

nº actual	nºs anteriores	estructura	organigrama	patrocinadores
normas	cartas	enlaces	sefc	inicio

contenido

artículos originales

Publicamos en este número de *ICB Digital* dos artículos originales.

El primero está firmado por Lola Briones Carrillo, Inmaculada Pérez Gladiador, Laura Villavicencio Miguel y Antonio Portolés Pérez, titulado [Integración de la tramitación del contrato de ensayo clínico en el plazo de evaluación por el Comité de Ética de Investigación Clínica. Estudio piloto MINT&R1®-cec](#).

El segundo artículo está firmado por Teresa Cabaleiro, Rocío Prieto-Pérez, Dolores Ochoa y Francisco Abad-Santos, titulado [Aplicación de la farmacogenómica y otras nuevas tecnologías al desarrollo de medicamentos](#).

revisiones bibliográficas

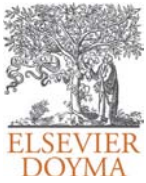
Resúmenes de artículos recientes sobre [metodología](#) y [bioética](#) de los ensayos clínicos. Sección a cargo de Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez y Pilar Hereu.

noticias

[17º Congreso Mundial de Farmacología, 13-18 de Julio de 2014, Ciudad del Cabo](#).

próximo número

nº 86 - noviembre-diciembre de 2013.



Investigación clínica y bioética

Integración de la tramitación del contrato de ensayo clínico en el plazo de evaluación por el Comité de Ética de Investigación Clínica. Estudio piloto MINT&R[®]-cec

Integration of clinical trial agreement process in Ethics Committee evaluation timelines. Pilot study MINT&R[®]-cec

Lola Briones Carrillo^{a,*}, Inmaculada Pérez Gladiador^b, Laura Villavicencio Miguel^c y Antonio Portolés Pérez^{d,e,f}

^a BIOROI[®] Consulting, Madrid, España

^b Institut de Recerca, Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España

^c Fundación para la Investigación, Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) La Fe, Valencia, España

^d Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^e Facultad de Medicina, UCM, Madrid, España

^f Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de noviembre de 2012

Aceptado el 20 de diciembre de 2012

On-line el 1 de marzo de 2013

Introducción

La guía internacional de Buena Práctica Clínica de la *International Conference on Harmonisation*¹, la Directiva europea 2001/20/EC² y el Real Decreto 223/2004 de ensayos clínicos³ requieren la firma de un contrato entre el promotor y cada uno de los centros/investigadores participantes en el ensayo clínico (EC) antes del envío al centro de la medicación en investigación y, por tanto, antes de la inclusión del primer paciente en el estudio. En los EC el tiempo de activación de cada centro es determinante por su impacto sobre la inversión y el potencial acceso temprano a los tratamientos para los pacientes⁴.

El proceso de tramitación del contrato entre el promotor y el centro sanitario es la principal causa de retraso en el período de activación de los EC con medicamentos de uso humano en la mayoría de los países. La reducción del plazo de activación es determinante en la selección por parte del promotor de los países y centros a participar en los proyectos internacionales. Datos del informe BEST⁵ nos sitúan muy por debajo de la media europea en el plazo de activación del EC, siendo el contrato la principal causa. El avance de este proceso en nuestro país es extremadamente lento,

transcurriendo años desde la identificación del problema a la introducción de mejoras que en la práctica apenas tienen impacto⁶.

El estudio piloto Mínimos Tiempos y Recursos aplicado al Contrato de Ensayos Clínicos (MINT&R[®]-cec) es un estudio prospectivo, fase inicial de una iniciativa colaborativa para optimizar y armonizar la gestión del contrato de EC en el país, y así mejorar la posición competitiva que incrementa la participación nacional en EC internacionales, así como el número de centros participantes.

El objetivo es analizar la viabilidad de integrar el proceso de gestión del contrato en el plazo de evaluación del EC por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) (fig. 1), lo que eliminaría significativamente el retraso que desde hace años ocasiona el contrato. Analizamos las etapas, tareas y plazos del contrato en la actualidad, y la eficiencia del proceso en las fechas posibles de emisión del dictamen del CEIC.

Material y método

Instituciones participantes y obtención de la muestra

El estudio piloto MINT&R[®]-cec es un proyecto público-privado, diseñado y coordinado por una consultora privada independiente, BIOROI[®] Consulting, en colaboración con las Unidades de Gestión de Contratos de investigación (UGC) de 9 instituciones sanitarias

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lbriones@bioroi.com (L. Briones Carrillo).

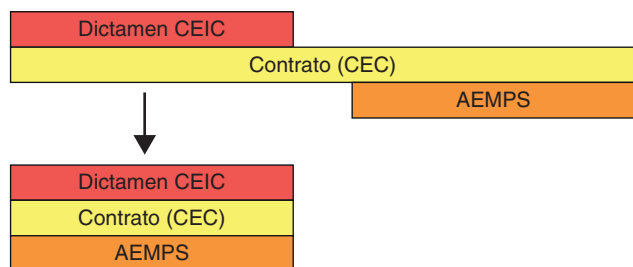


Figura 1. Esquema objetivo.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; CEC: contrato de ensayos clínicos; CEIC: Comité de Ética de Investigación Clínica.

públicas con diferentes estructura, dimensión y ámbito de actuación (tabla 1).

