



Con la colaboración de



La evaluación económica en Farmacogenómica Oncológica y Hematológica

DOCUMENTOS Medical Economics



Medical Economics®

DOCUMENTOS

Gestión Profesional / Atención al Paciente

La evaluación económica en Farmacogenómica Oncológica y Hematológica

Medical Economics®

DOCUMENTOS

Gestión Profesional / Atención al Paciente

La evaluación económica en Farmacogenómica Oncológica y Hematológica

La evaluación económica en Farmacogenómica Oncológica y Hematológica

Evaluación del impacto sanitario
y económico dirigido a garantizar
el acceso a la sostenibilidad financiera
del Sistema Nacional de Salud



Con la colaboración de



Medical Economics

© 2009 del contenido: Instituto Roche
Eucalipto, 33. 28016 Madrid
www.instituto-roche.es

© 2009 de esta edición: SPA, S. L.
Antonio López, 249, 1.ª planta. 28041 Madrid

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia de registro o de otro tipo, sin el permiso previo de los autores.

ISBN: 978-84-95552-82-2

D. L.:

Coordinadores

Juan del Llano Señarís

Director General de la Fundación Gaspar Casal

Joan Rovira Forns

Profesor Emérito

Departamento de Teoría Económica
de la Universidad de Barcelona

Grupo de trabajo

Josep M. Borràs Andrés

Profesor Agregado del Departamento
de Ciencias Clínicas
Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge
(IDIBELL). Universidad de Barcelona
Director del Plan Director de Oncología
Departamento de Salud. Generalidad de Cataluña

Juan Cruz Cigudosa

Jefe de Grupo de Citogenética Molecular
Programa de Genética del Cáncer Humano
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas
(CNIO)

Eduardo Díaz Rubio

Catedrático y Jefe de Servicio de Oncología Médica
Académico de Número de la Real Academia Nacional
de Medicina
Hospital Clínico San Carlos. Facultad de Medicina
(Madrid)

Federico Moscardó García

Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario La Fe (Valencia)

Antonio Ramírez de Arellano Serna

Área de Farmacoeconomía
Departamento de Business Development
Roche España

Miguel Ángel Sanz Alonso

Jefe de Servicio de Hematología
y Hemoterapia
Hospital Universitario La Fe (Valencia)

José Luis Segú Tolsa

Director de la Unidad de Consultoría
Consorcio Hospitalario de Cataluña

Pedro Serrano Aguilar

Servicio de Evaluación de Tecnologías
Sanitarias del Servicio Canario de la Salud
Centro de Investigación Biomédica
en Red de Epidemiología y Salud Pública
(CIBERESP)

César Ullastres García

Director del Instituto de Investigación
Fundación NIDO Mariano Rodríguez

Colaboradores

Guillermina Albarracín Medina

Farmacéutica
Máster en Farmacovigilancia

María del Mar Trujillo Martín

Fundación Canaria de Investigación
y Salud (FUNCIS)

Cristina Varela Moreno

Área de Farmacoeconomía
Departamento de Business Development
Roche España

Índice

7	Prólogo
9	Introducción
11	La medicina individualizada en Oncología: evaluación del impacto sanitario y económico para garantizar el acceso y la sostenibilidad financiera del sistema de salud
11	Objetivo
11	Justificación
13	Genómica y salud
14	¿Qué es la investigación de resultados en salud y para qué sirve?
17	Evaluación económica y decisiones de asignación de recursos en salud
21	La estandarización de la metodología de la evaluación económica
25	Comentarios finales
27	Bibliografía
29	Perspectiva del mercado desde la I+D+i. Adopción y difusión de las innovaciones
29	La ciencia como sistema
31	Empresas e investigación
40	Bibliografía
41	Farmacogenómica y la transición a un nuevo modelo farmacéutico: implicaciones económicas y de regulación
41	Introducción
42	Situación actual de la Farmacogenómica
46	Medicina estratificada: transición hacia un nuevo modelo económico
50	El impacto económico de la Farmacogenómica en los sistemas sanitarios
56	La adaptación de los sistemas de regulación a la Farmacogenómica
58	Conclusiones
59	Bibliografía
61	Panorama actual, validación de test, problemas relacionados y desarrollo futuro en la investigación básica oncológica
61	Resumen ejecutivo
61	Introducción: la Genómica como origen de biomarcadores
62	Objetivos
62	Tecnología genómica: origen, tipos y utilidades
63	Los <i>microarrays</i> y la Genómica como generadores de biomarcadores tumorales
66	Barreras para la implantación: innovación constante en alcance y resolución, ausencia de una validación adecuada y dificultades en el análisis de datos genómicos
67	Conclusiones y perspectivas
69	Bibliografía
71	La medicina traslacional y el perfil clínico de las innovaciones en Oncohematología: cambios que suponen o pueden suponer en la práctica clínica y barreras para su implantación en un servicio hospitalario
71	Resumen ejecutivo
71	Enfoque de la medicina individualizada en Oncohematología: paciente y enfermedad
78	Biología molecular de las enfermedades: impacto en los modelos de investigación
79	Diseño y desarrollo de ensayos clínicos desde la perspectiva de la Oncofarmacogenómica
80	Aprobación de nuevos fármacos: papel de las instituciones sanitarias

81	Implementación de modelos basados en la terapia personalizada: cambios en la estructura de una unidad asistencial
81	Aspectos éticos de la medicina individualizada en Oncohematología en el contexto de la sanidad pública
81	Conclusiones
82	Bibliografía
83	La medicina traslacional y el perfil clínico de las innovaciones en Oncología (tumores sólidos): cambios que suponen o pueden suponer en la práctica clínica y barreras para su implantación en un servicio hospitalario
83	El cáncer en España: magnitud del problema
83	La investigación traslacional en Oncología Clínica: retos y oportunidades
85	Oncofarmacogenómica y Oncofarmacogenética: hacia un futuro de tratamiento individualizado
90	Comentarios y reflexiones de un oncólogo
93	Bibliografía
95	La evaluación de tecnologías sanitarias en Farmacogenética como garantía para la sostenibilidad del sistema sanitario
95	Necesidad de convergencia entre la evaluación de tecnologías sanitarias y la investigación farmacogenómica
96	Incorporación de nuevas pruebas farmacogenéticas al Sistema Nacional de Salud: la perspectiva desde la evaluación de tecnologías sanitarias
99	Necesidades de mejora en la investigación farmacogenética
103	Medidas de resultado en la investigación farmacogenética
105	Difusión y utilización de las pruebas farmacogenéticas
106	Barreras a la incorporación y difusión de las pruebas farmacogenéticas
108	Restricciones a la financiación de la investigación evaluativa en Farmacogenética
108	Limitaciones del valor de la información sobre el diagnóstico farmacogenético
109	Conclusiones
110	Bibliografía
115	Nuevos medicamentos y nuevas formas de financiación: contratos de riesgo compartido
115	Introducción
116	Objetivos
116	Resultados
124	Conclusiones
124	Bibliografía
127	Perspectivas de futuro de la atención oncológica
127	Introducción
127	Calidad de la atención oncológica
128	Aspectos relevantes de la atención oncológica del futuro
132	La equidad como valor fundamental en el sistema sanitario en el marco de una atención médica individualizada
133	Impacto económico de los nuevos fármacos: coste-efectividad e impacto presupuestario
134	¿Será sostenible el sistema sanitario?
135	A modo de conclusiones
135	Bibliografía
137	Reflexiones y conclusiones generales
139	Anexo 1
141	Anexo 2
143	Anexo 3

Prólogo

Si bien la innovación científica y tecnológica en Medicina ha aportado en las últimas décadas mejoras sustanciales en la prevención, detección y tratamiento de las enfermedades, que han aumentado la supervivencia de los pacientes y su calidad de vida, aún no existe una opción terapéutica satisfactoria para numerosos problemas de salud. Unido esto a los progresos y avances que ofrece la Genética (más concretamente, la Farmacogenética y la Farmacogenómica), se plantea la necesidad de consolidar y fomentar la investigación y la aplicación clínicas de nuevos avances, capaces de establecer una medicina más preventiva, predictiva, individualizada y, en definitiva, más efectiva y segura.

Desde un punto de vista científico y clínico, la medicina individualizada ya es una realidad, especialmente en ámbitos como la Oncología y la Oncohematología, en los que se están registrando notables mejoras tanto en la detección más precoz de las enfermedades como en su abordaje terapéutico.

La aplicación de la Genética a la investigación en salud ha brindado nuevas oportunidades al diagnóstico y al tratamiento de muchas patologías, ha contribuido a mejorar los tratamientos y, en último término, la salud de la población. Además, ha introducido cambios radicales en los procesos de descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos (algo especialmente necesario en la industria farmacéutica, que en los últimos años ha experimentado un acusado descenso de su productividad en este ámbito).

Pero todos los avances recientes en el diagnóstico y en el tratamiento oncológicos se caracterizan por un coste muy elevado en comparación con el de los recursos clásicos. En este contexto, surgen cuestiones de difícil, pero necesaria, resolución, en especial relacionadas con la coste-efectividad de determinadas investigaciones, pruebas o tratamientos; asimismo, se plantean problemas de equidad y de sostenibilidad financiera del sistema sanitario.

Por lo tanto, existe una necesidad real de abordar los aspectos económicos de la Medicina Genómica, para lo cual se ha de formar e informar a todos los colectivos implicados con el objetivo de crear una base específica de conocimiento que aporte pautas para la toma de decisiones en esta área. En efecto, cada vez con más frecuencia los países introducen evaluaciones económicas (sobre todo, análisis de coste-efectividad), a fin de determinar si “vale la pena” financiar públicamente una nueva tecnología sanitaria, un test diagnóstico o un tratamiento. La evaluación económica proporcio-

na un marco conceptual para determinar de modo cuantitativo los beneficios y los costes de tecnologías y programas sanitarios, así como la eficacia de los recursos asignados a los mismos.

Todos los que trabajamos en el sector sanitario y, en mayor medida, sus responsables nos preguntamos si los nuevos desarrollos tecnológicos ahorrarán costes o si, por el contrario, harán peligrar la sostenibilidad de los sistemas sanitarios con cobertura universal y financiación pública.

La accesibilidad y la equidad de las políticas de salud deben garantizarse mediante la evaluación rigurosa y sistemática de cada producto diagnóstico o terapéutico y de cada aplicación. Para ello el esfuerzo de evaluación ha de ser mayor, así como la difusión y la transparencia de los procesos y sus resultados; es precisa una mayor coordinación y colaboración entre agencias evaluadoras y se han de establecer estándares metodológicos sólidos.

Sensible a estos aspectos, el Instituto Roche ha promovido, con la colaboración de la Fundación Gaspar Casal, la formación de un grupo de trabajo multidisciplinario y la elaboración de un documento que persigue analizar la situación actual y los diferentes aspectos de la evaluación económica en el área de la Farmacogenómica en Oncología y en Oncohematología. Dado el nivel de desarrollo de la Genómica en la Oncología y en la Oncohematología, y dada su mayor y más rápida aplicación a la práctica clínica, el proyecto se ha centrado de manera específica en esta área.

Tras aproximadamente un año de duro trabajo de análisis, revisión, discusión y puesta en común, se ha conseguido editar un documento que pretende ser un ejercicio de reflexión, de análisis de situación, de recomendaciones. Se trata de un punto de partida desde el cual comenzar a trabajar en una materia nueva, de gran dinamismo y, por tanto, no exenta de dificultad, pero que es necesario abordar sin dilación y para cuya introducción en el sistema sanitario se ha de estar preparado. Ahora depende de nosotros que la introducción de esta medicina individualizada (que se propone avanzar en una práctica de la Medicina ajustada a las características genéticas de cada paciente) se lleve a cabo en las mejores condiciones de beneficio social y sin crear desajustes significativos en el sistema sanitario.

Desde el Instituto Roche se continuarán promoviendo grupos de trabajo en aquellas disciplinas que, de acuerdo con sus objetivos como fundación, aporten conocimiento y permitan avanzar más rápido en la mejora del entorno social y sanitario. El papel del Instituto Roche es reunir a los mejores para que pongan en

común su conocimiento y su experiencia, respetando, como no podía ser de otra forma, todas y cada una de sus aseveraciones.

Quiero agradecer el excelente trabajo realizado por los coordinadores, por el grupo de trabajo y por los colaboradores, así como por todo el equipo técnico que ha

hecho posible este documento, para el cual han transcrito numerosos folios, fruto de no menos numerosas reuniones, y que ha dado cohesión final al mismo.

Jaime del Barrio Seoane
Director General del Instituto Roche

Introducción

Las tensiones entre las expectativas de mejora en la salud que generan los avances de las tecnologías sanitarias y el coste que suponen a los sistemas de salud no son un problema reciente, sino que se sitúan de forma permanente en los debates sobre la política sanitaria desde los años setenta, coincidiendo con un conjunto de factores que incluyen un determinado nivel de madurez de los sistemas de salud públicos, el envejecimiento de la población y la crisis económica y fiscal asociada al alza de los precios del petróleo.

Las posturas sobre los conflictos entre innovación tecnológica y sostenibilidad de los sistemas de salud van desde predicciones apocalípticas respecto al inevitable colapso financiero que generará el imparable incremento del coste sanitario asociado a la innovación tecnológica y al envejecimiento de la población, hasta planteamientos pragmáticos que buscan la forma más racional posible de abordar la situación mediante el desarrollo y la aplicación de herramientas de análisis y gestión, así como mediante la negociación y el consenso de objetivos conflictivos.

Esta obra es el resultado de un proyecto que se sitúa de forma clara en el segundo enfoque. La innovación tecnológica es una de las fuentes potenciales más importantes para mejorar la salud de la población, aunque su desarrollo no está exento de riesgos y fracasos, y a menudo sus beneficios no parecen justificar los costes adicionales que suponen. El aumento de la renta y el crecimiento de los sistemas de salud públicos con vocación universal, que eliminan o reducen las barreras de acceso y permiten a la mayoría de la población acceder a cualquier tratamiento por costoso que sea, son dos factores que explican esta tendencia, pues liberan de la restricción que suponen la renta y la disponibilidad a pagar de los usuarios. Ante esta situación, los sistemas de salud pueden optar por establecer prioridades y mecanismos de racionamiento transparentes que reflejen los objetivos de la política de salud o por dejar que actúen mecanismos de racionamiento espontáneos e implícitos, tales como las listas de espera. La segunda opción puede tener menos costes políticos que la primera, pero es, sin duda, mucho más negativa en términos de equidad y eficiencia.

