



Investigación clínica y bioética

Aplicación de la farmacogenómica y otras nuevas tecnologías al desarrollo de medicamentos

Application of pharmacogenomics and other new technologies to drug development

Teresa Cabaleiro, Rocío Prieto-Pérez, Dolores Ochoa y Francisco Abad-Santos*

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto Teófilo Hernando, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP), Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de enero de 2013

Aceptado el 14 de febrero de 2013

On-line el 10 de abril de 2013

Introducción

La llegada de las nuevas tecnologías está facilitando el desarrollo de nuevos marcadores para el diagnóstico precoz y pronóstico de diferentes enfermedades, lo que es esencial para la aplicación de tratamientos y el estudio de la respuesta a fármacos¹. Dentro de estas nuevas tecnologías se engloban la genómica, la transcriptómica, la proteómica, la metabolómica y la farmacogenómica (tabla 1).

Los polimorfismos genéticos en enzimas metabolizadoras, transportadores, receptores y otras dianas farmacológicas contribuyen a explicar las diferencias interindividuales en la eficacia y toxicidad de muchos medicamentos, y este es el campo de estudio de la farmacogenética. La farmacogenómica es un concepto más amplio; consiste en el estudio de la relación entre las variaciones en las características del ADN y ARN y la respuesta a los fármacos, para comprender las bases moleculares de la variabilidad en la respuesta de los pacientes e identificar nuevas dianas terapéuticas.

La medicina individualizada se puede ver como una extensión del uso racional de medicamentos, ya que pretende administrar el fármaco correcto al paciente correcto y a la dosis correcta. No obstante, no se ha podido practicar por falta de conocimiento sobre la fisiopatología de la enfermedad y los mecanismos de acción de los medicamentos².

La farmacoterapia totalmente individualizada, entendida como dirigir el fármaco para cada paciente concreto, es muy difícil de alcanzar. Lo que se está consiguiendo es una farmacoterapia estratificada, que es el abordaje de un grupo de pacientes que comparten algunas características biológicas detectadas con un test de diagnóstico molecular para seleccionar el tratamiento más adecuado para ese grupo^{2,3}.

En los últimos años se han realizado un gran número de estudios de investigación que han dado lugar al descubrimiento de nuevos biomarcadores. Sin embargo, estos datos deben ser evaluados con cautela y en muchos casos se requieren ensayos confirmatorios antes de aplicarse al desarrollo de medicamentos⁴. Por lo tanto, pasarán años antes de que estos nuevos fármacos guiados por biomarcadores sean aprobados por las autoridades reguladoras y lleguen a estar disponibles para el tratamiento de los pacientes².

Cambio en el desarrollo de medicamentos

El desarrollo de un nuevo medicamento es una empresa de elevado riesgo que requiere un notable esfuerzo humano y de recursos técnicos y económicos. Está encaminado a la identificación y validación de una diana terapéutica, seleccionando entre un importante número de compuestos derivados de un cabeza de serie aquel más eficaz, seguro y de fácil empleo clínico.

Es un proceso largo y con una tasa extremadamente alta de fracasos en todos sus estadios. Se deben iniciar múltiples proyectos en fases tempranas de investigación para conseguir lanzar un solo medicamento al mercado, que debe ser capaz de recuperar toda la inversión realizada en el resto de proyectos fallidos. Además, toda la inversión puede ponerse en peligro por reacciones adversas infrecuentes, pero de carácter grave, que son detectadas cuando el fármaco está comercializado⁵.

El aumento del interés de las compañías farmacéuticas y biotecnológicas por la medicina estratificada se justifica por la ineficiencia del modelo actual de desarrollo de medicamentos. El número de nuevos fármacos aprobados anualmente por la *Food and Drug Administration* (FDA) durante el período 1996 a 2010 ha disminuido de 56 a 21⁶, y el 70% del dinero invertido en investigación y desarrollo se ha malgastado por fracasos durante el proceso de desarrollo de medicamentos⁷. Además, el tiempo global de desarrollo ha aumentado de 9,7 años en la década de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fabad.hlpr@salud.madrid.org (F. Abad-Santos).