Se recogieron los datos de los contratos gestionados por las 9 UGC correspondientes a todas las solicitudes de evaluación de EC con medicamentos recibidas por los CEIC entre abril y octubre de 2010. La incorporación de UGC al estudio fue gradual, 6 iniciaron su participación en abril de 2010, una en mayo y 3 en junio. La fecha de corte y fin de seguimiento para el total de la muestra fue el 31 de enero de 2011. En la tabla 2 se indica el volumen de las series mensuales y los meses de seguimiento respectivos. No se incluyeron contratos de EC con dispositivos, estudios postautorización, observacionales, ni enmiendas a contratos.

Plazo objetivo

Según el Real Decreto 223/2004, el plazo máximo para la emisión del dictamen del CEIC es de 60 días naturales. En la práctica hay 3 fechas posibles para el dictamen, a los 30 días si no hay petición de aclaraciones por el CEIC, 60 días si se contestan las aclaraciones en 4 días, y 90 días si se sobrepasan los mencionados 4 días; a estos plazos hay que añadir 10 días para la validación del dossier. Además, en España, las solicitudes de evaluación de EC solo pueden enviarse a los CEIC del día 1 al 5 de cada mes. Por todo ello, los CEIC consideran el día 15 del mes como el día 0 de su plazo límite de evaluación, según las Instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁷.

Setenta días fue el plazo objetivo de referencia, CEIC*70, para la gestión del contrato considerado en este estudio, a contar desde la fecha de entrada en el CEIC de la solicitud de EC y que incluye los 10 días de validación citados. Además, se estudiaron los resultados en las fechas alternativas del dictamen, CEIC*40 y CEIC*100.

Debido a las dificultades para registrar la fecha de recepción de la solicitud en el CEIC, se unificó para todos los análisis al quinto día

del mes, fecha CEIC corregida (CEICc), como la fecha de entrada de todos los EC en su CEIC.

Mapeo del proceso, Etapas y Tareas

El mapeo de procesos de gestión y el análisis de tiempos son técnicas utilizadas en la mejora de la calidad y la eficiencia que algunos autores han aplicado al análisis de la Etapa de activación de los EC^{8,9}. Se realizó un mapeo previo del proceso del contrato en España para integrarlo en el período de evaluación del CEIC, comenzando su gestión el mismo día que se recibe la solicitud de nuevo EC y finalizando las firmas en la fecha del dictamen del CEIC. Esto permitiría obtener las 3 autorizaciones relativas a la institución en unidad de acto, a saber, dictamen del CEIC, conformidad de la Dirección del centro y contrato firmados.

El mapeo MINT&R[®] resultó en 7 Tareas, 4 a realizar por el centro y 3 por el promotor o la *Contract Research Organisation* (CRO), asignándoles plazos hipotéticos, en días naturales, basados en la experiencia, correlacionándolas con las Tareas del proceso CEIC y ajustándolas al calendario real mensual. Para simplificar la visualización del proceso y el posterior análisis de eficiencia, las 7 Tareas se agruparon en 3 Etapas de orden superior:

Etapa Inicio (I), días transcurridos desde el día 5 del mes 1 (fecha CEICc) a la fecha de recepción por la UGC del primer borrador del contrato, previamente adaptado por el promotor/CRO a su EC (fecha Tarea 2): tiempo estimado, 13 días.

Etapa Negociación (N), días desde Tarea 2 hasta la fecha de envío de la versión final por la UGC al promotor/CRO para comienzo de firmas (Tarea 5): tiempo estimado, 40 días.

Etapa de Firmas (F), días desde Tarea 5 a fecha última firma por parte del centro (Tarea 7): tiempo estimado, 17 días.

En la tabla 3 se describen las Etapas y Tareas, el agente, los plazos hipotéticos estimados y los días del calendario mensual en que deberían ser realizadas para alcanzar el plazo objetivo.

Indicadores de tramitación, Inicio, Negociación y Firma en los plazos objetivo

El estudio del plazo invertido en gestionar un contrato estaría incompleto sin los datos de volumen de contratos en curso en las fechas objetivo. Para ello, se definieron unos nuevos indicadores de tramitación representativos de la distribución de la muestra en las Etapas de I, N o F en las fechas objetivo de interés y que permitieran estudios comparativos posteriores de mejora del proceso. Así, los indicadores de tramitación I-N-F₄₀, I-N-F₇₀ e I-N-F₁₀₀ expresarían el porcentaje de contratos respecto al total que habrían completado las Etapas I, N o F a fecha de dictamen CEIC de 40, 70 o

Tabla 1

Instituciones públicas participantes en el estudio piloto MINT&R[®]-cec, dependencia funcional de la Unión de Gestión de Contratos, ámbito de actuación y localización de su Comité de Ética de Investigación Clínica

Institución	Unidad de Gestión de Contratos	Ámbito de actuación	Localización del Comité de Ética de Investigación Clínica
Institut de Recerca del Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona	Fundación	Hospital	Hospital
Fundación Hospital Universitario La Fe, Valencia	Fundación	Hospital	Hospital
Fundación Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid	Fundación	Hospital	Hospital
Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia, Murcia	Fundación	Autonómico	Regional
Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga	Gerencial	Hospital	Autonómico
Fundación para la Formación y la Investigación de los Profesionales de la Salud de Extremadura, Mérida	Fundación	Autonómico	Regional
Fundación Complejo Hospitalario de Vigo, Vigo	Fundación	Complejo hospitalario	Autonómico
Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Gran Canaria, Las Palmas	Gerencial	Hospital	Hospital
Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid	Gerencial	Hospital	Hospital

Tabla 2

Número de contratos de las series mensuales y tiempo de seguimiento de cada serie hasta la fecha de corte del estudio

Serie	Recepción de la solicitud por el Comité de Ética de Investigación Clínica	Número de contratos	Porcentaje del total	Fecha de corte	Seguimiento en meses
Abr 2010	5-04-2010	30	10,4	31-01-2011	10
May 2010	5-05-2010	35	12,2	31-01-2011	9
Jun 2010	5-06-2010	65	22,6	31-01-2011	8
Jul 2010	5-07-2010	52	18,1	31-01-2011	7
Ago 2010	5-08-2010	2	0,7	31-01-2011	6
Sep 2010	5-09-2010	46	16,0	31-01-2011	5
Oct 2010	5-10-2010	58	20,1	31-01-2011	4

100 días, respectivamente, complementándose el dato con el porcentaje de contratos sin comenzar la tramitación a esa fecha (X).