La evaluación de tecnologías sanitarias, concepto amplio en el que se inserta la evaluación económica, constituye un instrumento clave para informar el establecimiento de prioridades y la asignación de recursos, guiados por los objetivos de equidad, efectividad y eficiencia.

Este proyecto explora algunos retos y limitaciones respecto de la aplicación de la evaluación económica en el ámbito de la medicina individualizada, concretamente

en la Oncofarmacogenética, en la que la aparición de nuevas opciones terapéuticas efectivas, pero también de elevado coste, parece más inminente. El objetivo ha sido identificar aquellos aspectos específicos de la Oncofarmacogenética que deberían tenerse en cuenta en los estudios de evaluación económica y en las correspondientes guías o estándares metodológicos. Dicho objetivo ha requerido una aproximación interdisciplinaria que, a pesar de las dificultades, se ha visto recompensada con una visión amplia de los problemas y con el logro de un satisfactorio consenso en las propuestas para avanzar en el abordaje de las dificultades identificadas. Todo ello ha quedado reflejado en los distintos capítulos que se presentan a continuación y cuyos resultados van, ciertamente, más allá del objetivo inicial.

En el primero de ellos, “La medicina individualizada en Oncología: evaluación del impacto sanitario y económico para garantizar el acceso y la sostenibilidad financiera del sistema de salud”, Juan del Llano Señarís, Joan Rovira Forns y Guillermina Albarracín Medina apuntan el objetivo del estudio y justifican la pertinencia del texto en el campo de la Genómica y la salud. Describen la investigación de resultados en salud y para qué sirve. Asimismo, definen el rol de la evaluación económica para informar las decisiones de asignación de recursos en salud. Por último, señalan la necesaria estandarización de la metodología de la evaluación económica para mejorar el rigor, la transparencia y la reproducibilidad de los estudios de evaluación económica.

En “Perspectiva del mercado desde la I+D+i. Adopción y difusión de las innovaciones”, César Ullastres García escribe sobre la ciencia como sistema, sobre el papel de las empresas en la I+D+i, sobre el proceso de la Biomedicina, centrándose en mecanismos facilitadores y en sus principales actores.

Antonio Ramírez de Arellano Serna, en “Farmacogenómica y la transición a un nuevo modelo farmacéutico: implicaciones económicas y de regulación”, destaca cómo la medicina estratificada impulsará la transición hacia un nuevo modelo en el sector farmacéutico. Advierte del impacto económico de la Farmacogenómica en los sistemas sanitarios y de la necesaria adaptación de los sistemas de regulación a la misma.

El capítulo de Juan Cruz Cigudosa, “Panorama actual, validación de test, problemas relacionados y desarrollo futuro en la investigación básica oncológica”, se centra en la Genómica como origen de biomarcadores; en concreto, en los *microrrays* como generadores de biomarcadores tumorales. Acaba señalando las principales barreras para su implantación.

En “La medicina traslacional y el perfil clínico de las innovaciones en Oncohematología”, Miguel Ángel Sanz Alonso y Federico Moscardó García tratan la adopción del enfoque de la medicina individualizada en Oncohematología. Asimismo, apuntan el papel que la Biología Molecular desempeña en las enfermedades y su impacto en los modelos de investigación. Señalan el diseño y el desarrollo de ensayos clínicos bajo la perspectiva de la Oncofarmacogenómica, que requiere tiempos más cortos y muestras más pequeñas, la pronta aprobación de los nuevos fármacos por las ventajas que suponen para los pacientes con enfermedades hasta hace poco letales, y el papel que deben desempeñar las autoridades sanitarias. Precisan también que la implementación de modelos basados en la terapia personalizada requiere cambios en la estructura de una unidad asistencial. Por último, indican los aspectos éticos de la medicina individualizada en Oncohematología en el contexto de la sanidad pública.

Eduardo Díaz Rubio, en “La medicina traslacional y el perfil clínico de las innovaciones en Oncología (tumores sólidos)”, comienza con la magnitud del problema en España para adentrarse después en los retos y oportunidades que ofrece la investigación traslacional en Oncología Clínica. La Oncofarmacogenómica y la Oncofarmacogenética ya son el presente del tratamiento individualizado de algunos tumores sólidos. Concluye con las reflexiones de un oncólogo sobre la práctica clínica.

El capítulo de Pedro Serrano Aguilar y María del Mar Trujillo Martín, “La evaluación de tecnologías sanitarias en Farmacogenética como garantía para la sostenibilidad del sistema sanitario”, revisa la necesidad de convergencia entre la evaluación de tecnologías sanitarias y la investigación farmacogenómica, a partir de la incorporación de nuevas pruebas farmacogenéticas al Sistema Nacional de Salud. Continúa con las necesidades de mejora en la investigación farmacogenética, las medidas de resultados, la difusión de las pruebas farmacogenéticas y las barreras a su incorporación. Por último, trata las restricciones a la financiación de la investigación evaluati-

va en Farmacogenética y las limitaciones metodológicas del valor de la información sobre el diagnóstico farmacogenético.

En “Nuevos medicamentos y nuevas formas de financiación: contratos de riesgo compartido”, José Luis Segú Tolsa acierta en describir cómo han cambiado los mecanismos tradicionales para limitar la incertidumbre en las decisiones de financiación de nuevos medicamentos, que precisan nuevas fórmulas como son los contratos de riesgo compartido. Los define y señala las consecuencias que implican para los diferentes agentes; por último, desvela su aplicabilidad en el Sistema Nacional de Salud.

“Perspectivas de futuro de la atención oncológica”, de Josep M. Borràs Andrés, trata los aspectos clave de la atención oncológica del futuro, muy especialmente la relevancia de la equidad como valor fundamental en el sistema sanitario en un marco de medicina individualizada. Los nuevos fármacos conllevan un impacto económico que hará precisos análisis de coste-efectividad y análisis de impacto presupuestario. Finalmente, el autor se pregunta si será sostenible el sistema sanitario español.

El capítulo final aborda las reflexiones y conclusiones generales del Grupo para la Evaluación Económica de la Medicina Individualizada (GEEMI). En una sesión monográfica se revisó desde una perspectiva crítica un artículo y se elaboró una propuesta de estudio de evaluación económica. La sesión finalizó con acuerdos explícitos y con las principales conclusiones acerca de los problemas intrínsecos de la Farmacogenómica, del papel de la evaluación económica en el área del cáncer, y de los mecanismos complementarios y alternativas a la propia evaluación económica.

Finalmente, queremos agradecer los comentarios que realizaron los doctores Miguel Ángel Lara y Nuria Rodríguez a los borradores de los capítulos 5 y 6.

Juan del Llano Señarís y Joan Rovira Fornés
Coordinadores

La medicina individualizada en Oncología: evaluación del impacto sanitario y económico para garantizar el acceso y la sostenibilidad financiera del sistema de salud

Juan del Llano Señarís¹, Joan Rovira Forns², Guillermina Albarracín Medina³

¹ Director General de la Fundación Gaspar Casal

² Profesor Emérito. Departamento de Teoría Económica de la Universidad de Barcelona

³ Farmacéutica. Máster en Farmacovigilancia

OBJETIVO

Este documento pretende ser la base de una propuesta para estandarizar la metodología de los estudios de evaluación económica de la Oncofarmacogenómica, aunque también apunta y describe aspectos más generales. El informe resultante aspira a constituir un estándar de referencia para los estudios individuales y, eventualmente, para las directrices adoptadas oficialmente por agencias y organismos que requieran este tipo de estudios como parte de un proceso administrativo.

Existen muchos aspectos de la evaluación económica que son relevantes en todas las áreas de la Medicina y cuya eventual estandarización debe realizarse con carácter general, a fin de asegurar la comparación de los resultados independientemente de las patologías o de las indicaciones de las tecnologías evaluadas. Las distintas guías metodológicas y propuestas de estandarización se centran habitualmente en estos aspectos comunes, pero no en los que son específicos de una determinada tecnología o área de la práctica sanitaria. Este trabajo pretende circunscribirse a aquellos aspectos que son específicos o especialmente relevantes para la medicina individualizada en Oncología y Oncohematología. Con este fin y como parte del presente proyecto, se encargaron un conjunto de informes monográficos a expertos en los distintos temas, cuyos resultados ayudaron a precisar los aspectos específicos de la Oncofarmacogenómica y que, de forma más general, pueden ser aplicables también a la medicina individualizada.

Este trabajo no pretende dar o proponer soluciones únicas a cada cuestión metodológica planteada, sino exponer las principales opciones existentes y sus correspondientes justificaciones teóricas o prácticas. La propuesta resultante debería ser objeto de posterior discusión

y consenso por un amplio colectivo que incluyese tanto a investigadores y expertos de diversas disciplinas como a representantes de los que toman las decisiones y otras partes implicadas.

JUSTIFICACIÓN

Existe una sensación creciente de crisis respecto del actual sistema de innovación y desarrollo de nuevos medicamentos y de su regulación (1, 2). Aunque la innovación tecnológica en Medicina ha aportado en las últimas décadas mejoras sustanciales en cuanto a la supervivencia y a la calidad de vida de la población, aún no existe una opción terapéutica satisfactoria para numerosos problemas.

En un análisis sobre la eficacia de un grupo de medicamentos indicados para un número de patologías consideradas importantes, la eficacia se encontraba en un rango del 20% al 80%; destacaban los tratamientos para algunas de las enfermedades de mayor morbilidad, tales como el cáncer (25%), el Alzheimer (30%) y la depresión (SSRI) (62%), entre otras (Tabla I).

Por otra parte, se estima que las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) afectan del 10% al 20% de los pacientes hospitalizados y a más del 7% de la población en general (4); las reacciones de hipersensibilidad constituyen la tercera parte de las reacciones adversas. Según un estudio publicado en 1998, 100.000 personas fallecieron en EE. UU. a causa de RAM; los autores estimaron también que las RAM explican el 5% de los ingresos hospitalarios y constituyen, según las distintas fuentes, entre la cuarta y la sexta causa de mortalidad, con una incidencia de RAM mortales del 0,32% (5-7). Aparte de sus efectos sobre la salud, las RAM suponen un gasto sustancial para los sistemas sanitarios.

Tabla I. Tasa de respuesta por patologías seleccionadas

Patologías	Tasa de eficacia (%)
Alzheimer	30
Analgésicos (Cox-2)	80
Asma	60
Arritmias cardiacas	60
Depresión (SSRI)	62
Diabetes	57
Hepatitis C (HCV)	47
Incontinencia	40
Migraña (aguda)	52
Migraña	20
Oncología	25
Osteoporosis	48
Artritis reumatoide	50
Esquizofrenia	60

Fuente: Spear et al. (3).

Por ejemplo, los pacientes que desarrollaron RAM estuvieron hospitalizados entre 1,2 y 3,8 días más que los que no las experimentaron y generaron un coste hospitalario adicional entre 2.380 dólares y 5.640 dólares (en precios del año 2000). Otro estudio constata que

en el año 2000 los costes de las RAM asociadas a tratamientos ambulatorios excedían los 77 millardos de dólares (8).

El gasto sanitario ha crecido de forma sostenida en los últimos años en la mayoría de los países y, actualmente, ha alcanzado el 15% del PIB en EE. UU., donde se ponen pocas trabas a la introducción de nuevas tecnologías y la fijación de sus precios está limitada sólo por la disposición a pagar de la población. En la mayor parte de los países desarrollados el peso del gasto sanitario es sustancialmente inferior, del orden del 8,5% en los países de la OCDE y del 7,6% en España, gracias a las políticas de contención de costes y de control en cuanto a la incorporación de la innovación tecnológica que ejercen los sistemas de salud públicos. Dentro del gasto sanitario el gasto en medicamentos tiene un papel destacado y creciente. Hace diez años ningún país desarrollado gastaba más del 10% de su presupuesto en salud, pero en el 2005 numerosos países superaron esta cifra (Alemania, 15,2%; España, 22,8%; Finlandia, 16,3%; Francia, 16,6%; Italia, 20,1%; Canadá, 17,7%) (9).