Tabla 1
Nuevas tecnologías que pueden ser útiles para el desarrollo de medicamentos

Disciplina	Concepto y campo de trabajo
Genómica	Estudia la totalidad de la información genética que posee un organismo (genoma) y sus funciones, regulación y transmisión
Farmacogenómica	Estudia las variaciones en las características del ADN y el ARN que se relacionan con la respuesta a los fármacos
Transcriptómica	Estudia el conjunto de ARN (ARNr, ARNt, ARNm, ARNi, miARN) que existe en una célula, tejido u órgano, para cuantificar el nivel de expresión de genes
Epigenética	Estudio de modificaciones en la expresión de genes no debidas a una alteración de la secuencia del ADN, sino a metilación de este, modificación de histonas o ARN no codificante
Proteómica	Estudia la dotación completa de proteínas (proteoma), en particular su estructura y función, regulación, localización específica subcelular, abundancia relativa y cambios en respuesta a estímulos
Metabolómica	Estudia el sistema constituido por el conjunto de moléculas que componen los intermediarios metabólicos, metabolitos, hormonas y otras moléculas señal, y los metabolitos secundarios, que se pueden encontrar en un sistema biológico para evaluar el estatus fisiológico de un organismo, órgano, tejido o célula
Citómica	Integra la genómica y la proteómica con la función dinámica de los sistemas celulares complejos (citomas) mediante el análisis de células individuales
Bioinformática	Disciplina que utiliza la tecnología de la información para organizar, analizar y distribuir la información sobre biomoléculas con la finalidad de responder preguntas complejas
Biología de sistemas	Aplicación de las ciencias computacionales, las matemáticas y la estadística a la biología para analizar la complejidad de los sistemas biológicos y comprender cómo funcionan. Integra los datos genómicos, bioquímicos, celulares, fisiológicos y clínicos para crear un modelo capaz de predecir un hecho biológico
Farmacología de sistemas	Integración de los datos genómicos, bioquímicos, celulares, fisiológicos y clínicos para crear un modelo capaz de predecir la respuesta de un sistema enfermo a una posible intervención terapéutica

1990 a 13,9 años en este siglo⁸. La tasa de éxito actual para llevar un fármaco al mercado es tan baja como 5-8%⁹. Esta alta tasa de fracaso generalmente depende de la falta de eficacia esperada, el fallo para diferenciarse de un fármaco comparador o un problema de seguridad¹⁰. Estos 3 problemas podrían limitarse con el descubrimiento de marcadores genéticos durante el desarrollo clínico, consiguiendo que más fármacos llegasen al mercado.

Por lo tanto, parece necesario cambiar de estrategia, aunque el proceso de transformación sea difícil. La integración de biomarcadores en los programas de desarrollo clínico puede facilitar el progreso de nuevos medicamentos^{4,11}. No obstante, se requiere la colaboración de las compañías de diagnóstico molecular, que deben adherirse a los principios de la medicina estratificada donde los fármacos se desarrollan para subgrupos de pacientes bien definidos desde el punto de vista biológico¹². Esta estrategia probablemente sea más coste-efectiva si se reduce la tasa de fracaso en el desarrollo de medicamentos¹³.

El desarrollo de nuevos fármacos adaptados a grupos mejor definidos de pacientes es una de las áreas de mejora donde pueden aportar mucho el uso de biomarcadores y técnicas genómicas, y el desarrollo de tests diagnósticos. El uso de biomarcadores desde las fases más tempranas del desarrollo preclínico y clínico puede contribuir a reducir el alto porcentaje de fracasos en las fases I y II. Sobre todo teniendo en cuenta que la mayor proporción de fracasos recae en parámetros que pueden ser monitorizables y prevenidos mediante biomarcadores adecuados, como la falta de eficacia, la falta de seguridad y la farmacocinética/biodisponibilidad.

El uso de biomarcadores también puede contribuir a reducir el número de fármacos retirados del mercado postautorización por falta de seguridad, con los costes enormes que ello conlleva. Y también puede ayudar a rescatar fármacos que no han completado su desarrollo clínico y no han llegado a comercializarse.

El codesarrollo de biomarcadores y fármacos es un proceso continuo que pasa por la validez analítica del biomarcador en una etapa temprana del desarrollo de fármacos, su validez clínica (capacidad de seleccionar y estratificar a los pacientes) y utilidad clínica (capacidad para asegurar que el paciente seleccionado tendrá un mejor perfil riesgo/beneficio cuando sea tratado con el fármaco después del análisis del biomarcador).

En la tabla 2 se indican las principales ventajas e inconvenientes del uso de biomarcadores en el desarrollo de medicamentos. La aplicación de biomarcadores capaces de predecir la eficacia y/o la seguridad reducirá el tiempo y el coste del desarrollo de medicamentos¹⁴. No obstante, la producción de fármacos dirigidos

a subpoblaciones de pacientes con características determinadas podría ser percibido por la industria como una pérdida de beneficios potenciales.

Aplicación de los biomarcadores en las diferentes etapas del desarrollo de medicamentos

Desarrollo preclínico

La fase preclínica del desarrollo de fármacos está destinada a identificar aquel compuesto que por sus prometedoras características puede ser administrado a seres humanos, de forma controlada, con el fin de determinar su eficacia terapéutica en la fase clínica. La clave del éxito durante el proceso de investigación y desarrollo de nuevas moléculas es que posean ciertas propiedades favorables, de actividad biológica, solubilidad, capacidad para atravesar barreras biológicas, estabilidad metabólica y seguridad en su administración al hombre.