Desarrollo del estudio

El estudio fue prospectivo. Las UGC recibieron un *dossier* del estudio piloto y aceptaron intentar alcanzar el objetivo de firmas en el plazo del CEIC, manteniendo sus propios procesos internos y con los mismos recursos disponibles. Todos aceptaron incorporar a sus procesos la Tarea 1, desencadenante del proceso, consistente en enviar la versión en vigor del modelo de contrato, por correo electrónico, al promotor/CRO en los días siguientes a la recepción de la solicitud de evaluación del EC por el CEIC e informando del interés del centro por agilizar la gestión y alcanzar el plazo objetivo. Todos los datos fueron registrados por las UGC en formularios individuales para cada contrato y analizados de forma centralizada. La identidad del promotor, investigador y CRO fue anonimizada. Los datos consisten en demográficos del EC, las fechas de las 7 Tareas y las incidencias más relevantes. Con anterioridad al inicio del estudio piloto y durante su realización se hizo una difusión general de la iniciativa a los distintos agentes, promotores y CRO. Las primeras barreras al proceso y resultados intermedios fueron presentados en octubre de 2010 en el XXIII Congreso de la SEFC¹⁰, y en noviembre de 2010 en el congreso de AMIFE¹¹.

Resultados

Datos demográficos de la muestra

Las UGC recogieron en tiempo real datos prospectivos de los 288 contratos relativos a participaciones centro en EC con medicamentos (PCEC).

Tabla 3

Mapeo MINT&R® en 7 Tareas y 3 Etapas del proceso de gestión del contrato de ensayos clínicos con medicamentos

Tarea	Agente	Descripción	Dato registrado	Calendario	Estimado	Etapas
Tarea #1, «modelo»	Centro	Envío del modelo de contrato e información al promotor/CRO a la recepción de la notificación del CEIC	Fecha de envío	Días 5-7 mes 1	3 d	Inicio, Est. 13 d
Tarea #2, «primera adaptación»	Promotor	Adaptar el modelo de contrato al ensayo clínico	Fecha de recepción	Días 8-17 mes 1	10 d	
Tarea #3, «primera revisión»	Centro	Primera revisión del contrato	Fecha de envío	Días 18-24 mes 1	7 d	Negociación, Est. 40 d
Tarea #4, «segunda finalización»	Promotor	Negociación e información interna. Aceptación final	Fecha de recepción	Día 25 mes 1 al día 19 mes 2	26 d	
Tarea #5, «versión final»	Centro	Edición versión final y envío a promotor para firmas	Fecha de envío	Días 20 al 26 mes 2	7 d	
Tarea #6, «firma promotor»	Promotor	Impresión, distribución interna para firmas promotor. Envío al centro por mensajería	Fecha de recepción	Día 27 mes 2 al día 8 mes 3	10 d	Firmas, Est. 17 d
Tarea #7, «firma centro»	Centro	Recepción, distribución interna para firmas. Información al IP	Fecha de envío	Días 9 al 15 mes 3	7 d	

CEIC: Comité de Ética de Investigación Clínica; CRO: Contract Research Organisation; d: días; IP: investigador principal.

Se registraron datos demográficos de cada contrato, el carácter internacional o nacional del EC, si era unicéntrico o multicéntrico, la fase del EC, el área terapéutica, el tipo de promotor, comercial (Farma) o no (Grupo Cooperativo, Fundación, Investigador), delegación o no a CRO, actuación del CEIC local como CEIC de referencia y la incorporación del centro al EC por solicitud inicial o por solicitud de ampliación de centros (tabla 4).

Los análisis posteriores de plazos y eficiencia se realizaron sobre una muestra válida de 256 contratos. No se consideraron los datos de 32 contratos correspondientes a 16 PCEC (5,5%) cancelados por el promotor, 12 (4,1%) denegados por CEIC/AEMPS, 3 (1%) perdidos en seguimiento, y uno (0,3%) no válido. El seguimiento de los contratos se realizó hasta el 31 de enero de 2011.

Contratos finalizados a fecha del dictamen del Comité de Ética de Investigación Clínica

El 7% de los contratos, 17 de los 256 que eran válidos, finalizaron la Etapa de F en un plazo igual o inferior al plazo objetivo de dictamen CEIC de 70 días. A fecha de corte estaban firmados 168 contratos del total de la muestra válida, de los cuales 4 lo fueron antes del día 40, 13 entre el día 40 y el 70, 32 entre el día 70 y el 100, mientras que 119 se firmaron en fecha posterior al día 100.