Por otra parte, a pesar del aparente incremento de los gastos en inversión y desarrollo (I+D) biomédico y farmacéutico, la productividad de la investigación farmacéutica se ha reducido notablemente en los últimos años, tanto en términos de nuevas entidades químicas como en el grado de aportación terapéutica de los nuevos productos comercializados. La **Figura 1** muestra la evolución de los medicamentos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) en los últimos años. Los productos que

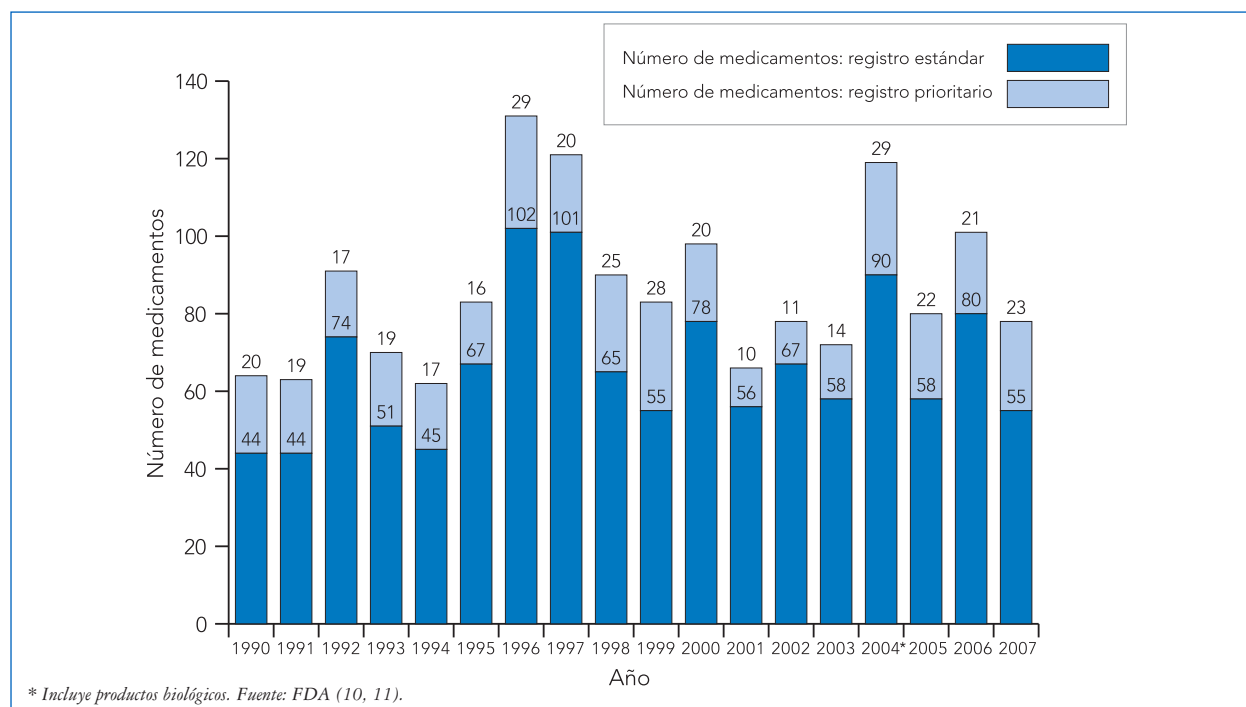


Figura 1. Nuevos medicamentos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) según el tipo de proceso de revisión (1990-2007)

a juicio de la FDA suponen una aportación terapéutica sustancial se canalizan mediante un procedimiento de registro más rápido. En el gráfico se observa que este grupo de medicamentos suponen menos de un tercio de los productos autorizados y que su relevancia en términos absolutos se ha reducido sensiblemente desde el año 2000; se ha incrementado desde el 2004 por la inclusión a partir de dicho año de los productos biológicos en el grupo de nuevos medicamentos.

Las razones de la aparente pérdida de productividad de la investigación farmacéutica no están claras. La I+D farmacéutica requiere una mezcla nada sencilla de fisiología, farmacología, química orientada a dianas, genómica, proteómica, metabolómica, modelización molecular y biología estructural para tener éxito. Es una actividad costosa y de resultados inciertos, que implica un considerable riesgo financiero que sólo se asume si hay una financiación pública o filantrópica, o bien suficientes expectativas de recuperar la inversión y obtener un beneficio para la inversión privada que compense el riesgo asumido. Muchos autores se preguntan si el actual sistema de incentivos a la innovación y los consiguientes mecanismos de precio y reembolso de medicamentos constituyen una opción suficientemente eficaz para alcanzar los objetivos y aspiraciones de la sociedad en materia de innovación en salud. Aunque existe un cierto consenso sobre que el sistema empieza a mostrar signos de agotamiento y a no convencer plenamente a ninguna de las partes en juego, en definitiva, sobre que es mejorable y precisa cambios, hay un amplio abanico de posiciones en liza respecto a la naturaleza y profundidad de los cambios requeridos (12, 13). Se trataría de combinar beneficios para la sociedad e incentivos suficientemente apropiados para asegurar la continuación del proceso de I+D cada vez más exigente hacia los objetivos de innovación socialmente prioritarios.

La alineación de incentivos entre agencias reguladoras y financiadoras, y la industria farmacéutica, que lleva a cabo una parte determinante de la I+D, debería materializarse a través de sistemas de estímulos a la innovación y a la comercialización que minimicen los riesgos y permitan beneficios realistas frente a las alternativas existentes (14), teniendo en cuenta la viabilidad financiera de los sistemas sanitarios a lo largo del tiempo.

GENÓMICA Y SALUD

Aspectos técnicos

La aplicación de la Genética a la investigación en salud ha abierto nuevas oportunidades al diagnóstico y al

tratamiento de muchas patologías. Sin duda, ello contribuirá a mejorar los tratamientos y, en último término, la salud de la población; al mismo tiempo, ha introducido cambios radicales en los procesos de descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos.

El Proyecto Genoma Humano y la aplicación de la Genética a la investigación en salud y, más concretamente, al desarrollo de nuevos medicamentos han generado grandes expectativas de nuevas formas de diagnóstico y tratamiento basadas en la información genética propia del individuo, que abren el camino a la medicina individualizada. El genoma del ser humano es idéntico entre individuos en un 99,9%; la diferencia del 0,1% se explica por más de dos millones de variaciones denominadas polimorfismos. Los polimorfismos son los responsables, entre otros factores, de la susceptibilidad de padecer una determinada enfermedad y de la respuesta concreta de un paciente a un tratamiento¹.

El conocimiento de los elementos genéticos no sólo es relevante porque ayuda a explicar el desarrollo y la evolución de un proceso patológico –conocer los genes que intervienen en una patología, cómo se alteran por diversos mecanismos y cómo interaccionan entre sí–, sino también porque permitirá fabricar dianas terapéuticas mucho más específicas.

Farmacogenética

La Farmacogenética y la Farmacogenómica aplican tecnología genómica para descubrir y desarrollar medicamentos más seguros y eficaces adaptados a las condiciones genéticas del paciente, basándose en la constatación de que muchos medicamentos presentan una mayor o menor variabilidad interindividual con relación a la eficacia y a la toxicidad. Esta variabilidad depende de factores farmacocinéticos (absorción y metabolismo, principalmente) y farmacodinámicos (receptores y mediadores intracelulares) causados por interacciones del medicamento con los alimentos, el peso corporal, el género, la edad, la genética, los estados de la enfermedad del paciente y ciertos hábitos, tales como el tabaquismo y el consumo de alcohol.

En muchos casos los términos de Farmacogenética y Farmacogenómica se utilizan indistintamente; no obstante, en un sentido estricto la Farmacogenética se ocupa de las variaciones interindividuales en la secuencia del ADN relacionadas con la respuesta al medicamento, mientras que la Farmacogenómica estudia la variabilidad de la expresión de los genes relevantes relacionados con la enfermedad, así como la respuesta del medicamento a nivel celular, tisular y de población (15).

¹ Los polimorfismos más frecuentes, que se denominan SNP (single nucleotide polymorphism) o polimorfismos de una sola base, consisten en una variación en la secuencia del ADN (con respecto a una secuencia consenso) que afecta a una única base (A, T, G, C) en posiciones concretas del genoma (1 de cada 1.000 bases de promedio) y que se observa en la población con una frecuencia de al menos un 1%. En la especie humana se estima que existen en torno a 12 millones de SNP, de los que a finales de 2007 se han identificado algo más de un tercio.

Con el desarrollo de la Farmacogenética y de la Farmacogenómica se podrá definir una enfermedad en el ámbito molecular para determinar la terapia óptima en términos de eficacia y de reducción de efectos secundarios (Toxicogenómica). Asimismo, se abrirán a corto, mediano y largo plazo nuevas posibilidades en el diagnóstico, prevención y tratamiento de las enfermedades.

Eficacia y seguridad de los medicamentos

Existen muchos factores que influyen en los efectos farmacológicos de los medicamentos, tanto genéticos como no genéticos (medio ambiente, alimentación, alcohol, tabaco, sexo, edad, interacciones farmacológicas, etc.). Se estima que los factores genéticos explican el 15%-30% de las diferencias interindividuales respecto del metabolismo y de la respuesta a los medicamentos, pero para ciertos fármacos los factores genéticos pueden explicar hasta el 95% de dichas diferencias.

La variabilidad genética en las enzimas metabolizadoras de medicamentos, en los transportadores de los mismos o en las dianas farmacológicas contribuye de manera importante a la incidencia de las RAM. Sin embargo, es todavía muy limitado el conocimiento actual de numerosos polimorfismos genéticos que están implicados en el metabolismo, en el transporte y en el mecanismo de acción de los medicamentos, y se utiliza poco en la práctica clínica.

Existen ya muchos estudios que demuestran que las diferencias interindividuales en la respuesta a los medicamentos de distintos grupos poblacionales se pueden atribuir a la variabilidad de los genes que codifican: las enzimas metabolizadoras de los medicamentos, las proteínas transportadoras de los mismos (fundamentales en la regulación de la absorción, distribución y excreción de muchos medicamentos) y las dianas farmacológicas (receptores/efectores)².

Algunos de estos conocimientos sobre el papel que desempeñan las enzimas en la metabolización de los medicamentos están empezando a aplicarse a la práctica clínica. Por ejemplo, centros como la Clínica Mayo (Rochester, Minnesota) y el *St. Jude's Children's Hospital* (Memphis, Tennessee), ambos en EE. UU., realizan pruebas para analizar el fenotipo de la enzima TPMT como una práctica corriente, lo que les permite individualizar el tratamiento con medicamentos.

Implicaciones sociales y económicas

No obstante, una pregunta que se hacen los responsables y los expertos del sector sanitario es si dichos desarrollos tecnológicos ahorrarán costes o si, por el contrario, añadirán

dirán más presión al crecimiento del gasto sanitario. Otra cuestión, directamente relacionada con la anterior, consiste en qué medida las nuevas tecnologías podrán incorporarse a los sistemas sanitarios con cobertura universal y financiación pública; esto es, si serán accesibles a toda la población, o bien si serán únicamente accesibles a aquéllos que puedan costearlas de su bolsillo en el sector privado. Uno de los principales puntos planteados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el informe del Comité Consultivo de Investigaciones Sanitarias en Genómica y Salud Mundial se refiere precisamente a los altos costes asociados al desarrollo de la Genómica y a la posibilidad de que por dicha causa sea difícil que los países en desarrollo puedan beneficiarse de los avances terapéuticos que aporta. Sin embargo, el informe destaca que algunas aplicaciones, por ejemplo, el control de las anemias hereditarias y el diagnóstico de las enfermedades infecciosas, "ya han demostrado su coste-efectividad respecto a las prácticas actuales". Teniendo en cuenta los avances que se han realizado, la OMS también insta a la colaboración entre los países desarrollados y los países en desarrollo para que generen alianzas público-privadas y al establecimiento de redes regionales y locales como estrategias para impulsar al sector (18).

¿QUÉ ES LA INVESTIGACIÓN DE RESULTADOS EN SALUD Y PARA QUÉ SIRVE?

Tradicionalmente, la investigación clínica se ha centrado en medidas de eficacia tales como la mortalidad, la presión arterial o la concentración de colesterol en sangre, así como en los episodios clínicos consecuencia de la enfermedad y del tratamiento. Sin embargo, el aumento de la esperanza de vida de la población y determinados estilos de vida han producido un incremento de enfermedades y secuelas crónicas para las que las medidas anteriores no son suficientemente sensibles. De este modo, el tratamiento paliativo del dolor, la mejora de la calidad de vida, el mantenimiento o el aumento de la capacidad funcional del individuo deben medirse también como resultados en salud relevantes.

Los primeros y más destacados estudios en investigación de resultados en salud (IRS) fueron los promovidos por la *Agency for Health Care Policy and Research* de EE. UU., que en 1989 estableció los *Patient Outcomes Research Teams* (PORT) con objeto de investigar y conocer los resultados en salud de los tratamientos y de las intervenciones más comunes: el infarto agudo de miocardio, el dolor de espalda, la litiasis biliar, las cesáreas, las cataratas, etc. Los equipos fueron entrenados para contestar a las siguientes preguntas:

² Ejemplos de enzimas metabolizadoras son las del citocromo P450 (CPY450), las sulfotransferasas y las metiltransferasas. Son proteínas transportadoras las codificadas por el gen ABC1, también llamado MDR1 (multidrug resistance) (16), así como las dianas farmacológicas, los receptores adrenérgicos. Muchas de estas diferencias están documentadas como causas de problemas médicos relevantes y de obvias implicaciones para la salud pública (17).

- ¿Qué funciona y a qué coste?
- ¿Para qué grupo o subgrupo de pacientes?
- ¿Cuándo? Es decir, ¿en qué situaciones?
- ¿Por qué existe variación en el tratamiento?
- ¿Qué puede hacerse para reducir la variabilidad de la práctica clínica?

Muchos resultados en salud son medidas de la calidad de la asistencia, dado que miden directamente el éxito o el fracaso de la intervención o del tratamiento. Para competir desde la perspectiva de la calidad, las organizaciones a cargo de los servicios sanitarios deben preocuparse de medir y evaluar de forma amplia sus resultados, y no sólo los basados en la morbilidad a corto plazo y en la mortalidad.

Los resultados en salud o *health outcomes* constituyen el principal pilar de la investigación de la efectividad. Incluso en los casos en que la mortalidad es el indicador más apropiado para medir la efectividad de las intervenciones sanitarias (tratamientos que mantienen la vida o retrasan la muerte), la calidad de vida es a menudo un resultado de gran relevancia en la elección del tratamiento.

La IRS se puede definir como el estudio de los resultados finales de las intervenciones realizadas por los servicios sanitarios; asimismo, trata de relacionar los resultados de los cuidados sanitarios con la estructura y con el proceso de los cuidados prestados. Existe una clara falta de uniformidad en la práctica clínica que ha estimulado que se investiguen las relaciones entre el uso de servicios sanitarios y su efecto en la salud. La medida de los resultados permite comparar las diferencias y establecer programas o planes de mejora.

Laupacis *et al.* (19) abogan por obtener de manera sistemática datos para la monitorización postautorización a partir de las bases de datos clínico-administrativas de los sistemas regionales de salud. Los estudios de efectividad son cruciales, pues permiten dilucidar si los resultados clínicos requeridos para la autorización se producen con la misma intensidad en la práctica médica real. La medida de la efectividad para realizar una evaluación económica se suele derivar de los resultados de eficacia de un ensayo clínico o de un metaanálisis de ensayos clínicos. Para ajustar las cifras de eficacia (experimental) a las de efectividad (práctica clínica habitual), es decir, para pasar de la validez interna a la externa, se pueden llevar a cabo ensayos pragmáticos o naturalistas, aunque este tipo de estudios suelen ser costosos y de larga duración, y no están disponibles hasta bastante después de que se inicie la comercialización del fármaco. Por ello, no pueden utilizarse para las decisiones iniciales de determinación del precio, reembolso o selección de indicaciones y pacientes.