La genómica ayuda en la identificación y validación de nuevas dianas farmacológicas a partir de las que se pueden identificar nuevos candidatos^{15,16}. Se estima que se pueden identificar entre 10-100 veces más candidatos en 1-2 años utilizando técnicas genómicas que con métodos convencionales¹⁶.

La farmacoproteómica es la proteómica aplicada al descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y al estudio de los efectos de los fármacos y su mecanismo de acción, y al desarrollo farmacológico preclínico¹⁷. Ofrece una ventaja frente a la genómica, al permitirnos encontrar las proteínas que desempeñan un papel determinante en el desarrollo de la enfermedad. No obstante, las herramientas proteómicas en los ensayos preclínicos están todavía menos implantadas que las genómicas, fundamentalmente porque no existe el conocimiento necesario de los perfiles proteómicos asociados a enfermedades o a distintos mecanismos de actividad o toxicidad farmacológica. Además, no existen herramientas de análisis masivo sensible, específico y reproducible, equivalentes a las micromatrices de ADN, que identifiquen las modificaciones postraduccionales y que midan los cambios de expresión de todas las proteínas codificadas^{18,19}.

La metabolómica posee un gran potencial para el desarrollo de fármacos, ya que el descubrimiento de potenciales dianas terapéuticas puede realizarse analizando las diferencias entre los perfiles metabólicos de tejidos normales y enfermos²⁰, considerándose una diana potencial aquella que devuelve el equilibrio fisiológico a la normalidad.

Tabla 2

Principales ventajas e inconvenientes del uso de biomarcadores en el desarrollo de nuevos fármacos

Ventajas
Reducción de tiempos de desarrollo
Disminución de la tasa de fracasos
Rescate de fármacos que no son eficaces en todos los pacientes
Ahorro de costes de desarrollo
Descubrimiento de nuevas indicaciones
Mayor velocidad de penetración en la diana
Mejor adherencia al tratamiento
Incremento en el número de posibles dianas
Proporciona hipótesis sobre el mecanismo de acción de los fármacos
Inconvenientes
Reducción de la población a la que va dirigida el medicamento
Proporcionan un exceso de información
Proporcionan información difícil de integrar e interpretar
Mayor coste por la tecnología necesaria para la prueba diagnóstica

La metabolómica puede aplicarse también para la selección y optimización de los compuestos candidatos cabeza de serie, seleccionando el que muestra el perfil bioquímico más próximo al de la línea celular en la cual el gen diana ha sido inactivado, o el que produce menos reacciones secundarias en un determinado modelo biológico. Además, pueden recuperarse candidatos ineficaces en algunos pacientes, comparando los metabolomas de individuos en los que el fármaco ha sido eficaz y en los que no lo ha sido²⁰.

Dos aspectos clave en el desarrollo de fármacos son la predicción y la evaluación del potencial riesgo de toxicidad de una molécula, y para ello es esencial conocer los mecanismos moleculares implicados en el efecto tóxico. La genómica, la proteómica, la metabolómica y la citómica constituyen nuevas y eficaces aproximaciones tecnológicas para realizar estudios toxicológicos²¹. El desarrollo de bancos de datos sobre perfiles de expresión génica de células diana expuestas a tóxicos, acompañado de modelos matemáticos para analizar e interpretar los datos, hacen posible la predicción del potencial tóxico de una molécula a partir de los cambios en el patrón de expresión génica²⁰.

En los estudios de toxicología preclínica y animal, los biomarcadores de seguridad ayudan a seleccionar los candidatos farmacológicos con mayor probabilidad de ser bien tolerados en humanos, reduciendo los costes y el tiempo requerido para la evaluación preclínica de la seguridad. Se utilizan perfiles de expresión génica para la selección de fármacos candidatos y toma de decisiones del desarrollo de estos, evaluación de la toxicidad predictiva, y estudios de investigación sobre evaluación del riesgo^{15,22,23}.

El metabolismo de los fármacos es uno de los factores que más influyen en la biodisponibilidad, el efecto farmacológico y la toxicidad. Es responsable de la variabilidad farmacocinética interindividual y de la variación en la respuesta terapéutica²⁴. Disponer de esta información en etapas tempranas del desarrollo es clave para la selección y/o el diseño de nuevos fármacos con propiedades farmacocinéticas más favorables. La industria farmacéutica está muy interesada en poder analizar y optimizar la estabilidad metabólica de un nuevo fármaco durante las fases preclínicas, cuando todavía no es posible administrarlo al hombre²⁵.