Indicadores de tramitación de los contratos a fecha del dictamen del Comité de Ética de Investigación Clínica

A fecha objetivo CEIC*70, el análisis transversal de los 256 contratos válidos resultó en lo siguiente: en el 53% (X) el promotor/CRO no había comenzado su tramitación con las UGC, en el 26% (I) las UGC habían recibido del promotor/CRO el primer borrador adaptado al protocolo, el 14% (N) había completado la Etapa de N, y el 7% había formalizado todas las firmas. En la figura 2

Tabla 4
Datos demográficos de los ensayos clínicos asociados a los contratos de la muestra

	Participación centro en ensayo clínico, n	Porcentaje	Porcentaje corregido
Ámbito			
Internacional	134	46,5	53,6
Nacional	116	40,3	46,4
Sin datos	38	38,0	
Participación			
Multicéntrico	238	82,6	96,7
Unicéntrico	8	2,8	3,3
Sin datos	42	14,6	
Promotor			
Farma	225	78,1	82,7
Academia	47	16,3	17,3
Sin datos	16	5,6	
CRO			
CRO sí	134	46,5	52,3
CRO no	122	42,4	47,7
Sin datos	32	11,1	
CEIC referencia			
CEIC ref. sí	85	29,5	34,0
CEIC ref. no	164	56,0	66,0
Sin datos	39	13,5	
Incorporación centro			
Solicitud inicial	213	74,0	90,6
Ampliación	22	7,6	9,4
Sin datos	53	18,4	
Fase ensayo clínico			
Fase I	15	5,2	6,4
Fase II	66	22,9	28,5
Fase III	127	44,1	54,8
Fase IV	24	8,3	10,3
Sin datos	56	19,4	
Área terapéutica			
Oncología	77	26,7	
Otros	54	18,8	
Neurociencias	25	8,7	
Hematología	22	7,6	
Cardiovascular	17	5,9	
Endocrinología	14	4,9	
Reumatología	13	4,5	
Oftalmología	11	3,8	
Antiinfecciosos	10	3,5	
Nefrología	8	2,8	
Digestivo	6	2,1	
Inmunología	5	1,7	
Alergia	4	1,4	
Metabolismo	4	1,4	
Respiratorio	4	1,4	
Dermatología	3	1,0	
Psiquiatría	3	1,0	
Ginecología	2	0,7	
Dolor/anestesia	1	0,3	
Trasplante	1	0,3	
Urología	1	0,3	
Sin datos	3	1,0	
Total	288	100	

CEIC: Comité de Ética de Investigación Clínica; CRO: Contract Research Organisation.

se muestra el estado de tramitación de la muestra en las fechas objetivo, días 40, 70 y 100.

A la vista del elevado porcentaje de contratos no iniciados, se analizaron los indicadores I-N-F en función del carácter internacional o local, del tipo de promotor, Laboratorio o Academia (Fundaciones, Grupos Cooperativos, Investigador), así como la gestión mediada o no por CRO. En la *tabla 5* se muestran los indicadores I-N-F₇₀ e I-N-F₁₀₀ en cada grupo. No se observan diferencias notables dentro de cada subgrupo ni comparado con el resultado global, a excepción del grupo con promotor no comercial, Academia, donde se observa un mayor retraso en el inicio de la

tramitación. Así, a día 70, el número de contratos sin comenzar es del 72 frente al 48% con promotor Laboratorio. El estudio de las tendencias en los otros subgrupos requiere un análisis posterior de la evolución de la muestra hasta la fecha de corte.

Tiempos de tramitación

Para el conjunto de los 168 contratos finalizados a fecha de corte, 31 de enero de 2011, la mediana del tiempo desde el envío del EC al CEIC (día 5 del mes 1) a la finalización de las firmas fue de 116 días (extremos 16-291, promedio 128 días).

Para el análisis de tiempos de las 3 etapas se utilizaron los datos de los 256 contratos válidos, siendo las medianas de Etapa I 46 días (extremos 2-231), N 35 días (extremos 1-233) y F 27 días (extremos 2-148). Se ajustaron estos valores proporcionalmente a los 116 días del proceso total indicado anteriormente, resultando medianas de 49, 38 y 29 días, respectivamente (*fig. 3*).