Ámbitos de medición de los resultados sanitarios

Existen dos ámbitos de medición de los resultados sanitarios: el del paciente individual y el de los grupos de pacientes o poblacional. Los resultados en el ámbito del

paciente pueden dividirse en clínicos, de calidad de vida, de satisfacción y económicos. Los ensayos clínicos han recogido tradicionalmente los resultados clínicos intermedios y de calidad de vida. De éstos, la medición de la calidad de vida ha significado un cambio sustancial en la evaluación de los resultados centrados en la perspectiva del paciente. De modo paralelo, el interés por la información sobre resultados de satisfacción con los servicios sanitarios ha aumentado considerablemente y pueden referirse a la falta de información sobre los efectos adversos del tratamiento o las listas de espera. Finalmente, los resultados económicos están relacionados con la utilización de recursos y con el coste de los servicios sanitarios; se dividen en directos, como los costes de las visitas médicas y del tratamiento, indirectos, como los asociados con la productividad laboral, e intangibles, como los relacionados con el dolor y con el sufrimiento.

Los resultados en grupos de pacientes o población se basan en información sobre morbilidad, mortalidad, incidencia y prevalencia de la enfermedad, junto con la productividad social y económica. Son de particular interés para los decisores sanitarios (Figura 2).

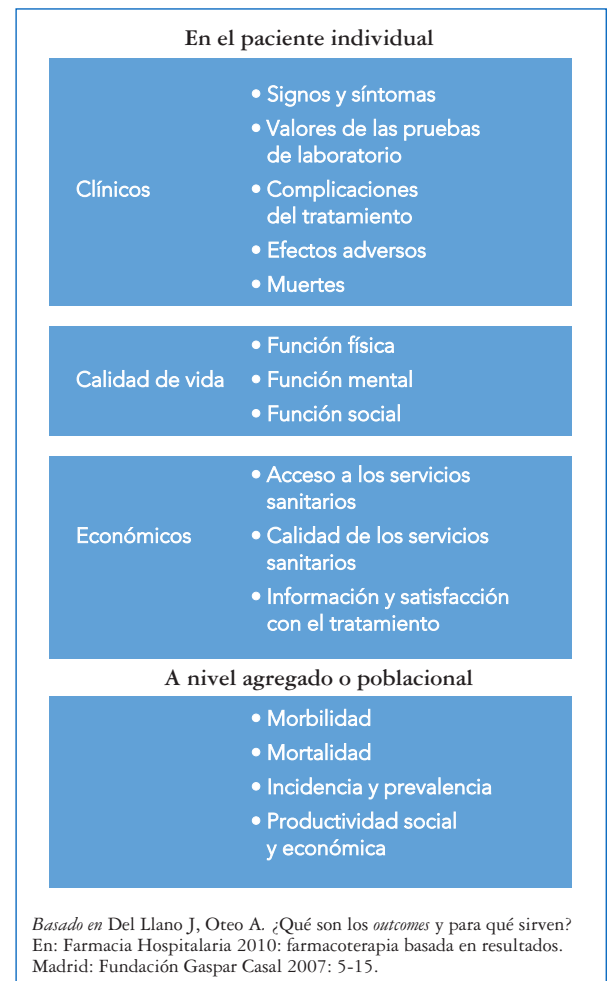


Figura 2. Tipos de resultados en la investigación de resultados en salud

La medida de resultados como parte de la asistencia

La mayoría de los sistemas sanitarios están de acuerdo en que mejorar la calidad asistencial de manera continua requiere la habilidad de identificar a aquellos proveedores (organizaciones y profesionales) que consigan los mejores resultados en la práctica clínica. Por ello, todos los programas de gestión de calidad de la práctica clínica están dirigidos a medir y evaluar los resultados obtenidos. En la asistencia sanitaria se han identificado cinco dimensiones importantes relacionadas con la calidad: la satisfacción del paciente, la información y el apoyo emocional, el bienestar y las comodidades, la eficiencia en la toma de decisiones, y los resultados (*outcomes*).

Los resultados constituyen el indicador de calidad líder por la gran significación que tienen en los cambios del estado de salud atribuibles a una tecnología dada, al conocimiento clínico o a las prácticas clínicas. Además, no hay que olvidar que los médicos generan más del 80% del gasto sanitario con sus decisiones.

Los procesos que guían al paciente a través de una institución sanitaria son complejos y precisan la participación de diversos actores hasta su conclusión. Atribuir los resultados de una intervención a uno de los servicios implicados es difícil; el conjunto de los servicios y el resto de los implicados (con mayor o menor impacto) constituyen la base de la obtención de un resultado u otro (Figura 3). A nivel práctico, es imposible deslindar las actividades desarrolladas por el fisiólogo antes, durante y después de la intervención de las actividades desarrolladas por los clínicos en la obtención de un beneficio o no en la salud del paciente (20).

La evaluación de los medicamentos en términos de su contribución al bienestar de los individuos: el papel de la evaluación económica

En general, la evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias pretende determinar el impacto de su utilización sobre el bienestar social,

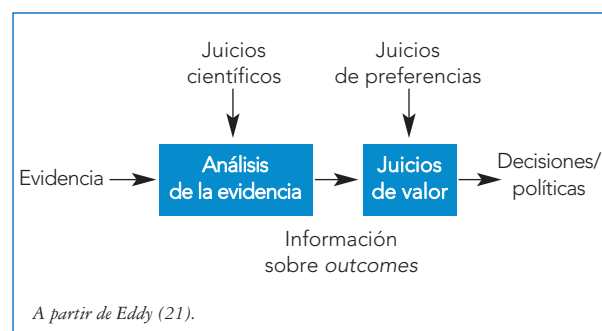


Figura 3. Componentes básicos de una decisión médica

en función de sus efectos sobre la salud y sobre los recursos.

El uso de un medicamento trata de mejorar el estado de salud de un individuo, por lo que la evaluación económica ha de considerar necesariamente su incidencia sobre el estado de salud de los pacientes a los que se les ha administrado y las variaciones en su bienestar (22).

Los beneficios en salud pueden consistir en:

- La reducción de la incidencia de una enfermedad.
- La reducción de la morbilidad de una enfermedad.
- La reducción de la mortalidad de una enfermedad.
- Los años de vida ganados por el tratamiento de una enfermedad.
- Las ventajas comparativas en términos de su posología.
- Las ventajas comparativas en términos de sus efectos secundarios.
- Las ventajas comparativas en términos de sus contraindicaciones e interacciones.

Evaluar la eficacia económica implica considerar no sólo los beneficios en salud, sino también efectos como el impacto sobre los recursos o los costes, que en último término afectan también el bienestar individual y social.

Existen una serie de métodos de evaluación económica de los medicamentos. Los más utilizados son:

- Análisis de minimización de costes (AMC).
- Análisis coste-efectividad/coste-utilidad (ACE/ACU).
- Análisis coste-beneficio (ACB).

Cuando se comparan dos o más opciones de tratamiento que tienen el mismo resultado sanitario (efectividad) en todas las circunstancias, los mismos riesgos y los mismos efectos secundarios, se trata de un análisis de minimización de costes. Dado que es difícil encontrar medicamentos con un nivel de efectividad idéntico, el análisis de minimización de costes tiene una relevancia limitada en la investigación empírica y en la toma de decisiones.

El análisis coste-efectividad compara los efectos positivos y negativos de dos o más opciones de tratamiento con fármacos. Los costes se valoran en unidades monetarias; y los beneficios, en las unidades elegidas de efectividad. El análisis coste-efectividad es aplicable cuando los efectos de los tratamientos farmacológicos comparados tienen un nivel de efectividad distinto pero comparten los mismos objetivos terapéuticos y, por lo tanto, pueden medirse en la misma unidad de efectividad. La unidad de efectividad utilizada más frecuentemente es el número de años de vida ganados.

El análisis coste-utilidad compara los costes (en unidades monetarias) de dos opciones de medicación diferentes con sus resultados medidos en años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC) ganados. Se trata, por consiguiente, de un análisis coste-efectividad en el que el resultado se

ajusta con medidas referentes al estado de salud del individuo. La valoración del estado de salud se realiza en función de un índice de salud asignado a cada uno de los estados o en función de la utilidad asignada a un estado de salud.

Finalmente, el análisis coste-beneficio compara los costes y los beneficios (expresados todos en unidades monetarias) de dos o más tratamientos con fármacos alternativos. Es el método de valoración más antiguo y su fundamentación económica es la más rigurosa, si bien presenta una serie de problemas en su aplicación, sobre todo por el rechazo que genera a menudo la valoración monetaria de la salud (20).

En resumen, la evaluación económica proporciona un marco conceptual para determinar cuantitativamente los beneficios y los costes de tecnologías y programas sanitarios, y determinar así la eficacia de los recursos asignados a los mismos. Los resultados de los análisis coste-efectividad y coste-utilidad, las dos modalidades de evaluación económica más utilizados en el campo de la salud, estiman los beneficios de las tecnologías en unidades clínicas y en AVAC, respectivamente; y los costes, en unidades monetarias.

Los resultados se expresan de manera sintética en forma de razón coste-efectividad incremental (RCEI) respecto a un tratamiento de referencia, que responde a la siguiente expresión:

$$RCEI = C2 - C1 / E2 - E1$$

Reflejan unidades monetarias (euros, dólares, etc.) por año de vida ganado (AVG), por AVAC ganado o por cualquier otro indicador de resultados.

EVALUACIÓN ECONÓMICA Y DECISIONES DE ASIGNACIÓN DE RECURSOS EN SALUD

Precios y reembolso de medicamentos

En el supuesto de un mercado de medicamentos en competencia perfecta, el propio mercado determinaría los precios, que se ajustarían a la regla de igualdad de los precios y de los costes marginales de producción de los fármacos. Los precios tenderían a aproximarse espontáneamente al coste de producción más bajo posible más una tasa de beneficio normal, es decir, similar a la media de otras actividades, con el correspondiente ajuste por el riesgo y por otros factores.

Sin embargo, igual que ocurre con el resto de los mercados de bienes y servicios relativos a la salud, la estructura del mercado de medicamentos dista bastante del modelo teórico de competencia perfecta. Una de las razones es que el principal mecanismo para promover la innovación, los derechos de propiedad intelectual,

confiere una exclusividad temporal al titular, que limita la competencia y, en algunos casos, concede un monopolio al oferente del producto. Independientemente de los derechos de exclusividad, la competencia en el mercado farmacéutico está limitada por factores tales como las barreras de entrada que suponen las marcas, el tamaño mínimo necesario para poder asumir los riesgos de la innovación, etc.

Por razones de equidad, los medicamentos se financian mayoritariamente con fondos públicos o mediante seguros, lo que implica que el coste de utilizarlos no recae sobre el consumidor. El médico, que tiene un papel clave en los medicamentos de prescripción, tampoco suele tener una responsabilidad económica en sus decisiones de prescripción. En cualquier caso, la información de que disponen los prescriptores y los consumidores sobre los precios y la efectividad de los medicamentos es bastante limitada como para tomar el tipo de decisiones racionales y eficaces que requiere el análisis económico del mercado.

Por otra parte, la mayoría de los países establecen mecanismos de regulación del precio y de la utilización de los medicamentos mediante la financiación selectiva de los mismos. Inicialmente la regulación de los precios se basaba en el coste de producción, un criterio poco adecuado en un sistema en que el precio de los nuevos medicamentos debe ser, por definición, superior a los costes de producción para recuperar la inversión en I+D realizada en el pasado y mantener, de esta forma, el incentivo para que las empresas sigan invirtiendo en el futuro.

Otro criterio para regular el precio de los medicamentos es tomar como referencia el precio que han establecido otros países, aunque se presenta un problema de circularidad y carece de un fundamento lógico o racional. En otros casos, se toma como referencia el precio de tratamientos similares ya existentes para la misma indicación. Este último enfoque ofrece una cierta lógica, pero no resuelve el problema de si un nuevo tratamiento que supone un mayor o menor avance terapéutico sobre los tratamientos existentes debe recibir un precio superior y cuál debe ser el sobreprecio en cuestión.

En los últimos años está ganando una creciente aceptación el concepto de precio basado en el valor. La evaluación económica es uno de los instrumentos más adecuados que pueden utilizarse para cuantificar este valor añadido y permite al regulador tomar decisiones más racionales. No obstante, la evaluación económica no ofrece una respuesta inequívoca a cuál es el precio concreto apropiado para un nuevo producto. Permite establecer un valor máximo aceptable en determinados supuestos. Normalmente, nadie pretende tampoco que la evaluación económica y la relación coste-efectividad resultante sean el único criterio para determinar el precio aceptable de un medicamento, dado que puede haber factores relevantes que no es posible integrar en dicho enfoque.

En España el Estado regula los precios de los medicamentos y determina las condiciones para su financiación pública. Por ello, aparece como una cuestión de sumo interés que exista una relación lógica entre los precios regulados de los medicamentos y lo que se podría denominar el “valor” de los mismos, que puede asimilarse a los beneficios derivados de su uso. Por este motivo, una correcta evaluación de los medicamentos se ha de centrar no sólo en una valoración de los costes, sino en una medición de los beneficios derivados de aquéllos y que se podrían sintetizar en las siguientes partidas:

- Ahorro de recursos (costes evitados).
- Mejora del estado de salud.
- Menores dolores, molestias y otros intangibles.

Las variables utilizables para valorar dichos beneficios podrían resumirse en la **Tabla II**. Las dos primeras se refieren a los tipos de análisis de evaluación que se han aplicado con gran amplitud en la industria farmacéutica en los últimos años, el análisis coste-efectividad y el análisis coste-utilidad, y no pasan de expresar los resultados o los beneficios de un tratamiento con un fármaco en términos no monetarios de AVG. Las dos últimas tratan de expresar los beneficios en términos monetarios.