Desarrollo clínico

En el desarrollo clínico se deben diferenciar los estudios farmacogenómicos de eficacia (útiles para estratificar a los pacientes) de los de seguridad (altamente específicos de cada individuo)²⁶. Los biomarcadores de eficacia y seguridad deberían ser identificados lo más pronto posible en el desarrollo de un medicamento (fase II o antes) para poder incorporarlos en los ensayos de las fases tardías para su validación clínica⁴. Las estrategias de estratificación en base a ciertos polimorfismos se

pueden utilizar para evaluar la respuesta en subgrupos de pacientes, es decir, para enriquecer la población de individuos con mayor probabilidad de responder al tratamiento.

Los estudios farmacogenómicos en fases tempranas (I y II) pueden servir para identificar a los pacientes que requieren una pauta de dosificación diferente, bien una mayor dosis para conseguir eficacia, bien una dosis inferior para evitar toxicidad²⁶, y para simplificar y acortar la fase III, aumentando las probabilidades de demostrar eficacia^{27,28}.

A medida que se vayan descubriendo y validando biomarcadores, la tendencia será el codesarrollo del fármaco y de su test diagnóstico (por ejemplo, trastuzumab y expresión de Her-2)²⁹, con la ventaja de que un biomarcador puede orientar los ensayos clínicos fase III y dirigirlos a poblaciones de pacientes más seleccionadas y reducidas, ahorrando tiempo y costes. Disponer de un test validado en el momento de solicitar el registro de un nuevo medicamento confiere a este un valor añadido de innovación y diferenciación. Un ejemplo es el panitumumab, inicialmente rechazado por falta de eficacia, pero posteriormente aprobado gracias a un estudio retrospectivo que mostraba un mayor beneficio clínico en la subpoblación de pacientes con el gen *K-ras* no mutado. No obstante, la identificación y validación de un biomarcador y el desarrollo de un test a partir de él puede ser tan complicado y costoso como el desarrollar un fármaco.

Los estudios farmacogenómicos pueden ser retrospectivos o prospectivos. La FDA recomienda obtener muestras en todos los ensayos durante el desarrollo clínico, con el fin de que sea posible realizar análisis retrospectivos para evaluar asociaciones potenciales de biomarcadores que no se conocían al inicio del estudio, o que se descubren en fases más tardías del desarrollo clínico²⁶.

La proteómica puede facilitar la optimización de los ensayos clínicos, identificando biomarcadores no invasivos de diagnóstico y pronóstico de la respuesta del paciente a la administración del fármaco³⁰. La comparación, durante las fases I y II, del perfil proteómico puede conducir a la identificación de proteínas biomarcadoras que diferencian a los individuos que van a responder bien al fármaco de aquellos en los que este va a provocar toxicidad o va a presentar baja eficacia. Estos biomarcadores se analizarán en las fases III y IV antes de la administración del fármaco para seleccionar a los pacientes que participarán en los ensayos y para ajustar las dosis de administración; o bien, tras la administración del fármaco, para suspender el tratamiento en los que no vayan a responder.

Después de la comercialización

La farmacogenética y la farmacogenómica pueden ayudar a rescatar para determinados grupos de pacientes algunos fármacos descartados por toxicidad o escasa eficacia. La utilidad de un biomarcador se puede descubrir durante la fase IV o mucho después de la comercialización, como el HLA-B*5701 para predecir la hipersensibilidad a abacavir en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana³¹.

Las reacciones adversas graves raras se suelen descubrir después de la comercialización, porque los ensayos clínicos realizados durante el desarrollo clínico están limitados por el número y tipo de pacientes. Sería recomendable sacar muestras de aquellos enfermos con reacciones adversas graves para identificar qué biomarcadores genómicos se relacionan con el riesgo de reacciones adversas, identificando así a los pacientes de riesgo y evitando que un fármaco sea retirado del mercado.

Implantación de la farmacogenómica en el momento actual para el desarrollo de fármacos

En una encuesta realizada a 16 compañías farmacéuticas, se refleja que la mayoría han intentado incorporar la investigación

Tabla 3Propuesta de la industria farmacéutica (*Industry Pharmacogenomics Working Group*) para mejorar la aplicación y el impacto de la investigación farmacogenómica