Análisis de Etapas y Tareas

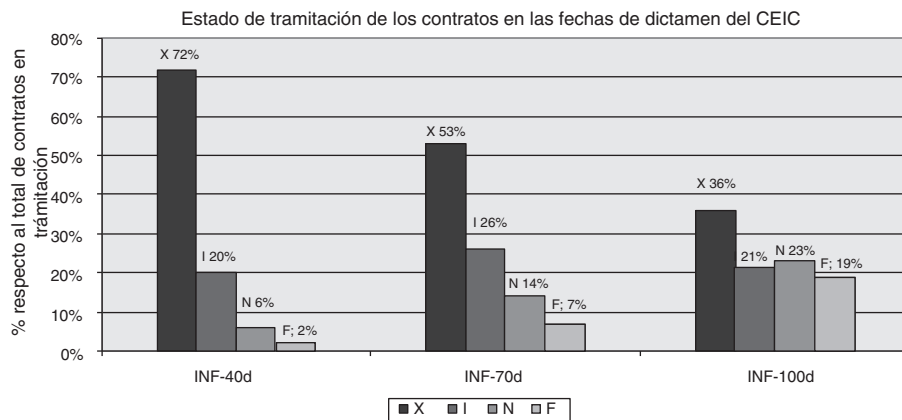
Etapa Inicio

En la Tarea #1, «el centro envía el modelo de contrato al promotor/CRO», la mediana de tiempo fue de 7 días (extremos 1-86, n = 241), frente a los 3 estimados en la hipótesis de partida. Se identificó que no hay establecidas vías de comunicación directas entre promotor/CRO y la UGC que permita a esta saber puntualmente cada mes si el centro participa en un nuevo EC, conocer los datos de contacto para enviar el *e-mail* al promotor/CRO y, por tanto, desencadenar el proceso de contrato. En ocasiones, la UGC debe esperar a la emisión del dictamen del CEIC o a que sea el promotor quien tome la iniciativa de ponerles en conocimiento de la participación de su centro en un nuevo EC. El flujo de información era más lento cuando CEIC y UGC están en instituciones distintas. Durante el estudio piloto, las UGC intentaron contactar mes a mes con sus CEIC para no retrasar la Tarea 1. Cuando la localización era común, hay que considerar el tiempo para que el CEIC registre la entrada en el sistema informático de cada nueva solicitud de EC. Esta Tarea se puede ralentizar en función de los recursos disponibles en el CEIC o en la UGC, pudiendo detenerse temporalmente en períodos vacacionales o por bajas temporales. En general, no hay un sistema de sustitución del personal que garantice la continuidad y uniformidad del servicio todo el año. Todo ello dificultó el registro previsto de la fecha real de entrada del nuevo EC al CEIC. Para estandarizar el análisis se decidió usar la fecha CEICc, día 5 de cada mes, en lugar de la fecha real de entrada.

Tarea #2, «el promotor/CRO envía el modelo adaptado al centro»: la mediana de tiempo fue de 39 días (extremos 1-217, n = 162), frente a los 10 estimados. Es el verdadero comienzo de la tramitación, con la recepción en la UGC del centro del primer borrador del contrato elaborado por el promotor/CRO. La fecha de recepción determina el final de la Etapa I y el comienzo de la Etapa N en este estudio piloto. Algunas UGC enviaron mensajes recordatorios, pero en general la elevada concentración de contratos de otros tipos de estudios, la limitación de recursos y de sistemas de alerta dificulta un seguimiento individual pormenorizado de cada contrato. Esta Tarea es la llave para el proceso global, su retraso tiene un efecto acumulativo y aumenta el volumen de contratos-en-trámite en la UGC. La demora en esta Tarea es clave para los tiempos globales del proceso.

Etapa Negociación

Tarea #3, «el centro revisa el primer borrador adaptado y lo envía al promotor/CRO»: la mediana fue de 9 días (extremos 10-126, n = 114), frente a los 7 estimados.



	Dictamen CEIC	T	X No iniciados	I Iniciados	N Negociados	F Firmados
INF-40d	Día 40	256	72% (184)	20% (53)	6% (15)	2% (4)
INF-70d	Día 70	256	53% (136)	26% (66)	14% (37)	7% (17)
INF-100d	Día 100	256	36% (92)	21% (55)	23% (60)	19% (49)

Figura 2. Indicadores de tramitación del total de la muestra en fechas objetivo de dictamen del Comité de Ética de Investigación Clínica, 40, 70 y 100 días a contar desde el envío a evaluación por dicho Comité.

CEIC: Comité de Ética de Investigación Clínica; INF-40d: Etapas de Inicio, Negociación y Firma a 40 días; INF-70d: Etapas de Inicio, Negociación y Firma a 70 días; INF-100d: Etapas de Inicio, Negociación y Firma a 100 días.

Tabla 5

Indicadores de la tramitación de los contratos por Etapas, Inicio, Negociación y Firma en las fechas objetivo de dictamen del Comité de Ética de Investigación Clínica, día 70 y día 100 por subgrupos

70 d					100 d				
Global	X	I	N	F	Global	X	I	N	F
n	136	66	37	17	n	92	55	60	49
100%	53%	26%	14%	7%	100%	36%	21%	23%	19%
70 d					100 d				
Global + internacional					Global + internacional				
n	60	32	20	8	n	43	23	32	22
100%	50%	27%	17%	7%	100%	36%	19%	27%	18%
Global + local					Global + local				
n	56	29	13	7	n	38	25	24	18
100%	53%	28%	12%	7%	100%	36%	24%	23%	17%
70 d					100 d				
Global + laboratorio					Global + laboratorio				
n	97	57	34	14	n	65	44	55	38
100%	48%	28%	17%	7%	100%	32%	22%	27%	19%
Global + academia					Global + academia				
n	31	8	1	3	n	22	10	4	7
100%	72%	19%	2%	7%	100%	51%	23%	9%	16%
70 d					100 d				
Global + sí CRO					Global + sí CRO				
n	61	33	16	5	n	45	22	30	18
100%	53%	29%	14%	4%	100%	39%	19%	26%	16%
Global + no CRO					Global + no CRO				
n	56	30	16	11	n	35	29	27	22
100%	50%	27%	14%	10%	100%	31%	26%	24%	19%

CRO: Contract Research Organisation; F: contratos que han completado todas las firmas; I: contratos con tramitación iniciada; N: contratos que han completado la negociación; X: contratos con tramitación no iniciada.

Global internacional frente a global local, subgrupos de contratos de la muestra total cuyo promotor se localiza fuera (internacional) o dentro (local) de España.

Global laboratorio frente a global academia, subgrupos de contratos de la muestra total con promotor comercial (laboratorio) o no comercial (academia).

Global sí CRO frente a global no CRO, subgrupos de contratos de la muestra total con mediación o no de una CRO en la gestión del contrato.

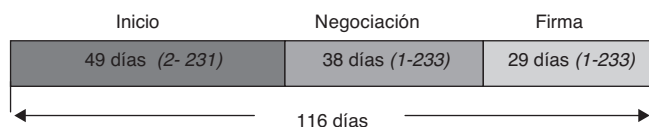


Figura 3. Tiempos (medianas) obtenidos en las etapas de tramitación del contrato de ensayos clínicos con medicamentos.

Tarea #4, «el promotor envía a la UGC el borrador final tras la negociación»: la mediana fue de 10 días (extremos 1-191, $n = 93$), frente a los 23 estimados.