A lo largo de los años en que se ha desarrollado la literatura sobre evaluación de proyectos sanitarios, ha existido una clara reticencia hacia aquellos métodos de evaluación que empleaban unidades monetarias en la valoración de los beneficios. Por ello, el análisis coste-efectividad/coste-utilidad se ha impuesto como método de evaluación frente al análisis coste-beneficio. Las razones principales no han sido únicamente las evidentes dificultades para valorar los resultados de los tratamientos farmacológicos en unidades monetarias, sino otras procedentes de la clase médica y de la sociedad en general, que veía con poco agrado la valoración monetaria de las magnitudes de tipo clínico.

Tabla II. Variables utilizables en el cálculo de los beneficios de una actuación terapéutica

- | |
|--|
| 1. Años de vida ganados |
| 2. Años de vida ganados ajustados por la calidad de vida |
| 3. Disponibilidad a pagar por los beneficios en salud y por el bienestar |
| 4. Aumentos de la productividad (salarios correspondientes a los años de vida ganados) y valoración del tiempo de ocio adicional |

Teoría y práctica

La evaluación económica no es más que información elaborada con el objetivo de ayudar a la toma de decisiones. Por lo tanto, el uso racional de la evaluación económica requiere un conocimiento preciso del contexto de la toma de decisiones que pretende apoyar. A fin de determinar los objetivos de los estudios, se debe identificar cuáles son los tipos de decisión que pretenden informar; por ejemplo: determinación del precio e inclusión en la financiación pública, selección de los tipos de pacientes para quienes la tecnología es más coste-efectiva, etc.

Desde un punto de vista general, se pueden considerar dos tipos de decisiones de asignación de recursos, según el presupuesto sea cerrado o abierto.

En el caso de que el presupuesto sea cerrado, el enfoque de optimización teórico implicaría definir un objetivo, por ejemplo, maximizar los AVAC ganados por el sistema en un periodo dado, calcular la relación coste-efectividad (coste por AVAC) para todas las tecnologías disponibles y, finalmente, seleccionar aquellas con una razón coste-efectividad más favorable (más baja)³ que permita el presupuesto disponible. Se puede suponer que el sistema se basa en un principio de equidad horizontal, por lo que en el cálculo del impacto presupuestario de cada tecnología hay que tener en cuenta el gasto que implicaría ofrecer cualquiera de las tecnologías calculadas a todos aquellos que las necesitan clínicamente y que demandan al sistema.

Si el presupuesto es abierto, la opción es establecer un umbral máximo respecto de la razón coste-efectividad para decidir la incorporación o la exclusión de nuevas tecnologías del catálogo de servicios que presta un sistema sanitario. De hecho, este criterio no tiene por qué limitarse a nuevas tecnologías, sino que sería más coherente reevaluar periódicamente la razón coste-efectividad de todos los tratamientos cubiertos por el sistema y proceder a la consiguiente revisión del catálogo. Sin embargo, en la práctica la eliminación de prestaciones cubiertas previamente o la negociación a la baja de su precio para hacerlas más coste-efectivas no parecen ser medidas fácilmente adoptables por los gestores y por los responsables políticos de los sistemas de salud.

Experiencia internacional y nuevos mecanismos de fijación de precios y reembolso

Un reciente texto de J. del Llano, J. L. Pinto y J. M. Abellán (27) revisa la utilización de las guías para la evaluación económica, los costes estándares y las experiencias de cuarta garantía (barrera). En un entorno donde los recursos son cada vez más escasos es esencial elegir entre las distintas

³ Se omite en este análisis la importante distinción entre opciones excluyentes y no excluyentes.

alternativas posibles de la forma más racional posible. Por este motivo, la evaluación económica se está convirtiendo en una herramienta imprescindible en la toma de decisiones.

Posiblemente, nadie discutiría en la actualidad la conveniencia de que las decisiones de asignación de recursos en salud tengan en cuenta información relevante que proviene de la evaluación económica. Si se aceptan la pertinencia y la legitimidad de la eficacia como criterios de decisión, parece lógico concluir que es necesario, o por lo menos conveniente, asegurar la validez de los instrumentos disponibles para medirla.

Las técnicas de evaluación económica constituyen el conjunto de instrumentos que permiten tomar decisiones de asignación de recursos de forma más rigurosa y consistente. En algunos países se utilizan de forma explícita y sistemática para informar decisiones tales como el establecimiento del precio o la financiación, por un tercer pagador, de medicamentos y tecnologías sanitarias. En otros se emplean de forma discrecional y poco transparente. Finalmente, en un tercer grupo de países entre los que posiblemente se incluiría España, la evaluación económica se realiza de forma esporádica en la toma de decisiones y parece constituir más bien una forma de justificación de decisiones adoptadas con criterios distintos a la eficacia o simplemente un instrumento de promoción de nuevas tecnologías que se pretende introducir en la práctica clínica. Todo ello ha originado una cierta desconfianza hacia los estudios de evaluación económica, cuya metodología se considera manipulable y manipulada en función de los intereses particulares de sus promotores.

En este nuevo escenario también es relevante elaborar una lista de costes estándares, justificada por la conveniencia de eliminar la variabilidad indeseada en el cálculo de costes de las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias. El fracaso en la contención del crecimiento de los costes farmacéuticos fue el catalizador que propició que, a principios de los años 90, el Gobierno australiano, primero, y las provincias canadienses de Ontario y Columbia Británica, después, conminasen formalmente a los fabricantes a que demostrasen que sus nuevos productos “valían lo que costaban” (esto es, que su ratio incremental coste-efectividad era aceptable) como condición previa para ser reembolsados (financiados) por el sector público. Este criterio se conoce comúnmente como cuarta barrera y se ha ido extendiendo a varios países, sobre todo europeos.

La diseminación de la cuarta barrera ha dado lugar a diferentes manifestaciones nacionales que, si bien comparten un buen número de rasgos en común, también ofrecen sus propias especificidades. Tales particularidades tienen que ver con el carácter formalizado (obligatorio) o no (voluntario, recomendado) de la cuarta barrera; con su amplitud, incluyendo o no otras tecnologías mé-

dicas; con el tipo de decisiones que informa (reembolso, negociación y fijación de precios, prescripción); con los rasgos del proceso de evaluación de la evidencia aportada por las compañías farmacéuticas (existencia o no de guías de evaluación económica, composición de los comités evaluadores y responsabilidad en la toma de decisiones); con los comités evaluadores de la evidencia suministrada (umbrales coste-efectividad); y, por último, con el impacto real que tienen las recomendaciones formuladas por las comisiones evaluadoras sobre las decisiones de las autoridades sanitarias.

El sondeo de la evidencia internacional sobre la instauración de sistemas nacionales de racionamiento basado en la evaluación económica o cuarta barrera ha permitido observar varias realidades. La expresión “cuarta barrera” encierra en sí misma una fuerte carga peyorativa que, como se muestra en este estudio, no está justificada. En primer lugar, al menos en el caso de los medicamentos, cualquier sistema de reembolso que no sea inclusivo puede representar por sí mismo una barrera de entrada al mercado. En segundo lugar, no es correcto concebir la aplicación de dicho criterio como un instrumento de contención de costes, lo cual no obsta para que pueda producirse ese ahorro. La “barrera” de la evaluación económica es, en efecto, un criterio de eficacia, de comparación de costes y beneficios de las opciones disponibles, similar al que realiza cualquier consumidor individual en sus decisiones de compra privadas. En este caso, se aplica a decisiones de asignación de recursos colectivos para garantizar que las tecnologías financiadas sean aquéllas que demuestren que valen –por lo menos– lo que cuestan, lo cual beneficia tanto al sistema sanitario como a la industria innovadora, que recibe unas señales claras sobre qué tipo de productos espera de ella la sociedad.

Un conjunto destacado de países (Australia, Finlandia, Reino Unido, Suecia, Canadá, Países Bajos) exigen de manera obligatoria la evaluación económica de las tecnologías que aspiran a ser financiadas con fondos públicos. En la mayoría de los casos, la cuarta barrera sólo atañe a medicamentos de nueva factura, si bien unos pocos sistemas incluyen, además, otro tipo de tecnologías (aparatos y procedimientos). Un segundo grupo de naciones utilizan de manera discrecional la cuarta barrera (Alemania, Irlanda, Portugal). Para otros países (Italia y Francia) la presentación de evidencia coste-efectividad es voluntaria y/o recomendada. En último lugar se hallan casos como el de España, donde la evaluación económica simplemente permanece ausente en la toma de decisiones respecto de la financiación de nuevas tecnologías.

El balance acerca de la repercusión que, en la práctica, tiene la cuarta barrera sobre las decisiones de financiación de las agencias de reembolso de los países analizados está limitado por la escasa información disponible. No obstante, pueden extraerse conclusiones interesantes.

Para empezar, resulta relativamente frecuente que los comités de cuarta barrera recomienden la financiación de la tecnología en revisión, pero casi siempre de un modo cualificado (esto es, restringida a determinadas indicaciones y a grupos de pacientes). Queda bastante claro en el caso del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), mientras que el sistema canadiense es mucho más duro a este respecto, exhibe una tasa de rechazo de nuevas tecnologías superior al 50%. No obstante, parecen existir ciertos indicios (tímidos, bien es cierto) de que las exigencias provenientes de organismos como el NICE pueden estar favoreciendo la cantidad y la calidad de las evaluaciones económicas realizadas por la industria. Asimismo, al menos en el caso del NICE, parece que poseer una ratio coste-efectividad por encima de un umbral considerado "aceptable" reduce la probabilidad de reembolso de la tecnología en cuestión. Finalmente, no siempre se verifica el nivel de coherencia que sería deseable entre las recomendaciones efectuadas por los comités de cuarta barrera y las efectuadas por las instituciones de reembolso; aun en los casos en los que sí se comprueba dicha coherencia, tampoco puede concluirse una correlación firme entre las recomendaciones y los niveles de consumo y coste de las tecnologías evaluadas.

Es indudable que el gasto en nuevos medicamentos y tecnologías crece sin cesar en España y en los países del entorno europeo. Sin embargo, este hecho en sí mismo no puede juzgarse positivo o negativo. No es relevante que crezca y a qué tasa lo haga, sino que lo que se gaste con dinero público sea en tecnologías que merezcan la pena, que produzcan ganancias objetivas en salud a un precio asumible. En términos económicos, si los beneficios que aportan los nuevos medicamentos y tecnologías son mayores que sus costes en términos marginales, el incremento del gasto tendría un beneficio marginal positivo y sería adecuado. No obstante, si esto no sucede, el incremento del gasto sería ineficaz y generaría un despilfarro de recursos. Por lo tanto, el problema no es gastar más o menos, sino más bien cómo se gasta y en qué. El sentido común dice que lo primero sería asegurarse de que los nuevos medicamentos y tecnologías se utilizan adecuadamente, ya que el mal uso es un problema muy serio de salud pública y también económico. La medicalización de la vida cotidiana no es asunto baladí. Considerando aspectos éticos, el objetivo debe ser fomentar la eficacia y no la mera contención de los costes.

El establecimiento del requisito de eficacia (o cuarta garantía) es un instrumento para asignar recursos en salud, teniendo en cuenta la relación entre coste y resultados en salud. La Administración puede que gaste menos o no, pero gastará mejor y sólo en lo adecuado. La industria realmente innovadora ganará, pues se identificarán los productos eficaces frente a los que no lo son, se incentivará la inversión al conseguir precios adecuados al valor que aporta cada innovación. En definitiva,

ganaríamos todos, puesto que mejoraría la eficacia global del sistema.

Cabe señalar que los mecanismos de regulación del precio y de la financiación de los medicamentos suelen ser muy rígidos; es decir, una vez establecido el precio de un producto e incluido con unas ciertas indicaciones en la cobertura de un sistema público, es aparentemente casi imposible reducir el precio o eliminarlo de la cobertura pública, aunque surja la evidencia de una mayor utilización o de una menor efectividad de las que se supusieron cuando se establecieron el precio y la financiación. Normalmente, el único tipo de evidencia que da lugar a una decisión drástica posterior a la comercialización es la aparición de efectos secundarios graves, que implica a menudo la retirada de la autorización. En cuanto al precio de los nuevos productos, sólo suele bajar cuando expira la patente y entran en juego la competencia de los genéricos o regulaciones de reducción automática del precio. La consecuencia es que los decisores públicos suelen ser reacios a aceptar una nueva tecnología mientras no exista una evidencia concluyente sobre su efectividad y eficacia.

En este sentido, sería deseable revisar las experiencias existentes y sugeridas para aumentar la flexibilidad de los mecanismos de regulación y financiación que implican que diversos actores se comprometen a compartir los riesgos financieros de decisiones tomadas cuando el impacto sanitario y financiero de una nueva tecnología es todavía muy incierto. Se trata de los denominados contratos o acuerdos para compartir riesgos.

En diversos países, incluida España (aunque de forma poco transparente en este caso), se han aplicado acuerdos entre la Administración y las empresas farmacéuticas, que condicionan el precio autorizado a un máximo de unidades vendidas.

En Australia se han establecido mecanismos que implican a los propios pacientes, los cuales firman un acuerdo formal mediante el cual aceptan que el tratamiento se interrumpa si un determinado tratamiento de alto costo no produce el beneficio esperado.

Muy recientemente (23), se ha llevado a cabo una investigación sobre el uso de la evaluación económica en las decisiones del *National Health Service* (NHS) a partir de una revisión con estudio empírico. Las fuerzas que empujan a usar más evaluación económica en la asignación de recursos tienen que ver con hacer más racional el proceso de decisiones y las propias decisiones. La experiencia del NHS muestra que las organizaciones de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) tienen objetivos claros y consensuados: estar cercanas a la función de financiación, contar con procesos sistemáticos acerca de la cobertura de las tecnologías, establecer roles claros para los miembros de estas organizaciones y considerar el impacto completo de las decisiones.

