

doivent être validés par le biais de preuves scientifiques afin de s'assurer que le test de biomarqueur est suffisamment précis, fiable, sensible et spécifique.

- Besoin de s'assurer que le biomarqueur constitue une mesure valide. Si un certain biomarqueur doit, par exemple, être utilisé pour prévoir la gravité d'une maladie, les preuves en faveur de la « capacité de prédiction » de ce biomarqueur sont-elles suffisantes ?
- Les systèmes informatiques de gestion et d'analyse des données doivent être fiables et rapides en raison du nombre de données produites. Toutes les mesures de biomarqueurs doivent être correctement associées aux patients individuels.
- Si un diagnostic compagnon s'avère nécessaire pour la prescription d'un nouveau médicament, un nouveau kit ou une nouvelle plateforme peuvent être mis en place pour tester les patients dans la clinique. Le service informatique devra généralement être disponible pendant les grands essais de confirmation du médicament (phase III) ; il doit également être testé et validé quant à la précision et à l'utilité clinique.

Défis réglementaires

La réglementation portant sur l'utilisation de nouvelles méthodes telles que des biomarqueurs dans le développement des médicaments est en pleine évolution. « Biomarqueur » et « critère d'évaluation de substitution » ne sont pas des termes interchangeables. Pour qu'un biomarqueur puisse servir de critère d'évaluation de substitution, des études doivent évaluer la relation directe du biomarqueur avec :

- le développement de la maladie ;
- une intervention de traitement avec un critère d'évaluation clinique important.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a acquis une

expérience considérable pour évaluer les bénéfices potentiels et les limitations de l'utilisation des biomarqueurs à des fins réglementaires. Les développeurs de biomarqueurs innovants sont encouragés à se rapprocher des organismes de contrôle à un stade précoce, et ils peuvent soumettre leurs projets d'utilisation de biomarqueurs à l'EMA.

La validation de biomarqueurs pour répondre aux normes réglementaires peut s'avérer complexe et onéreuse, surtout s'ils doivent être utilisés comme critères d'évaluation de substitution. Dans ce cas, un essai clinique dédié est nécessaire. Il doit être conçu afin de tester le lien entre le biomarqueur et le critère d'évaluation clinique.

Dans l'UE, les médicaments et les diagnostics sont réglementés différemment. L'obtention simultanée d'une licence pour un médicament et son diagnostic compagnon rend encore plus complexe le processus d'approbation.

Freins d'ordre éthique

Nombre de problèmes éthiques qui se posent dans la recherche des biomarqueurs sont ceux liés au stockage et à l'utilisation des échantillons tissulaires, ainsi que la manipulation connexe de données médicales personnelles.

De plus, des préoccupations plus vastes ont fait surface sur l'impact des médicaments ciblés (qui est largement basé sur la recherche des biomarqueurs). Comme les traitements ciblés n'apportent des bénéfices qu'à la sous-population de patients qui y répondent, le défi consiste à s'assurer que des médicaments soient développés pour ceux en dehors de cette sous-population.

Ressources complémentaires

- 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. Consulté le 1er septembre 2015 sur http://i-pwg.org/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=187&Itemid=118

A2-1.07-v1.1