Tarea #5, «el centro edita la versión final y la envía al promotor/CRO»: la mediana fue de 8 días (extremos 1-166, $n = 91$), frente a los 7 estimados. La Tarea #5 representa en este estudio el final de la Etapa N y el comienzo de la Etapa F. Los borradores de los contratos en tramitación suelen estar en formato no protegido, por ello la Tarea #5 requiere una comprobación minuciosa de los cambios introducidos en la versión definitiva. A excepción de un centro, la versión final es enviada por correo electrónico, excepto algún centro que la envía por mensajería al promotor para evitar modificaciones antes de la firma.

Hubo especial dificultad para que las UGC pudieran recoger las fechas para estas 3 Tareas, no rutinarias en sus procedimientos internos; ello redundó en una reducción importante del número de registros para el cálculo de tiempos.

Las Tareas #3 y #4 representan la auténtica Etapa negociadora y puede conllevar varias comunicaciones centro-promotor/CRO. Los centros no reportaron incidencias, bien porque no las hubo, bien por lo complejo de mantener un registro minucioso de los temas discutidos durante la negociación. Sería importante un estudio pormenorizado de las cláusulas objeto de controversia en caso de litigio¹².

Por procedimientos internos o regulatorios, al menos 3 de las 9 instituciones no pudieron pasar los contratos a Etapa de F hasta que el CEIC no hubo emitido el dictamen.

Etapa Firmas

Tarea #6, «período de firma por parte del promotor/CRO»: la mediana fue de 10 días (extremos 1-144, $n = 147$), que coincide con lo estimado. Este período incluye el tiempo de envío por mensajería desde la oficina del promotor hasta la UGC, uno o 2 días.

Tarea #7, «período de firmas en el centro»: la mediana fue de 14 días (extremos 1-97, $n = 151$), frente a los 10 estimados. Puede implicar de una a 3 firmas, gerencia, fundación e investigador principal. La mayor dificultad fue el grado de disponibilidad inmediata de los firmantes y la localización.

Discusión

El estudio piloto MINT&R[®]-cec demuestra que la integración del contrato en el período de evaluación del CEIC es factible en la práctica y que las principales barreras temporales se encuentran en la Etapa I y en la Etapa F. El retraso observado para comenzar la tramitación coincide con los datos del proyecto BEST⁵, que indica que la tramitación se inicia el día 18 previo al dictamen del CEIC. Haría falta un estudio de campo de las causas que dificultan a promotores/CRO preparar la primera versión del contrato; todo apunta a una elevada concentración de tareas y recursos en las 2 semanas previas y posteriores al envío a los CEIC, que posterga el comienzo de la tramitación de contratos. Establecer un calendario y duración para los contratos permitiría a ese 53% que a día 70 aún no ha comenzado, pasar en bloque a la fase de N. La barrera a la firma debida a los modelos de contrato que incluyen espacio para anotar la fecha del dictamen se ha resuelto en otras instituciones con una cláusula suspensiva¹³, de modo que el contrato solo es

efectivo cuando se cuenta con la autorización regulatorias, CEIC y AEMPS. Otra alternativa sería proceder a firmas y completar la fecha del dictamen justo antes de que el centro aplique su última firma. La indicación de firma anticipada fue recomendada ya en 2006 por el NHI en Reino Unido como parte de la estrategia nacional para promover una gestión más eficiente de la investigación¹⁴.

La participación de las 9 instituciones (tabla 1) ha sido absolutamente imprescindible para analizar el contrato en el total de ensayos del centro según la práctica habitual del mismo, exceptuando el sesgo positivo de la acción de envío del modelo de contrato al promotor. El proyecto no tuvo financiación y su principal motivación fue contribuir al estudio y mejora del proceso. Las instituciones corresponden a distintas comunidades autónomas y a muy diferentes estructuras y volumen de ensayos.

Se estima que la muestra analizada está en torno al 6% del total de PCEC en el país, basándonos en los 643 ensayos autorizados por la AEMPS en 2010¹⁵ y la media de 7,3 PCEC por EC en 2010, según el informe BEST⁵.

Datos adicionales de este estudio no presentados aquí apuntan a que la mitad de los contratos continúan en trámite transcurrido medio año. Eso da cuenta del volumen acumulado mes a mes de contratos en curso en cada centro, a los que se suman las enmiendas a contratos, los de ensayos con dispositivos, los de estudios observacionales y los de proyectos de investigación. Una gestión que realizan UGC con escasez de personal y sin sistemas de gestión de la información adecuados que faciliten el control y seguimiento documental. Por otra parte, hay que resaltar por la experiencia, que aún son muchos los centros que en el país no aceptan iniciar la tramitación hasta ser emitido el dictamen por el CEIC.

Estamos, pues, ante un proceso ineficiente, con plazos indeterminados, variable y arbitrario, que apenas ha mejorado en los últimos 15 años, salvo por el esfuerzo de promotores y centros, asignando cada vez más recursos para conseguir reducir plazos. Sería urgente acometer mejoras generalizadas, especialmente por el impacto que el contrato tiene en la participación de nuestro país en ensayos clínicos internacionales, la posibilidad de acceso a tratamientos y la repercusión económica y laboral. En línea con la filosofía de transparencia en la investigación clínica en cuanto a resultados¹⁶, se podría considerar la creación de un registro nacional de métricas que incluya los hitos relevantes de la gestión de los EC y, entre ellos, la fecha de inicio y fin del contrato, lo que permitiría conocer la evolución del proceso.

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.