Sorenson, Drummond y Kanavos (24) destacan, por un lado, que lamentablemente en las agencias de ETS se

produce una preocupante falta de transparencia, que abarca desde los criterios de decisión hasta la implicación de otros agentes que garantice que la toma de decisiones sea abierta, sistemática y no sesgada. Ello lastra su legitimidad y eficacia. Por otro lado, subrayan la falta de entendimiento y de evidencia en la aplicación práctica de la ETS en el proceso (de toma de decisiones) y el resultado (asistencia, costes, innovación...) hace que sus productos, los informes, no suelen ser relevantes ni tenidos en cuenta por los actores principales: los médicos. Finalmente, la mayoría de sus evaluaciones se centran en las nuevas tecnologías. Deberían prestar mayor atención a tecnologías, productos, servicios y prácticas en obsolescencia, inefectivas e ineficaces, para que dejaran de utilizarse si fuera posible.

En un interesante informe publicado por un comité de revisores nominados por el Instituto de Medicina de EE. UU. (25), se presentan en sintéticas aseveraciones aquellas recomendaciones útiles para la práctica en los distintos niveles respecto de lo que se conoce que funciona en asistencia sanitaria, es decir, respecto de lo que existe evidencia científica (explícita, sistemática y susceptible de réplica) acerca de la efectividad del servicio, programa o tecnología. Se sabe que pacientes, clínicos, financiadores y otros decisores tienen a menudo una perspectiva de contexto diferente de lo que constituye evidencia de efectividad. Factores del paciente —como comorbilidad, riesgos sumergidos, adherencia al tratamiento, severidad— o de la propia asistencia —como tiempos de espera, calidad— pueden afectar a la aplicabilidad de los resultados de un estudio concreto o a una decisión clínica particular.

La evaluación económica de la Farmacogenómica

La tecnología sanitaria aporta innovaciones que suponen avances de distinta relevancia en la efectividad de la prevención y del tratamiento de enfermedades. Pero este progreso implica costes que crecen exponencialmente y que cuestionan la capacidad y la sostenibilidad financiera de los sistemas sanitarios y, en último término, el acceso equitativo a los beneficios de la innovación. Es especialmente evidente en el campo de la Oncología. Más recientemente, la Farmacogenómica está abriendo una nueva perspectiva en el tratamiento de diversas enfermedades, especialmente del cáncer, en lo que se ha dado en llamar la medicina individualizada. Los test genéticos y una investigación clínica que identifique los efectos de los tratamientos en función de las características genéticas permitirán avanzar en una práctica de la medicina ajustada a las características genéticas de cada paciente. Se abren, así, nuevas perspectivas de tratamiento: tratar sólo a los pacientes que se benefician de un fármaco o que no presentan determinados efectos adversos, diagnosticar y tratar de manera precoz, etc. Por otra parte, la medicina individualizada implica en algunos casos in-

crementos de costes sustanciales que cuestionan su viabilidad financiera, por lo que no son asumidos fácilmente por los sistemas públicos. La accesibilidad y la equidad de las políticas de salud quedan en entredicho entonces, si sólo las personas con elevados ingresos tienen acceso a las nuevas tecnologías en el sector privado.

Veenstra *et al.* (26) han descrito algunas enfermedades con un componente genético identificado para las que los tratamientos existentes parecen ser coste-efectivos (Tabla III). Sin embargo, estas apreciaciones deben evaluarse de manera rigurosa y sistemática para cada producto y aplicación. Ello requerirá un esfuerzo de evaluación considerable, así como una mayor difusión y transparencia de los procesos y resultados de las evaluaciones, la coordinación y colaboración entre las agencias evaluadoras, y el establecimiento de estándares metodológicos sólidos, entre otros factores.

LA ESTANDARIZACIÓN DE LA METODOLOGÍA DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA

Aspectos generales

Uno de los aspectos que se ha de considerar en la utilización de la evaluación económica como instrumento de regulación y de toma de decisiones es la validez de los estudios. Una estrategia para minimizar posibles sesgos intencionados o aleatorios en las evaluaciones económicas es la estandarización de la metodología, es decir, el establecimiento de unas normas precisas para la realización de los estudios que eviten los sesgos tanto intencionados como involuntarios por parte de los analistas y que garanticen, así, la validez de los resultados y la comparabilidad de los estudios individuales. Todos los países que aplican de forma regular la evaluación económica han establecido directrices y estándares metodológicos (véase www.ispor.org). En España se han puesto en marcha algunas iniciativas para la estandarización metodológica de los estudios de evaluación económica, pero, ante la au-

Tabla III. Ejemplos de grupos de enfermedades en los que la aplicación de la Farmacogenómica puede ser coste-efectiva

Área	Enfermedad
Oncología	Cáncer de mama, cáncer de colon
Enfermedades infecciosas	Hepatitis C, VIH/sida
Enfermedades respiratorias	Asma
Enfermedades cardiovasculares	Hiperlipidemia
Enfermedades mentales	Depresión, Alzheimer

Fuente: Veenstra *et al.* (26).

sencia de una aplicación regulada y sistemática de estos instrumentos a efectos de fijación de precios y financiación de tecnologías, las directrices no son más que una referencia de uso opcional para los analistas.

Cabe preguntarse, entonces, cuál es la utilidad del presente trabajo. En primer lugar, existe una creciente tendencia internacional a aplicar la evaluación económica en la toma de decisiones en salud. Es previsible que esta tendencia se concrete antes o después en España, tanto a nivel central como en algunas comunidades autónomas. Un reciente informe de la Agencia Estatal de Evaluación de las Políticas Públicas y la Calidad de los Servicios (AEVAL), dependiente del Ministerio de Administraciones Públicas, analiza el Plan Estratégico de Política Farmacéutica para el Sistema Nacional de Salud (2004). Entre las medidas sugeridas por el informe para avanzar en los objetivos de dicho plan se encuentra permitir “la aplicación efectiva del principio de financiación selectiva”, para lo que considera necesario implantar un “procedimiento reglado y basado en la evidencia científica” que cuantifique el valor terapéutico de los medicamentos sobre el análisis coste-efectividad. Asimismo, afirma que es preciso que Estado y comunidades autónomas planteen de manera conjunta una línea de trabajo a fin de evaluar la utilidad terapéutica de los medicamentos, bajo la coordinación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Incluso en el caso de que los resultados simplemente fuesen asumidos de manera voluntaria por analistas, sociedades científicas y patrocinadores de los trabajos (habitualmente, la industria), ello contribuiría a reducir la posibilidad de sesgos, mejoraría la calidad y la comparabilidad de los estudios individuales, y, en último término, aumentaría enormemente la validez, la credibilidad y la respetabilidad de los mismos.

Experiencias de estandarización de la evaluación económica en el mundo y en España

Existe una abundante literatura que analiza, compara y debate la estandarización de la evaluación económica en salud. A nivel descriptivo, la fuente más completa es la citada página web de la *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR): www.ispor.org. Dos recientes estudios realizados en España aportan elementos adicionales de análisis y crítica de los principales ejemplos de estandarización existentes en el mundo (27, 28).

Cabe señalar que las primeras propuestas de estandarización fueron recibidas con muchas críticas, especialmente por parte de la comunidad académica, que auguraba todo tipo de efectos negativos si se introducían, a saber, se afectaría la investigación metodológica e incluso la realización de estudios aplicados si los estándares eran muy rígidos y exigentes. Posiblemente, detrás de

esta resistencia había una visión entre romántica e interesada de la evaluación económica como una actividad de investigación académica creativa, que bajo la estandarización metodológica tendería a convertirse en una actividad rutinaria, más próxima a la contabilidad que a la investigación científica. Quizá esta postura estaba en lo cierto: para convertirse en una herramienta habitual en la toma de decisiones la evaluación económica tiene que convertirse en una herramienta de análisis protocolizada, cuya aplicación y resultados no dependan básicamente de la creatividad y de la imaginación del analista. Aunque esta tendencia se ha confirmado en parte, ello no ha supuesto una menor actividad creativa e investigadora en los aspectos teóricos de la evaluación económica, al igual que en la práctica y en la investigación clínicas la estandarización de procedimientos no ha ido en detrimento del avance de la investigación.

En cualquier caso, ni los analistas ni los académicos impulsaron la estandarización, sino que la introdujeron las agencias de evaluación de los países que empezaron a precisar las evaluaciones económicas como requisito para la financiación pública de nuevos medicamentos, concretamente las de Australia y Ontario (Canadá). En el momento actual, nadie discute la pertinencia de la estandarización de la evaluación económica para la toma de decisiones. El debate se ha trasladado al ámbito, a los criterios y a las reglas de la estandarización. Hay partidarios de una estandarización muy detallada, que prima la comparabilidad y la ausencia de sesgo, mientras que otros abogan por una estandarización más vaga y genérica que prima la flexibilidad y la discrecionalidad del analista. También existen diferencias entre modelos de estandarización en múltiples cuestiones específicas: la elección de las opciones de referencia (comparadores), la selección de las categorías de costes que se deben incluir, la aplicación y el valor de la tasa de descuento, etc.

El informe *Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias* (28) mencionado anteriormente constituye la segunda iniciativa de estandarización en España y ha recibido un cierto apoyo de la Administración. Vale la pena comentarlo brevemente, pues, si bien por el momento no constituye una norma obligatoria ni ninguna agencia u organismo público lo ha asumido formalmente, es posible que se convierta en una referencia para futuras iniciativas en esta línea, a las que tal vez podrán añadirse recomendaciones más específicas como las que se proponen en este trabajo para la Farmacogenómica y para la medicina individualizada.

El informe se inspira voluntariamente en las guías en vigor que gozan de mayor prestigio y reconocimiento internacional. En este sentido, supone una excelente puesta al día de lo que se está haciendo a nivel internacional al respecto. Quizá la principal crítica que se puede formular es la ausencia de unos principios generales que guíen la elección de opciones metodológicas concretas

entre las diversas opciones en liza y que aportarían coherencia lógica y teórica a la propuesta en su conjunto. En cualquier caso, los autores entienden que la tarea de concreción de los criterios la asumirán las agencias u organizaciones con capacidad para exigir la presentación de estudios con la finalidad de tomar decisiones administrativas.

Más específicamente, sorprende que entre los posibles comparadores se mencione la tecnología más habitual, pero no la opción más eficaz disponible, lo que supone que las nuevas tecnologías se podrían estar comparando con alternativas poco eficaces, con lo que se estaría contribuyendo a perpetuar la ineficacia establecida. También es criticable la recomendación de “recoger variaciones salariales” para cuantificar los cambios de productividad, pues supondría otorgar una mayor valoración a las mejoras en salud de los individuos que tienen unos salarios más elevados, lo que estaría posiblemente en contradicción con los criterios de igualdad y equidad que inspiran el Sistema Nacional de Salud.

La estandarización de la metodología en Farmacogenómica

Los aspectos específicos de la Farmacogenética que se deben estandarizar son aquellos cuyos sesgos pueden afectar en mayor medida los resultados de los análisis. En los estudios de coste-efectividad farmacogenéticos el valor de la RCEI (ratio coste-efectividad incremental) está condicionado por factores tales como las características de la enfermedad, las características del medicamento o las características de la prueba de laboratorio.

A partir de una revisión de la literatura, Phillips *et al.* (29) identificaron los siguientes factores como principales determinantes de la relación coste-efectividad de las pruebas de laboratorio:

- Prevalencia de la mutación genética y de la enfermedad.
- Severidad y coste de la enfermedad o del resultado de la prueba diseñada para predecir o para diagnosticar.
- Fuerza de la asociación entre la mutación genética y los resultados clínicos.
- Disponibilidad de intervenciones eficaces que se pueden implementar sobre la base de la información genética y que reducen la relevancia del acontecimiento en comparación con la atención estándar.
- Finalidad de las pruebas: predecir futuros riesgos (diagnóstico predictivo), establecer un diagnóstico inmediato o tomar decisiones de prescripción.
- Coste, tiempo y exactitud de la prueba, y si los resultados proporcionan información para una sola condición o para condiciones múltiples.
- Coste del asesoramiento (si es relevante).

- Costes indirectos y beneficios tales como a qué miembros de la familia se les realiza la prueba y el potencial riesgo de aislamiento si se divulgan los resultados.

En estos puntos y en otros nuevos que se identifiquen en este proyecto o en el futuro deberían realizarse los mayores esfuerzos de estandarización.

Variables de efectividad relevantes

Los principales beneficios previsibles de la medicina individualizada o estratificada en Oncología se derivan de que permite restringir el tratamiento a un grupo seleccionado. Ello implica uno o varios de los siguientes beneficios:

1. Mayor efectividad por individuo tratado, como consecuencia de que se pueden identificar los grupos de pacientes en los que el tratamiento es (más) efectivo.
2. Menos efectos secundarios, dado que se reduce en general el número de pacientes tratados que no obtienen beneficio y se puede evitar el tratamiento de pacientes en los que se prevé que los efectos secundarios serán muy graves y superarán a los beneficios esperados.
3. Posibilidad de mejorar la evolución de la enfermedad si una prueba genética permite la prevención o el diagnóstico precoz de la enfermedad.
4. Posible ahorro de costes en los tres supuestos anteriores.

El siguiente punto que se plantea es qué variables se han de utilizar para medir los posibles beneficios identificados. La supervivencia adicional debería medirse en años de vida o, preferiblemente, en AVAC ganados. Este indicador permite comparar los beneficios y, por consiguiente, la efectividad respecto del coste de las terapias oncofarmacoeconómicas con los obtenidos por los tratamientos para otras tecnologías. En el caso de los test genéticos, se debería expresar el impacto que tendrá la aplicación del test en términos de mejora en salud, o bien en otras dimensiones de utilidad o bienestar, pues una capacidad o precisión mayores en el diagnóstico no implican por sí mismas un mayor bienestar social.

Diseño de los estudios

Los estudios de evaluación económica adoptan diversos diseños. Esto es, utilizan distintas combinaciones de ensayos clínicos —convencionales o con información adicional para la evaluación económica (los llamados *piggy-back trials*), ensayos naturalistas, estudios de seguimiento—, que habitualmente se integran en modelos analíticos como los árboles de decisión y los modelos de Markov deterministas o con simulación de Monte Carlo.