Investigación farmacogenómica sistemática de dianas farmacológicas y vías relacionadas en los programas de desarrollo de medicamentos cuando el mecanismo de acción es conocido, por ejemplo, utilizando la investigación de genes candidatos
Nuevas aproximaciones para definir los fenotipos en los ensayos clínicos. La utilización de parámetros fenotípicos que son causales o están muy próximos a la fisiopatología (técnicas de imagen, biomarcadores de líquido cefalorraquídeo o suero) o la farmacodinamia (ocupación de receptores) puede mejorar la resolución
Exploración de aproximaciones analíticas sofisticadas que incluyan datos genómicos, transcriptómicos, proteómicos y metabolómicos, con la ayuda de la bioinformática y la bioestadística
Continuar invirtiendo en investigación básica tanto en la industria como en la universidad para mejorar el conocimiento de la biología y la genética de la enfermedad para que se puedan generar hipótesis
Aumentar las inversiones en estudios preclínicos para definir mejor las vías de respuesta a los fármacos
Armonizar los estándares de recogida de muestras y datos para facilitar los estudios colaborativos
Cuando no hay hipótesis, se debe plantear la realización de estudios de asociación de genoma completo, si es factible
Interacción precoz con las autoridades reguladoras para determinar el mejor modo de aprobar una prueba diagnóstica
Aumentar las actividades farmacogenómicas en áreas terapéuticas diferentes de la oncología
Medidas para aumentar el poder estadístico, por ejemplo, combinando datos de diferentes estudios
Formación en farmacogenómica para aumentar la aceptación de los estudios farmacogenómicos por los comités éticos y los sujetos participantes
Colaboración de las autoridades reguladoras para animar y facilitar la investigación farmacogenómica

Fuente: Grecco et al.³.

farmacogenética en el desarrollo de medicamentos porque consideran que mejoraría la tasa de éxito³. Las principales aplicaciones han sido: explicar la variabilidad en la eficacia, estudiar o confirmar el mecanismo de acción, rescatar un compuesto a través de la identificación de los pacientes respondedores y descubrir nuevas dianas terapéuticas.

Los biomarcadores que afectan a la farmacocinética son relativamente pocos y están bien establecidos. Sin embargo, las diferencias genéticas que influyen en la farmacodinamia son más difíciles de detectar porque los genes implicados son más numerosos y los efectos clínicos suelen ser pequeños, más variables y pueden alterarse por muchos factores³. Si no se conoce la diana farmacológica y la fisiopatología de la enfermedad se pueden utilizar estudios de asociación del genoma completo,

pero se necesitan tamaños muestrales excesivamente grandes, lo que puede retrasar la identificación de biomarcadores útiles³.

El 33% de las compañías farmacéuticas encuestadas incorporaron la farmacogenómica en la fase I y el 40% en la fase II, principalmente con estudios retrospectivos. Menos de la mitad de las compañías han utilizado el genotipado de los pacientes antes del reclutamiento para enriquecer la población respondedora o excluir a sujetos que puedan tener toxicidad. Solamente el 36% indicaron que la información obtenida en los estudios farmacogenómicos había influido en el diseño de los siguientes estudios del desarrollo del medicamento³.

Las principales dificultades encontradas por la industria para el avance de la investigación farmacogenómica en los ensayos clínicos eran consideraciones estadísticas (tamaño de la muestra,

Tabla 4

Guías de las autoridades reguladoras sobre farmacogenética y biomarcadores para el desarrollo de medicamentos

Documento	Fecha
<i>European Medicines Agency</i>	
Position paper on terminology in pharmacogenetics. Reference number: EMEA/CPMP/3070/01	Adoptado: 21-11-2002
Guideline on pharmacogenetics briefing meetings. Reference number: EMEA/CHMP/PGxWP/20227/2004	Adoptado: 27-04-2006
Guiding principles: Processing joint Food and Drug Administration and European Medicines Agency voluntary genomic data submissions within the framework of the confidentiality arrangement	Adoptado: abril 2007
Reflection paper on the use of pharmacogenetics in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products. Reference number: EMEA/128517/2006	Adoptado: 25-05-2007
Reflection paper on the use of genomics in cardiovascular clinical trials. Reference number: EMEA/CHMP/PGxWP/278789/06	Adoptado: 15-11-2007
Reflection paper on pharmacogenomic samples, testing and data handling. Reference number: EMEA/CHMP/PGxWP/201914/06	Adoptado: 15-11-2007
Reflection paper on pharmacogenomics in oncology. Reference number: EMEA/CHMP/PGxWP/128435/2006	Borrador: 1-04-2008
Reflection paper on co-development of pharmacogenomic biomarkers and assays in the context of drug development. Reference number: EMA/CHMP/641298/2008	Borrador: 12-07-2010
Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection. Reference number: EMA/446337/2011	Borrador: 12-07-2011
Key aspects for the use of pharmacogenomic methodologies in the pharmacovigilance evaluation of medicinal products. Reference number: EMA/CHMP/917570/2011	Borrador: 12-12-2011
Use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products. Reference number: EMA/CHMP/37646/2009	Adoptado: 19-01-2012
<i>International Conference on Harmonisation</i>	
ICH E15: Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories. Reference number: EMEA/CHMP/ICH/437986/2006	Adoptado: 1-11-2007
Final ICH Concept Paper for Topic E16: Pharmacogenomic biomarker qualification: Format and data standards. Reference number: EMEA/CHMP/190395/2008	Adoptado: 16-06-2008
ICH guideline E16 Genomic biomarkers related to drug response: Context, structure and format of qualification submissions. Reference number: EMA/CHMP/ICH/380636/2009	Adoptado: 24-09-2010
<i>Food and Drug Administration</i>	
Pharmacogenomic data submissions	Marzo 2005
Clinical pharmacogenomics: Premarketing evaluation in early phase clinical studies	Borrador: noviembre 2011
In Vitro Companion Diagnostic Devices	Borrador: 14-07-2011
Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labels (http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm)	Actualizado periódicamente