Agradecimientos

BIOROI[®] Consulting: Beatriz Esteban, administración. Asesoramiento externa: Miguel Coronado, planificación; Andrea Ochoa,

metodológico; Aida Ortega Briones, tecnología y sistemas; Maribel Casas Serrano, estadísticos.

Institut de Recerca del Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona: Joan X. Comella, Mónica Anglada Baguena, Vanesa Rojas Sotomayor.

Fundación para la Investigación, Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) La Fe, Valencia: José Vicente Castell Ripoll, Beatriz Alcayde.

Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos, Madrid: Mar García Arenillas, Elena Sánchez García.

Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia, Murcia: Juan Pedro Serna Mármol, Javier Júdez Gutiérrez, Lola Serna Guirao, Javier López, Rosario García Gómez, Fátima Hernández.

Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga: Javier Estebaranz García, Ricardo Aragoncillo Ortiz.

Fundación para la Formación y la Investigación de los Profesionales de la Salud de Extremadura, Mérida: Felipe Saez Tello, César Martín Márquez, Diego Goenaga, Valeria Gallardo.

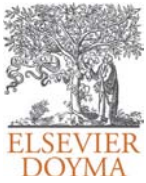
Fundación Complejo Hospitalario de Vigo, Vigo: Gloria García López, Paula Cerezo Álvarez, Marta Llobet.

Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Gran Canaria, Las Palmas: Miguel Angel Wood, María del Pino Campos Sánchez, Antonio Tugores, Alicia Diez del Pino.

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid: Enrique García Prieto, Florentino Pinacho Pelaez.

Bibliografía

1. International Conference on Harmonisation on Good Clinical Practice Guidelines. E6 (R1). 1996.
2. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. DOCE núm L 121 de 1/05/2001. p. 34-44.
3. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm 33 de 7/02/2004. p. 5429-43.
4. Kurzrock R, Pilat S, Bartolazzi M, Sanders D, van Wart Hood J, Tucker SD, et al. Project Zero Delay: A process for accelerating the activation of cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2009;27:4433-40.
5. Plataforma Tecnológica Española, Medicamentos Innovadores. Proyecto BEST. Farmaindustria. BDMetrics, Datos y Análisis 11ª publicación, 2012.
6. Paz-Ares Rodríguez T, Darna Galobart P. Cuestiones jurídicas relacionadas con los contratos de realización de ensayos clínicos. Cuadernos de Derecho Farmacéutico. 2006. n.º 16.
7. Ministerio de Sanidad y Consumo; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano a partir del 1 de mayo de 2004 (versión n.º 6, Mayo de 2008).
8. Dilts DM, Sandler AB. Invisible barriers to clinical trials: The impact of structural, infrastructural, and procedural barriers to opening oncology clinical trials. *J Clin Oncol*. 2006;24:4545-52.
9. Dilts DM, Sandler AB, Cheng SK, Crites JS, Ferranti LB, Wu AY, et al. Steps and time to process clinical trials at the cancer therapy evaluation program. *J Clin Oncol*. 2009;27:1761-6.
10. Briones Carrillo L, García Arenillas M, Alcayde Torres B, Cerezo Álvarez P, Martín Márquez C, Serna Guirao L, et al. Sponsor, CRO, Ethics Committee and site managing central units interaction in clinical trial contract management initial tasks. Preliminary data from pilot study MINTAR-cec. XXIII Congreso SEFC. Octubre 2010.
11. Briones Carrillo L, García Arenillas M, Villavicencio L, Cerezo Álvarez P, Martín Márquez C, Júdez Gutiérrez J, et al. Indicadores de eficiencia a tiempo real del contrato de ensayos clínicos, según el estudio piloto MINTAR-CEC. IX Congreso AMIFE. Noviembre 2010.
12. Mello MM, Phil M, Clarridge BR, Studdert DM. Academic medical centers' standards for clinical-trial agreements with industry. *N Engl J Med*. 2005;352:2202-10.
13. Alonso-Alegre Fernández de Valderrama G. La condición suspensiva puede evitar retrasos en el inicio de un ensayo clínico. *Revista Estudios Clínicos y Observacionales de Productos Farmacéuticos de la Comunitat Valenciana, Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios*. vol. II, 05/2010.
14. Guidance for the model Clinical Trial Agreement for Pharmaceutical and Biopharmaceutical Industry sponsored research in NHS Hospitals. National Institute for Health Research, UK. (mCTA; 1; 2011 version).
15. Agencia Estatal «Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios». Memoria de Actividades 2011;31-4.
16. Pérez-Mañá C, Llonch C, Farré M. Transparencia en la investigación clínica: registro de los ensayos clínicos y publicación de resultados. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:593-7.



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, Casamayor 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.

revisiones bibliográficas

metodología

- Ciani O, Buyse M, Garside R, Pavey T, Stein K, Sterne JAC, Taylor RS. Comparison of treatment effect sizes associated with surrogate and final patient relevant outcomes in randomised controlled trials: meta-epidemiological study. *BMJ* 2013;346:12.

Los resultados de este estudio muestran que en ensayos clínicos controlados publicados en grandes revistas médicas, la magnitud del efecto terapéutico es mayor cuando se examinan variables subrogadas que cuando se examinan variables de interés clínico para los pacientes.

Se examinaron los ensayos clínicos publicados en 2005 y 2006 en seis revistas médicas de impacto elevado: *Ann Int Med*, *BMJ*, *JAMA*, *Lancet*, *NEJM* y *PLoS Medicine*. Los criterios de inclusión fueron ensayos con dos grupos, se excluyeron las publicaciones sobre análisis secundarios, los interrumpidos de manera precoz, los de equivalencia o no inferioridad y los que evaluaron variables combinadas mixtas (que contenían variables clínicas y variables subrogadas incluidas en la misma variable compuesta).