Uno de los aspectos que se deben considerar se refiere a las características de los estudios empíricos antes mencionados; se ha de evaluar en qué medida proporcionan una información adecuada a los estudios de evaluación económica. Concretamente, debería establecerse cuál es la duración de dichos estudios, el tamaño de la muestra, los criterios de selección de los pacientes, las variables finales de valoración, etc., es decir, el conjunto de características que deberían tener los estudios para basar en ellos una evaluación económica.

Valores umbral y criterios complementarios

Uno de los criterios más habituales recomendados por la teoría y frecuentemente utilizado en la práctica para determinar el precio y la financiación de una nueva tecnología es el establecimiento de un valor umbral (coste por AVAC) por debajo del cual se aconseja en principio la financiación de la tecnología o, en caso contrario, su rechazo. Obviamente, un valor de este tipo no se aplica ni se debe aplicar de forma automática y rígida, puesto que pueden existir otros criterios legítimos, por ejemplo, la regla de rescate que afirma que la sociedad suele valorar más las ganancias de salud en individuos con riesgo de muerte inminente o con enfermedades crónicas y altamente incapacitantes. Sería deseable explorar en qué medida los beneficios en los enfermos oncológicos pueden merecer una valoración más alta que la media.

Por otra parte, los decisores públicos suelen interesarse no sólo por la RCEI de una nueva tecnología, sino también (a menudo, mucho más) por su impacto agregado, especialmente sobre los presupuestos farmacéuticos y sanitarios. Es especialmente relevante en el caso de la medicina individualizada, ya que, por definición, permite reducir el número de individuos tratados innecesariamente con los consiguientes ahorros para el sistema. Pero esta misma ventaja implica que los gastos en I+D se deben recuperar con un número más bajo de tratamientos, lo que en principio supondrá un precio más alto que si el medicamento fuese utilizado por un número mayor de pacientes. En resumen, cabe prever que los medicamentos para tratamientos individualizados ahorrarán globalmente recursos, pero su precio por tratamiento será, en igualdad de condiciones, considerablemente mayor debido a su menor utilización, tal como ocurre con los medicamentos “huérfanos” para enfermedades raras.

En definitiva, cabe esperar que con precios superiores, los reguladores y los financiadores serán cada vez más sensibles a los factores que determinan el volumen de unidades vendidas: indicaciones teóricas y efectivas, número de pacientes tratados, dosis, etc.; y a las posibles incertidumbres sobre estos puntos.

Horizonte temporal del análisis

En los estudios de evaluación económica en pacientes oncológicos, el horizonte temporal debería coincidir probablemente con la supervivencia. Dado que habitualmente los ensayos clínicos sobre la eficacia de nuevos tratamientos tienen una duración inferior y presentan los resultados en términos de mortalidad o supervivencia a un tiempo limitado de seguimiento, se deberían introducir recomendaciones para extrapolar estos resultados mediante modelos.

Categorías de costes relevantes

En cuanto al cálculo de los costes obtenidos en estudios experimentales, es preciso ajustar los datos de utilización de recursos extraídos de ensayos clínicos para eliminar los costes derivados del protocolo y añadir aquéllos que se producirán previsiblemente en la práctica. En este contexto, suele ser útil utilizar como referencia los protocolos y las directrices clínicas —aunque tengan un carácter teórico— ajustados por la experiencia —obtenida mediante informes, encuestas, grupos focales, etc.— de grupos de expertos clínicos que estén en contacto directo con la práctica asistencial, es decir, con las pautas reales de tratamiento y de utilización de recursos sanitarios.

Las categorías de costes considerados en el análisis no presentan, en principio, ninguna razón para que se haga un tratamiento específico en el ámbito de la Oncofarmacogenética. Desde un punto de vista práctico, podría ser útil establecer un listado de costes estándares únicos para aquellos recursos que aparecen más frecuentemente en las evaluaciones realizadas en este ámbito.

Opción de tratamiento de referencia (comparador)

Toda evaluación económica es una comparación entre dos o más opciones. Los manuales indican que las tecnologías deben compararse con todas las opciones técnicamente disponibles. A menudo, esta recomendación es inviable y, debido a falta de información, de tiempo o de recursos, es preciso limitar el análisis a una o a pocas opciones de referencia. Los criterios para seleccionar dichas opciones son múltiples y pueden responder en parte a distintas perspectivas y objetivos. Idealmente, una nueva tecnología se debería comparar con la más eficaz de las existentes en el momento, aunque a menudo no se dispondrá de esta información. La práctica más frecuente es tomar como opción de referencia el tratamiento más utilizado. Sin embargo, si éste no representa la opción más eficaz (coste-efectiva), la nueva tecnología se considerará más eficaz que si se la compara con la opción más eficaz entre las previamente disponibles. Los manuales aconsejan también incluir la opción de “no hacer nada”, aunque se trate de una opción difícil de definir operativamente y cuyos efectos pueden ser complicados de conocer. La metodología propuesta por el programa CHOICE de la OMS ha retomado recientemente esta recomendación.

Constituye una limitación práctica que los ensayos clínicos en los que se basan las evaluaciones económicas hayan elegido unos tratamientos de referencia adecuados para los objetivos primarios del ensayo clínico (por ejemplo, obtener el registro del medicamento), pero no los adecuados para la evaluación económica. Por otra parte, la efectividad de los tratamientos comparados en una evaluación económica debería provenir idealmente de ensayos clínicos realizados con los mismos tratamientos (estudios *face-to-face*).

La opción más habitual suele ser aplicar un modelo que utiliza información externa (sobre adherencia, discontinuidad, errores diagnósticos, etc.) de otros estudios o fuentes de información apropiadas para ajustar la eficacia de la experimentación controlada a la efectividad previsible en la práctica real.

COMENTARIOS FINALES

La sociedad se enfrenta a los siguientes objetivos: promover la innovación que ofrezca opciones más efectivas para mejorar la salud y asegurar la accesibilidad de las nuevas tecnologías a los individuos que puedan beneficiarse de las mismas. Dada la inevitable limitación de recursos que afronta cualquier sociedad, puede parecer que existe un conflicto entre dichos objetivos. Pero resulta engañoso contraponer innovación y accesibilidad, ya que la innovación que no es accesible para los que la necesitan no tiene ningún efecto sobre la salud y sobre el bienestar. Las sociedades que plantean la salud como un derecho que el Estado debe proteger han establecido sistemas de salud públicos y, en general, universales, que pretenden asegurar la equidad en el acceso a los servicios sanitarios; en definitiva, la igualdad en el acceso a la innovación tecnológica en salud. Esta igualdad requiere la financiación pública de los servicios sanitarios, por lo menos en la medida necesaria a fin de que los ingresos de los individuos no constituyan una barrera para acceder a dichos servicios.

La innovación tiene también una dimensión empresarial; una gran parte de la actividad innovadora depende de la iniciativa privada, para la cual la innovación es una fuente de ventajas competitivas y, en último término, de beneficios. Sin embargo, los incentivos que el mercado ofrece a la iniciativa privada para innovar no siempre coinciden con la innovación socialmente necesaria, tal como es percibida por la sociedad, por los expertos o por los responsables de las políticas de salud.

El coste creciente de las innovaciones tecnológicas en salud ha exacerbado en las últimas décadas la tensión entre innovación y accesibilidad. Para asegurar el acceso a todos los que lo necesitarían, el gasto sanitario tendría que crecer a un ritmo y hasta niveles percibidos como insostenibles por la sociedad y por los responsables políticos.

Frente a estos retos, la evaluación económica está adquiriendo un papel creciente como instrumento de ayuda en la toma de decisiones relacionadas con la financiación y con la determinación del precio de las tecnologías sanitarias en un gran número de países. En último término, se trata de compatibilizar la incorporación de las nuevas tecnologías y la accesibilidad de las mismas para toda la población que puede beneficiarse de ellas, priorizando las que ofrecen una mejor relación coste-efectividad. Esto genera múltiples tensiones entre las empresas —que intentan recuperar los costes y obtener los beneficios empresariales de la innovación—, los pacientes —que quieren acceder a los mejores tratamientos disponibles— y los responsables de los sistemas sanitarios y de las finanzas públicas. La ETS no puede resolver todos los conflictos ni contentar a todas las partes implicadas, pero puede constituir un instrumento para racionalizar y hacer más aceptable socialmente la inevitable asignación de recursos escasos entre aplicaciones beneficiosas prácticamente ilimitadas.

Con objeto de mejorar la utilización de la evaluación económica en la toma de decisiones sanitarias, es necesaria voluntad política para aplicarla, pero también un amplio grado de aceptación de la misma entre los profesionales y los ciudadanos. La aceptabilidad depende, a su vez, de la credibilidad de los estudios y de la transparencia de los procesos que los aplican.

Uno de los requisitos para asegurar la validez, la transparencia y la credibilidad de la ETS es estandarizar la metodología aplicada. Los países que han hecho una apuesta seria en esta línea han adoptado guías y estándares metodológicos explícitos, así como procedimientos de aplicación transparentes y, en algunos casos, diversos mecanismos de participación democrática en su diseño y aplicación. El NICE británico es, sin duda, el paradigma de esta posición. El éxito del NICE se debe al fuerte apoyo público que recibió desde el principio y que ha conservado en el tiempo.

En España no se ha avanzado mucho en este sentido y los procesos de incorporación, financiación pública y regulación del precio de las tecnologías sanitarias no son ni explícitos, ni transparentes, ni predecibles. Ello ha promovido el cabildeo y otros mecanismos de presión que impiden el conocimiento y el debate públicos de las decisiones que afectan la salud y los recursos sociales. En definitiva, en España toca mover ficha (30). Posiblemente concienciando a los decisores y extendiendo la cultura de evaluación, la eficacia entendida como gastar mejor se utilizará para priorizar recursos disponibles (31). Cabe esperar que esta situación vaya cambiando en los próximos años y que los resultados de la presente iniciativa contribuyan positivamente a dicho cambio.

La experiencia española a partir del análisis del discurso de los grupos de discusión acerca de la necesidad de estandarización es interesante en cuanto a los comen-

tarios (27). Una idea que subyace en todos ellos es la necesidad de “mecanismos de decisión cuya transparencia sea de dominio público, de tal modo que cualquier empresa o institución implicada pueda conocerlos y reproducirlos”. El requisito de transparencia, junto con la estandarización metodológica, constituyen hasta ahora las bases de un sistema idóneo de evaluación y revisión que garantizaría tanto unas reglas de actuación para todos los agentes como un notable ahorro de recursos para la Administración sanitaria.

Dicha transparencia es una condición para que los ejercicios de evaluación sean reproducibles y revisados, así como un ejercicio democrático que pone a disposición de cualquier ciudadano la información empleada y resultante de los análisis. La estandarización metodológica también debe entenderse como una forma de transparencia, y uno de los participantes propone que se encuentre disponible no sólo un listado de costes estándares, sino también “un fondo de modelos de dominio público que se recomendasen como primera opción o caso básico”. Una condición necesaria para que, por ejemplo, un listado de costes se convierta en el estándar es que sea “editado por consenso y asumido de forma oficial”. En cuanto a los aspectos metodológicos, la estandarización ha de ser “detallada, operativa y flexible”. Detallada y operativa por cuanto ya se apreció en la revisión de las guías de evaluación económica que ciertos requisitos resultan ambiguos o carentes de utilidad práctica (por ejemplo, en aquellos casos en que se recomienda incluir “todos los costes o beneficios relevantes” sin proporcionar un listado que enumere las distintas partidas de recursos). En opinión de un participante, la flexibilidad podría lograrse mediante la fijación de casos básicos que ofreciesen resultados comparables entre los distintos estudios, pero en los que el analista pudiera introducir refinamientos (nuevos supuestos, casos adicionales, análisis de sensibilidad...) de interés para el análisis.

La experiencia internacional sugiere algunas recomendaciones sobre la conveniencia de ajustar los mecanismos de regulación del precio y de la financiación a los criterios de coste-efectividad e impacto presupuestario; variables altamente inciertas en el momento de tomar las decisiones que, posteriormente, están sujetas a frecuentes variaciones.

Las principales guías internacionales de evaluación económica han conseguido un grado de consenso bastante alto. Se puede decir que cualquier nueva guía de evaluación económica tiene gran parte del camino despejado, dado que existe un grado de unanimidad elevado. La revisión de la evidencia clínica, la población objetivo y subgrupos, el comparador, el horizonte temporal, el descuento, la transferibilidad y la presentación de los resultados son aspectos sobre los que existe un grado de acuerdo bastante amplio, por lo que parece claro cómo debe hacerse una evaluación económica respecto de cada uno de estos aspectos para que se considere una buena evaluación.

Existen otros aspectos en los que no hay unanimidad y en cada uno de ellos se ha tratado de dar argumentos a favor. En el apartado de la perspectiva, el presente trabajo se ha decantado de forma clara por la perspectiva social. Entendemos que la opción del Sistema Nacional de Salud procede puramente de consideraciones pragmáticas. Posiblemente, la mejor opción sea presentar las dos opciones. No obstante, pensamos que cualquier guía rigurosa debe evitar esta postura “eclectica” de presentar las dos perspectivas y dejar la elección al decisor. El decisor debe conocer cuál es la postura que, en teoría, es la más correcta.

Respecto de las medidas de resultados, existe cierta unanimidad en cuanto a considerar las medidas finales como las óptimas. Sin embargo, a la hora de elegir la medida de resultados más adecuada, no existe unanimidad. Parece que la medida de resultados preferida son los AVAC, pero no está claro si hay que utilizar valores de pacientes o de población general, tampoco el perfil de salud que hay que utilizar (HUI, EuroQoL) o el método de obtención de preferencias (SG, TTO, EVA). Por todo ello, las utilidades serán con probabilidad una fuente de variabilidad permanente. Obviamente, una guía puede intentar eliminar esta variabilidad aconsejando que se utilice un determinado método o perfil.

Hoy por hoy, en España lo mejor es utilizar utilidades procedentes del HUI o del EuroQoL. No obstante, en nuestra opinión, no es más que una elección estratégica y no creemos que esté claro que la estandarización basada en un falso consenso sea siempre la mejor alternativa. Por ejemplo, si se “obliga” a utilizar el EuroQoL, es posible que se pierda sensibilidad y que haya tratamientos que aparezcan menos coste-efectivos de lo que son. Asimismo, si no se estandariza, el problema es que se escoja el perfil que se piensa que será más útil para probar una hipótesis.

