

20. Biomarcador e desfecho substituto (“surrogate endpoint”)

François Noël, novembro 2020

(revisado pelo Dr. Jaderson Lima, Aliança Pesquisa Clínica Brasil)

Mais uma vez desafiado por evento relacionado à COVID-19, inicio esta matéria com uma pergunta: Será que foi correto mensurar a redução da carga de RNA viral em esfregaços nasofaríngeos nos dias 3 e 7 após o início do tratamento como desfecho primário de estudo clínico para avaliar um tratamento antiviral (hidroxicloroquina), como ocorreu no artigo de Mitjà *e cols.* (2020)? Ou será que esta carga viral é apenas um biomarcador usado para medição indireta de uma resposta clínica ao tratamento? Não seria mais correto usar como desfecho primário a mortalidade por todas as causas dentro de 28 dias após a randomização, como foi feito no estudo RECOVERY para avaliar o efeito da dexametasona (The RECOVERY Collaborative Group, 2020)?

Face aos inúmeros estudos clínicos publicados (ou postados em sites, ainda sem avaliação pelos pares) de qualidade questionável, pareceu oportuno definir alguns termos próprios à pesquisa clínica, dentro do contexto de ensaios clínicos visando à aprovação de novos medicamentos.

Desfechos clínicos devem ser escolhidos através de mensurações (medidas) levando-se em conta a *relevância clínica*, a viabilidade da mensuração e o custo. Como exemplos de relevância clínica podemos listar os óbitos (mortalidade), internações hospitalares, tempo de internação, qualidade de vida (escalas), que são variáveis usualmente utilizadas em muitos estudos clínicos.

Desfecho Primário: É a variável mais importante e relevante do estudo (normalmente uma variável de eficácia, bem como segurança de uso e tolerabilidade); deve ser definida antes do início do estudo e estar atrelada ao objetivo principal da pesquisa. Por exemplo, no caso de um ensaio para um novo medicamento contra o câncer, um desfecho primário poderia ser o aumento médio no tempo de sobrevivência. Pode ser único ou composto (grupamento de dois ou mais desfechos ou eventos). O “composto” é usualmente utilizado para tornar os estudos clínicos aleatórios (randômicos) mais viáveis, particularmente quando se tem eventos ou desfechos mais raros (baixa frequência), custo elevado de medição ou seguimento prolongado da coorte em estudo (Grady *e cols.*, 2001). Os desfechos primários são geralmente baseados na proporção de “sucessos” (ou seja, cura ou outra medida de sucesso) ou no tempo ou número de “fracassos” que podem ser óbito, desenvolvimento de doença, prolongamento ou recorrência da mesma.

Desfechos secundários são variáveis não tão importantes, relacionadas ao objetivo primário ou, alternativamente, medidas de efeitos relacionados aos objetivos secundários que podem propiciar conclusões relevantes. Por exemplo: avaliação de um medicamento projetado para prevenir óbitos relacionadas à alergia com mensuração concomitante da melhoria na qualidade de vida.

Biomarcador e desfecho substituto

Há uma grande confusão sobre as definições e conceitos envolvidos no uso de biomarcadores em pesquisas e prática clínica (Califf, 2018). Como definição geral de biomarcador, poderíamos adotar aquela proposta pela força-tarefa conjunta do FDA e do NIH que objetivou a obtenção de definições consensuais (FDA-NIH Biomarker Working Group, 2016): “*Um biomarcador é uma característica definida que é medida como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas biológicas a uma exposição ou intervenção, incluindo intervenções terapêuticas*”. Uma definição alternativa que tem uma visão mais pragmática do processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos foi descrita por Lathia, em 2002. De acordo com esta definição, “*um biomarcador é uma propriedade mensurável que reflete o mecanismo de ação da molécula com base em sua farmacologia, fisiopatologia da doença ou uma interação entre os dois*”. Um biomarcador pode ou não se correlacionar perfeitamente com a eficácia/toxicidade clínica, mas pode ter outras finalidades relativas ao processo de pesquisa e desenvolvimento de um fármaco (Lathia, 2002).

Quando um biomarcador é reconhecido pelo órgão regulador como suficientemente validado para que seja aceito como indicador de eficácia, ele é referido como desfecho substituto validado (“*validated surrogate endpoint*”) (Blass, 2015). De forma geral podemos dizer que um **desfecho substituto** é “*um biomarcador que se destina a substituir um desfecho clínico e que possa prever um benefício ou dano clínico, ou falta de benefício ou dano, com base em evidência científica epidemiológica, terapêutica, fisiopatológica ou outra*” (Atkinson e cols., 2001). Um desfecho substituto (biomarcador) validado pode ser usado para apoiar a aprovação regulatória (disponibilizar comercialização) de um produto ou dispositivo médico sem a necessidade de estudos adicionais para demonstrar diretamente o benefício clínico (FDA-NIH Biomarker Working Group, 2016). Nota-se que existem muito poucos biomarcadores que atendem a esse rigoroso critério, como linfócitos T CD4+ e medição de nível e carga viral de RNA para a progressão do HIV.

Desfechos substitutos costumam ser usados porque são mais baratos ou fáceis de medir, mas são mais fracos do que indicadores mais robustos, como o tempo de sobrevivência (desfecho clínico primário).

Nota-se que os biomarcadores servem também para avaliar a segurança do fármaco ou produto em teste e, neste caso, são ferramentas muito eficazes em ensaios clínicos uma vez que podem fornecer evidências iniciais de que um candidato a fármaco apresente potencial de risco ou evento adverso (Blass, 2015). Note-se que os diferentes tipos de biomarcadores foram classificados de acordo com suas possíveis aplicações (Califf, 2018).

Referências

Atkinson, A. J.; Colburn, W. A.; DeGruttola, V. G.; DeMets, D. L.; Downing, G. J.; Hoth, D. F.; Oates, J. A.; Peck, C. C.; Schooley, R. T.; Spilker, B. A.; et al. Biomarkers

and Surrogate Endpoints: Preferred Definitions and Conceptual Framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 69(3): 89–95, 2001. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>

Blass, B.E. - Chapter 10 - Translational Medicine and Biomarkers. Pp.415-446. *In: Basic Principles of Drug Discovery and Development*. ISBN 978-0-12-411508-8, 2015 Elsevier Inc., 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-411508-8.00010-4>

Califf, R.M. Biomarker definitions and their applications. *Exp. Biol. Med.* 243: 213–221, 2018. <http://dx.doi.org/10.1177/1535370217750088>

FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); Bethesda (MD): National Institutes of Health (US), www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/ (2016, acesso em 08/09/2020).

Grady D., Cummings S.R., Hulley S.B. - Chapter 11 - Designing an Experiment: Clinical Trials II. Pp. 157-174. *In: Designing clinical research: an epidemiological approach*. 2nd ed. Stephen B. Hulley (Ed.) et al. ISBN 0-7817-2218-7, 2001. Lippincott Williams & Wilkins, PA, USA.

Lathia, C. D. Biomarkers and Surrogate Endpoints: How and when Might They Impact Drug Development? *Dis. Markers.* 18: 83–90, 2002. http://www.fef.br/upload_arquivos/geral/arq_5768210be2488.pdf

Mitjà O., Corbacho-Monné M., Ubals M., Tebe C., Peñafiel J., Tobias A. e cols., Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clin. Infect. Dis.* 2020 Jul 16 <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1009>

The RECOVERY Collaborative Group. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* 2020 Jul 17. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>