Se consideraron para el análisis 84 ensayos en los que se examinaron variables subrogadas y 101 con variables clínicas. Estos dos grandes grupos de ensayos no mostraron diferencias entre ellos excepto en el tamaño de la muestra y el hecho de ser unicéntricos o multicéntricos.

En el análisis principal se observó que los ensayos en los que se examinan variables subrogadas muestran un mayor efecto del tratamiento que los ensayos en los que se examinan variables de interés para el paciente [OR=1,47 (IC95%, 1,07-2,01)].

- Svensson S, Menkes DB, Lexchin J. Surrogate outcomes in clinical trials: a cautionary tale. *JAMA Intern Med* 2013;173:611-2.

Argumentos contundentes contrarios al uso de variables subrogadas como criterio para la aprobación de nuevos medicamentos. Comienza del modo siguiente: “Las variables subrogadas se usan a menudo como sustitución de variables clínicas duras, porque permiten hacer ensayos clínicos con menor número de pacientes, más rápidos y en consecuencia más baratos”. Además, las compañías farmacéuticas argumentan que el uso de estas variables implica que se expone a un menor número de pacientes durante el desarrollo de un fármaco, y permite que los fármacos eficaces lleguen antes al mercado. La principal desventaja es que los efectos favorables sobre variables subrogadas no se traducen automáticamente en un efecto beneficioso para la salud.

En una tabla no publicada en el artículo, sino como adjunto en internet, se presenta una lista de medicamentos que fueron aprobados sobre la base de su efecto sobre variables subrogadas, pero de los que posteriormente se vio que eran perjudiciales para el paciente.

- Wolfe S. When EMA and FDA decisions conflict: differences in patients or in regulation?. *BMJ* 2013;347:f5140.

En 2012 la FDA aprobó dos medicamentos para el tratamiento de la obesidad (lorcaserin y la combinación de fentermina y topiramato). En ambos casos los paneles asesores de la FDA aconsejaron inicialmente rechazar su aprobación, pero finalmente apoyaron un dictamen favorable, asociado a la exigencia de realizar estudios post-autorización con el objetivo de evaluar mejor la seguridad cardiovascular. La EMA, en cambio, no ha aprobado ambos medicamentos con el argumento de un balance beneficio/riesgo desfavorable.

- Engelberg J, Parsons C, Tefft N. First, Do No Harm: Financial Conflicts in Medicine (August 13, 2013). Available at SSRN: <http://ssrn.com/abstract=2297094> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.2297094>

Las empresas farmacéuticas pagan a los médicos mediante comidas, viajes u honorarios por charlas. En los EEUU se espera que a inicios del 2014 se apruebe una ley que obligará a las empresas farmacéuticas y de productos sanitarios a hacer públicos los pagos a médicos y profesionales de hospitales docentes. Desde 2009 la página web *Dollars for Docs* recoge información sobre los pagos realizados a médicos por las principales empresas farmacéuticas. Los autores han relacionado dicha información con la prescripción realizada por una amplia muestra de médicos a partir de datos de Medicare. Cuando un médico es pagado por una empresa farmacéutica es más probable que prescriba un medicamento de dicha empresa. Esta asociación es mayor cuanto mayor es el pago realizado.

- Emanuel EJ. The future of Biomedical Research. *JAMA* 2013;309:1589-1590.

La comunidad de investigadores está preocupada, y no sin razón, sobre el futuro de la investigación biomédica. En las últimas dos décadas, *The National Institute of Health* (NIH) en EEUU ha visto aumentado notablemente su presupuesto. No obstante, el futuro no parece prometedor.

Diversos factores contribuyen a la erosión del apoyo de los NIH. Entre ellos, el aumento de la politización de la ciencia y la desaparición de los grandes apoyos del Congreso al NIH. Así mismo, el gran apoyo recibido hasta ahora puede haberse puesto en contra, y ha supuesto un aumento de la supervisión de los legisladores, que esperan un evidente crecimiento del rendimiento de cuentas y retorno de la investigación. Además, no ha ayudado que se hayan producido episodios recurrentes de científicos envueltos en conflictos de intereses financieros. Un factor importante en la reducción de este apoyo es el incremento del déficit de los presupuestos federales, especialmente amenazado por el pago de la atención médica. En el aumento de los costes de la atención médica por encima del PIB interviene el incremento del uso de nuevas tecnologías, del que es fuente primordial el propio NIH, que realiza y financia la investigación del desarrollo de nuevas ideas que elevan el coste de la atención de la salud.

Es necesario modificar el enfoque de los NIH hacia una investigación de intervenciones sanitarias que conlleven reducción de costes y mejora de la calidad.

Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez. *Fundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona*
Pilar Hereu. *Servei de Farmacologia Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge*

noticias

17° Congreso Mundial de Farmacología, 13-18 de Julio de 2014, Ciudad del Cabo.

El próximo congreso Mundial de Farmacología Básica y Clínica (WCP2014) tendrá lugar en el Centro Internacional de Convenciones de Ciudad del Cabo (CTICC), en Ciudad del Cabo, Sudáfrica del 13 al 18 julio de 2014.

El plazo para enviar comunicaciones al congreso ya está abierto y finaliza el 31 de Enero de 2014.

El programa del congreso puede consultarse en la siguiente dirección:
<http://www.wcp2014.org/index.php/programme/scientific-programme>.

próximo número

n° 86
noviembre-diciembre de 2013