Tabla 5Algunos ejemplos de combinaciones de fármacos y tests diagnósticos aprobados por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento de tumores sólidos

Fármaco	Indicación	Biomarcador	Test mencionado en la ficha técnica
Tamoxifeno	Cáncer de mama	ER	No
Inhibidores de aromatasas: anastrozol, letrozol, exemestano	Cáncer de mama	ER	Sí
Trastuzumab	Cáncer de mama/cáncer gástrico	HER2	Sí
Lapatinib	Cáncer de mama	HER2	Sí
Cetuximab/panitumumab	Cáncer de colon	EGFR/KRAS	Sí
Imatinib	Tumor del estroma gastrointestinal	C-KIT (CD117)	Sí
Vemurafenib	Melanoma	BRAF V600E	Sí
Gefitinib	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	EGFR	Sí
Erlotinib	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	EGFR	Sí
Crizotinib	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	EML4-ALK	Sí

Para la mayoría de estos casos se requiere que el biomarcador sea analizado antes de prescribir el fármaco al paciente.

Modificada de Jorgensen, 2011.

heterogeneidad genética), consideraciones logísticas (aprobación del Comité Ético, dificultad de reclutamiento), consideraciones científicas (disponibilidad de genes candidatos), retraso en los plazos y coste de las técnicas³.

Aunque la aplicación de la farmacogenómica ha sido inconsistente, ya disponemos de varios biomarcadores validados incluidos en las fichas técnicas de los medicamentos³. El limitado número de ejemplos que se reflejan en las fichas técnicas no debe ser una excusa para no realizar investigación farmacogenómica. En la **tabla 3** se pueden ver algunas propuestas para mejorar la aplicación y el impacto de la investigación farmacogenómica.

Papel de las agencias reguladoras

Las autoridades reguladoras se interesan por la investigación farmacogenómica por 2 motivos principales: las aproximaciones de tratamiento empírico están limitadas para maximizar el impacto terapéutico y la tasa de fracaso en el desarrollo de fármacos se puede atenuar con un mejor entendimiento de la enfermedad y la variabilidad en la respuesta a los fármacos¹⁰.

Tanto la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como la FDA han publicado recomendaciones para integrar la farmacogenómica en el desarrollo de medicamentos y promover la uniformidad en el diseño y realización de estos estudios (**tabla 4**)³². Aunque se han producido enormes avances en esta área, los reguladores y las compañías farmacéuticas continúan aprendiendo cuál es el mejor modo de incorporar esta investigación en el desarrollo de medicamentos³.

La FDA ha creado una vía de envío voluntario de datos de investigación exploratorios con el objetivo de crear un entorno adecuado de interacción entre reguladores y otros interesados, sin llegar a adoptar una decisión regulatoria⁴. Además, dispone de un grupo genómico de revisores que ayuda a las compañías farmacéuticas a desarrollar protocolos de ensayos clínicos científicamente más rigurosos, incluyendo marcadores farmacogenéticos cuando son necesarios¹⁰. Esto ha acelerado varios programas de desarrollo de fármacos dirigidos por biomarcador en diferentes áreas terapéuticas⁴, por lo que la FDA ha publicado una lista de biomarcadores genómicos validados incluidos en las fichas técnicas de fármacos aprobados que se actualiza periódicamente (**tabla 4**).

En Europa, los promotores pueden buscar asesoría científica a través del *Scientific Advice Working Party* (SAWP) mediante un procedimiento oficial, y a través del *Pharmacogenomics Working Party* (PGxWP) por un proceso informal³³. La legislación europea es diferente para los medicamentos, que son evaluados por la EMA, y para los dispositivos sanitarios, que dependen de la autoridad competente en cada país y el reconocimiento mutuo inmediato de todos los estados miembros. Así, los tests de diagnóstico *in vitro* son regulados de forma independiente a los medicamentos y no

tienen los mismos requerimientos de validación clínica antes de la autorización³³. Esto puede explicar la variabilidad de los biomarcadores en la capacidad de predicción y en la utilidad tanto para el desarrollo de fármacos como para el uso clínico.

Por estos motivos, el CHMP, comité asesor de la EMA para medicamentos de uso humano, en colaboración con el SAWP y el PGxWP, proporciona recomendaciones sobre el desarrollo de biomarcadores, lo que denominan el proceso de cualificación de un biomarcador³³. La FDA también está desarrollando unas nuevas recomendaciones para la evaluación de dispositivos de diagnóstico *in vitro*.

La aprobación de trastuzumab para el cáncer de mama en 1999 en EE. UU. constituye el principal punto de inflexión en la aplicación de la farmacogenómica para el desarrollo de medicamentos. Desde entonces se ha incrementado exponencialmente el número de productos que han aparecido con información farmacogenómica relacionada con la estratificación de pacientes, especialmente en oncología (**tabla 5**). Por ejemplo, el CHMP aprobó 33 productos oncológicos de 2000 a 2008 y en 9 de ellos la ficha técnica incluía información farmacogenética³³.

La adopción de estas técnicas es lenta debido a la inadecuada investigación de biomarcadores, principalmente por la escasez de estudios prospectivos para la validación de tests diagnósticos. De hecho, en los ensayos clínicos pivotaes habitualmente se realizan análisis retrospectivos en los que el biomarcador se analiza solo en alrededor de la mitad de los pacientes³³.

El diseño del ensayo clínico debe ser elegido con cuidado para maximizar la información obtenida, pero puede resultar difícil en algunos casos. En la investigación de biomarcadores farmacogenómicos interesaría realizar ensayos clínicos prospectivos que establezcan el uso del medicamento y validen el biomarcador, pero en muchos casos no se pueden cumplir los 2 objetivos por igual³³.

Cuando los biomarcadores se identifican en análisis retrospectivos, las autoridades reguladoras esperan que se cumplan los siguientes criterios: datos obtenidos de ensayos clínicos controlados aleatorizados bien realizados, que no existan sesgos de selección, disponibilidad de un plan de análisis preestablecido, alta plausibilidad biológica y replicación de la fuerza de asociación entre el biomarcador, el episodio clínico y la intervención farmacológica³³. En muchos casos, los estudios retrospectivos y los análisis exploratorios sobreestiman la magnitud del efecto, por lo que las autoridades reguladoras prefieren la replicación de los hallazgos en estudios prospectivos, especialmente cuando el biomarcador se relaciona con eficacia.

Conclusiones

El uso de biomarcadores puede suponer importantes ahorros en el desarrollo clínico de fármacos: acortando los tiempos, reduciendo y acotando mejor las poblaciones de cada ensayo, y

reduciendo la tasa de fracasos mediante la predicción temprana de la eficacia y toxicidad de los fármacos en desarrollo. Además, la estratificación puede suponer numerosos beneficios después de la autorización, contribuyendo a la obtención de nuevas indicaciones, aumentando la velocidad de penetración en la diana y mejorando la adherencia al tratamiento. Por lo tanto, lo que en un primer momento puede parecer una reducción considerable del mercado de un fármaco, a largo plazo puede conducir a un tamaño de mercado muy similar.

Hasta ahora, el impacto de los datos farmacogenómicos en el desarrollo de medicamentos ha sido limitado, a pesar de la recogida rutinaria de muestras en muchos ensayos clínicos, del avance de las tecnologías genómicas y de la realización tanto de estudios retrospectivos como prospectivos³. La disponibilidad de biomarcadores validados es baja debido al limitado conocimiento sobre la genética de la enfermedad y de los mecanismos de respuesta a los fármacos, y a que las nuevas tecnologías genómicas y los métodos de análisis de datos todavía están en desarrollo³.

En conclusión, se necesita más experiencia para definir el valor real del uso de biomarcadores farmacogenómicos en el desarrollo de medicamentos y en la toma de decisiones reguladoras. A medida que avance el conocimiento en esta área, la industria farmacéutica se animará a invertir más en investigación farmacogenómica.

Información adicional

La sección Investigación clínica y bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a todos aquellos profesionales interesados en la investigación clínica y la ética de la investigación. El objetivo del ICB es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España (www.se-fc.org/icbdigital).

Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esta sección: Chiesi España, Grünenthal España, Gilead Sciences, Bayer HealthCare, PharmaMar, Roche Farma y AstraZeneca.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- MacGregor JT. The future of regulatory toxicology: Impact of the biotechnology revolution. *Toxicol Sci*. 2003;75:236–48.
- Jorgensen JT. A challenging drug development process in the era of personalized medicine. *Drug Discov Today*. 2011;16:891–7.
- Grecco N, Cohen N, Warner AW, Lopez-Correa C, Truter SL, Snapir A, et al.; Industry Pharmacogenomics Working Group. PhRMA survey of pharmacogenomic and pharmacodynamic evaluations: What next? *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91:1035–43.
- Amur S, Frueh FW, Lesko LJ, Huang SM. Integration and use of biomarkers in drug development, regulation and clinical practice: A US regulatory perspective. *Biomark Med*. 2008;2:305–11.
- Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3:711–5.
- Mullard A. 2010 FDA drug approvals. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10:82–5.
- Where will new drugs come from? *Lancet*. 2011;377:97.
- Loscalzo J. Personalized cardiovascular medicine and drug development: Time for a new paradigm. *Circulation*. 2012;125:638–45.
- Schilsky RL, Allen J, Benner J, Sigal E, McClellan M. Commentary: Tackling the challenges of developing targeted therapies for cancer. *Oncologist*. 2010;15:484–7.
- Zineh I, Pacanowski MA. Pharmacogenomics in the assessment of therapeutic risks versus benefits: Inside the United States Food and Drug Administration. *Pharmacotherapy*. 2011;31:729–35.
- Woodcock J. The prospects for «personalized medicine» in drug development and drug therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81:164–9.
- Winther H, Jørgensen JT. Drug-diagnostic co-development in cancer. *Pharm Med*. 2010;24:363–75.
- Trusheim MR, Berndt ER, Douglas FL. Stratified medicine: Strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6:287–93.
- Sistare FD, DeGeorge JJ. Preclinical predictors of clinical safety: Opportunities for improvement. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82:210–4.
- Lord PG. Progress in applying genomics in drug development. *Toxicol Lett*. 2004;149:371–5.
- Seib KL, Dougan G, Rappuoli R. The key role of genomics in modern vaccine and drug design for emerging infectious diseases. *PLoS Genet*. 2009;5:e1000612.
- Chapal N, Laplanche M, Ribes G, Pau B, Garin J, Petit P. Pharmacoproteomic analysis: Application of proteomic analysis to the discovery and development of new drugs. *J Soc Biol*. 2002;196:317–22.
- Zhu H, Bilgin M, Bangham R, Hall D, Casamayo A, Bertone P, et al. Global analysis of protein activities using proteome chips. *Science*. 2001;293:2101–5.
- Mitchell PA. Perspective on protein in microarrays. *Nat Biotechnol*. 2002;20:225–9.
- Lindon JC, Holmes E, Bollard ME, Stanley EG, Nicholson JK. Metabolomics technologies and their applications in physiological monitoring, drug safety assessment and disease diagnosis. *Biomarkers*. 2004;9:1–31.
- Eisenbrand G, Pool-Zobel B, Baker V, Balls M, Blaauboer BJ, Boobis A, et al. Methods of in vitro toxicology. *Food Chem Toxicol*. 2002;40:193–236.
- Ulrich R, Friend SH. Toxicogenomics and drug discovery: Will new technologies help us produce better drugs? *Nat Rev Drug Discov*. 2002;1:84–8.
- Suter L, Babiss LE, Wheeldon EB. Toxicogenomics in predictive toxicology in drug development. *Chem Biol*. 2004;11:161–71.
- Gómez-Lechón MJ, Donato MT, Castell JV, Jover R. Human hepatocytes as a tool for studying toxicity and drug metabolism. *Curr Drug Metab*. 2003;4:292–312.
- Masimirembwa CM, Bredberg U, Andersson TB. Metabolic stability for drug discovery and development: Pharmacokinetic and biochemical challenges. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:515–28.
- Liou SY, Stringer F, Hirayama M. The impact of pharmacogenomics research on drug development. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012;27:2–8.
- Lesko LJ, Woodcock J. Translation of pharmacogenomics and pharmacogenetics: A regulatory perspective. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3:763–9.
- Roses AD. Pharmacogenetics and drug development: The path to safer and more effective drugs. *Nat Rev Genet*. 2004;5:645–56.
- Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Puzstai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: Ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist*. 2009;14:320–68.
- Petricoin EF, Zoon KC, Kohn EC, Barrett JC, Liotta LA. Clinical proteomics: Translating benchside promise into bedside reality. *Nat Rev Drug Discov*. 2002;1:683–95.
- Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358:568–79.
- Williams JA, Andersson T, Andersson TB, Blanchard R, Behm MO, Cohen N, et al. PhRMA white paper on ADME pharmacogenomics. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:849–89.
- Prasad K, Breckenridge A. Pharmacogenomics: A new clinical or regulatory paradigm? European experiences of pharmacogenomics in drug regulation and regulatory initiatives. *Drug Discov Today*. 2011;16:867–72.