En lo que a los costes se refiere, también existen discrepancias entre las diversas guías. Si se añade la dificultad de encontrar buenos datos de costes, el apartado de costes se convierte en una fuente importante de diferencias entre diversas evaluaciones.

En cuanto a la incertidumbre, parece que va ganando terreno el análisis probabilístico, aunque no es una postura unánime. Por último, la inclusión de la equidad dentro de las guías todavía está en ciernes, por lo que la opción más razonable en la actualidad es el supuesto de que todos los AVAC tienen el mismo valor.

Respecto de los costes estándares, sería deseable que una base de datos de costes estándares estuviese a disposición de los evaluadores. De todas las opciones contempladas, se ha propuesto la neerlandesa como la más co-

recta y factible. Se consigue un cierto grado de estandarización de tres maneras:

1. Elaborar guías metodológicas más concretas que las canadienses.
2. Proporcionar una serie de valores estándares que los investigadores puedan utilizar para calcular sus costes.
3. Calcular costes estándares para algunos conceptos.

Sin embargo, es primordial un cierto liderazgo político para que dichos costes estándares sean considerados “oficiales” por los decisores públicos. Este proyecto pretende ser, fundamentalmente, una modesta aportación a los problemas metodológicos y de aplicación de la evaluación tecnológica; más concretamente, de la evaluación económica en el ámbito de la Oncofarmacogenómica y, por extensión, de la medicina individualizada. Aunque algunos de los aspectos mencionados tienen un carácter general, es decir, son comunes a todos los tipos de enfermedades y tecnologías, otros son específicos de determinadas enfermedades y tecnologías.

Con relación a la metodología y a su deseable estandarización, se han detectado algunas particularidades que sería aconsejable incorporar a las normas y recomendaciones que puedan establecer en un futuro las autoridades competentes (véase el capítulo “Reflexiones y conclusiones generales”). Obviamente, la incorporación de normas específicas no debe limitarse a la Oncofarmacogenómica y a la medicina individualizada, sino a cualquier ámbito de las tecnologías sanitarias cuyas particularidades así lo justifiquen. Es indudable que ello requiere la participación de expertos de cada ámbito, tanto en el diseño y elaboración de los estudios de evaluación como en la valoración de la validez y relevancia de los estudios y de sus implicaciones en la toma de decisiones.

Por lo que respecta a la aplicación de los estudios de evaluación económica a las tecnologías oncofarmacogenómicas y a la medicina individualizada en general, pro-

bablemente habrá que abordar el valor umbral de coste-efectividad. En el caso de los tratamientos oncológicos recientes, habitualmente las evaluaciones económicas ofrecen valores de coste por AVAC ganado muy superiores a los que se encuentran en otros ámbitos. Ocurre lo mismo en el caso de los medicamentos “huérfanos” para enfermedades raras y otros. En este sentido, la cuestión es si en ámbitos concretos debe aplicarse el valor general de referencia o si existe una justificación aceptable desde el punto de vista social para adoptar un valor umbral más elevado. En el marco de este debate es interesante considerar las posiciones planteadas en la recién aprobada directriz del NICE, que se refiere a la evaluación de tratamientos que prolonguen la vida de poblaciones pequeñas de pacientes en fase terminal⁴. Evidentemente, no se trata de importar las soluciones adoptadas por el NICE o por otros países, sino de determinar en qué medida es válido y viable plantear este debate social en el entorno español.

Por último, cabe señalar que la aplicación de la ETS no es suficiente por sí sola para abordar los problemas de incorporación, financiación pública y fijación de precio de las nuevas tecnologías. Hay que proponer también la reforma de los propios mecanismos de regulación. Por ejemplo, cuando la información respecto a la efectividad y al impacto económico de las nuevas tecnologías es limitada, los estudios de evaluación son insuficientes, pues no pueden resolver las limitaciones de la evidencia empírica disponible. En estos casos, posiblemente frecuentes en el campo de la Oncofarmacogenómica y de la medicina individualizada, es preciso plantear mecanismos tales como la financiación o la determinación del precio condicionados a estudios futuros sobre la efectividad y los costes de las tecnologías. En esta línea, uno de los enfoques más novedosos son los denominados acuerdos de riesgo compartido, que distribuyen el riesgo financiero y condicionan la utilización futura a los resultados obtenidos tras la incorporación de la tecnología al sistema de salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ray WA, Stein CM. Reform of drug regulation--beyond an independent drug-safety board. *N Engl J Med* 2006 Jan 12; 354 (2): 194-201.
2. Rovira J. Crisis en el modelo de investigación e innovación en medicamentos. *Salud* 2000, septiembre de 2005; 103: 30.
3. Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* 2001 May; 7 (5): 201-4.
4. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005 Aug; 5 (4): 309-16.
5. Bennett CL, Nebeker JR, Lyons EA, Samore MH, Feldman MD, McKoy JM, *et al*. The Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *JAMA* 2005 May 4; 293 (17): 2131-40.
6. Bates DW. Drugs and adverse drug reactions: how worried should we be? *JAMA* 1998 Apr 15; 279 (15): 1216-7.
7. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998 Apr 15; 279 (15): 1200-5.
8. Rodríguez-Monguió R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics* 2003; 21 (9): 623-50.

⁴ Disponible en http://www.nice.org.uk/aboutnice/howwework/devnicetech/developing_nice_technology_appraisals.jsp.

9. Velásquez G. Acceso a medicamentos en perspectiva global: retos, respuestas y derechos. In: Seuba Hernández X, ed. Salud pública y patentes farmacéuticas. Barcelona: Bosch Mercantil 2008.
10. Food and Drug Administration. CDER 2007 Update Drug Review 2008. Disponible en http://www.fda.gov/cder/reports/rtn/2007/3_drug_review.htm. Último acceso: 31 de julio de 2008.
11. Food and Drug Administration. 2004 FDA Accomplishments 2005. Disponible en <http://www.fda.gov/bbs/topics/answers/2005/ANS01346.html#table1>. Último acceso: 20 de diciembre de 2008.
12. Del Llano J, Hidalgo A, Corugedo I, de Juan O, Córcoles C, Cadarso M. Estudio económico de la industria farmacéutica en España. Fundación Gaspar Casal 2004. Disponible en http://www.fgcasal.org/fgcasal/publicaciones/articulos/AEIF_FGC.pdf. Último acceso: 30 de diciembre de 2008.
13. Del Llano J. Should governments buy drug patents? Eur J Health Economics 2007 June; 8 (2): 173-7.
14. Peiró S, Meneu R. Autorización y monitorización de medicamentos: reconciliar la protección a la innovación y a los pacientes. Gestión Clínica y Sanitaria 2005. Disponible en <http://www.iiss.es/gcs/gestion23.pdf>. Último acceso: 30 de diciembre de 2008.
15. EMEA-CPMP. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Evaluation of Medicines for Human Use. Position paper on terminology in pharmacogenetics. EMEA/CPMP/3070/01. Disponible en <http://www.tga.health.gov.au/docs/pdf/euguide/emeal/307001en.pdf>. Último acceso: 30 de diciembre de 2008.
16. Sakaeda T, Nakamura T, Okumura K. MDR1 genotype-related pharmacokinetics and pharmacodynamics. Biol Pharm Bull 2002 Nov; 25 (11): 1391-400.
17. Daar AS, Singer PA. Pharmacogenetics and geographical ancestry: implications for drug development and global health. Nat Rev Genet 2005 Mar; 6 (3): 241-6.
18. Organización Mundial de la Salud. Genómica y salud mundial: informe del Comité Consultivo de Investigaciones Sanitarias. 57.ª Asamblea Mundial de la Salud (2004). Disponible en http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA57/A57_16-sp.pdf. Último acceso: 30 de diciembre de 2008.
19. Laupacis A, Paterson JM, Mamdani M, Rostom A, Anderson GM. Gaps in the evaluation and monitoring of new pharmaceuticals: proposal for a different approach. CMAJ 2003 Nov 25; 169 (11): 1167-70.
20. Del Llano J, Quecedo L. Práctica clínica basada en la evidencia. Gestión Clínica en Radioterapia Oncológica. Madrid: IM&C 2003; 109-21.
21. Eddy DM. Clinical decision making: from theory to practice. Anatomy of a decision. JAMA 1990 Jan 19; 263 (3): 441-3.
22. Hidalgo A, Coregudo I, del Llano J. Economía de la salud. Madrid: Ed. Pirámide 2000.
23. Williams I, McIver S, Moore D, Bryan S. The use of economic evaluations in NHS decision-making: a review and empirical investigation. Health Technol Assess 2008 Apr; 12 (7): iii, ix-x, 1-175.
24. Sorenson C, Drummond M, Kanavos P. Ensuring value for money in health care. The role of health technology assessment in the European Union. Observatory Studies Series N.º 11. European Observatory on Health Systems and Policies. WHO 2008.
25. Eden J, Wheatley B, McNeil B, Sox H, eds. Knowing what works in health care: a roadmap for the nation. Washington DC: The National Academies Press 2008.
26. Veenstra DL, Higashi MK, Phillips KA. Assessing the cost-effectiveness of pharmacogenomics. AAPS PharmSci 2000; 2 (3): E29.
27. Del Llano J, Pinto JL, Abellán JM, dirs. Eficiencia y medicamentos: revisión de las guías de evaluación económica. La cuarta garantía. Barcelona: Sanofi aventis/Fundación Gaspar Casal 2008.
28. López Bastida J, Oliva J, Antónanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, Puig-Junoy J. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCS N.º 2006/22. Disponible en <http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/132/MemoriaFinal.pdf>. Último acceso: 30 de diciembre de 2008.
29. Phillips KA, Veenstra DL, Ramsey SD, van Bebbler SL, Sakowski J. Genetic testing and pharmacogenomics: issues for determining the impact to healthcare delivery and costs. Am J Manag Care 2004 Jul; 10 (7 Pt. 1): 425-32.
30. Oliva J, Puig-Junoy J, Bernal E. Advances and experiences in economic evaluation of medicines: a complementary view. Gac Sanit 2008 Jul-Aug; 22 (4): 358-61.
31. Sacristán JA, Dilla T, Pinto JL, Antonanzas F. Economic drug evaluation: experiences and pathways to progress. Gac Sanit 2008 Jul-Aug; 22 (4): 354-7.

Perspectiva del mercado desde la I+D+i. Adopción y difusión de las innovaciones

César Ullastres García

*Director del Instituto de Investigación
Fundación NIDO Mariano Rodríguez*

LA CIENCIA COMO SISTEMA

Las relaciones en el sistema de I+D+i muestran que, a veces, viven en un espacio “lleno de ruidos”. Siguiendo con el símil, yo diría que en ese espacio hay un ritmo machacón, conocimiento por dinero.

Históricamente, el sistema de la ciencia y de la tecnología en España no ha facilitado el acercamiento entre la universidad, los centros públicos de investigación y las empresas.

Hay que tender puentes para que académicos y empresarios se escuchen. Es la única manera de entenderse y, para ello, sería fundamental que ambos cambiasen sus discursos. Los empresarios españoles tienen que colaborar, no solamente entre ellos, sino también con los universitarios. Se trata de un cambio cultural que, como todos, requiere tiempo, recursos, constancia y paciencia.

El investigador, que en última instancia es quien posee el conocimiento que dará como fruto la innovación, pretende su reconocimiento: publicar y que se le cite. Las empresas que necesitan la innovación para cubrir los huecos que den satisfacción a sus clientes hablan en términos de valor económico. Las instituciones, las universidades y los centros públicos de investigación están en el medio; facilitan el proceso y, a su vez, tienen que bregar para sacar partido a sus siempre escasos fondos. Es una lógica que responde, entre otras cosas, a los diferentes indicadores con los que a todos nos evaluán.

La **Figura 1** podría representar el espacio en el que actualmente nos movemos. La verdadera transferencia de tecnología empieza por buscar puntos de encuentro y por eliminar de raíz desde el principio estereotipos tan arraigados como que la gente de las empresas considera que los investigadores sólo estudian peces de colores y que los investigadores piensan que la gente de las empresas sólo quiere ganar dinero. Hay que borrar del mapa estos dos

prejuicios, es la única manera de conseguir interacciones beneficiosas para todos.

Las empresas hablan en términos de generación de valor y, si no son capaces de generarlo, no pueden sobrevivir. Para ello, permanentemente tienen que buscar vacíos que les permitan ofrecer productos y servicios que satisfagan nuevas necesidades y mejoren la calidad de vida de sus clientes; por otro lado, han de hacerlo más barato que los otros que están compitiendo por conseguir esa misma posición (**Figura 2**).

El motor de la innovación son las ideas. Las ideas empiezan al reconocer y comprender que existe un vacío en algún lugar. Este vacío puede ser grande o pequeño: un producto nuevo, una característica nueva de un producto existente, una tecnología mejorada o un modelo de negocio completamente nuevo. Independientemente del tipo y del tamaño del vacío, la innovación depende de si en algún sitio de la red que ejecuta la secuencia de operaciones de la idea al mercado falta algo que produce valor.

Como todas las ideas empiezan cuando alguien se da cuenta de que existe un vacío, los procesos para identificar ideas están dirigidos a crear perspectivas que hagan visibles esos vacíos o lagunas. En las empresas puede haber diferentes formas de identificar vacíos o lagunas. Casi siempre surgen en las fronteras, donde, como sabemos, está el conocimiento nuevo. Sea cual sea la fuente, estas ideas autónomas nacen habitualmente de la ingenuidad o de “accidentes fortuitos”.

El reto al que, día a día, se enfrentan las empresas es crear un entorno que fomente la generación de ideas alrededor de los vacíos, sin obstaculizar el cumplimiento de sus inexorables compromisos como pagar las nóminas, atender a sus clientes sobre la base de las regulaciones que se imponen y, finalmente, pagar a sus acreedores. Ideas que, además, han de incorporar el potencial de generar el valor económico que necesitan para sobrevivir.

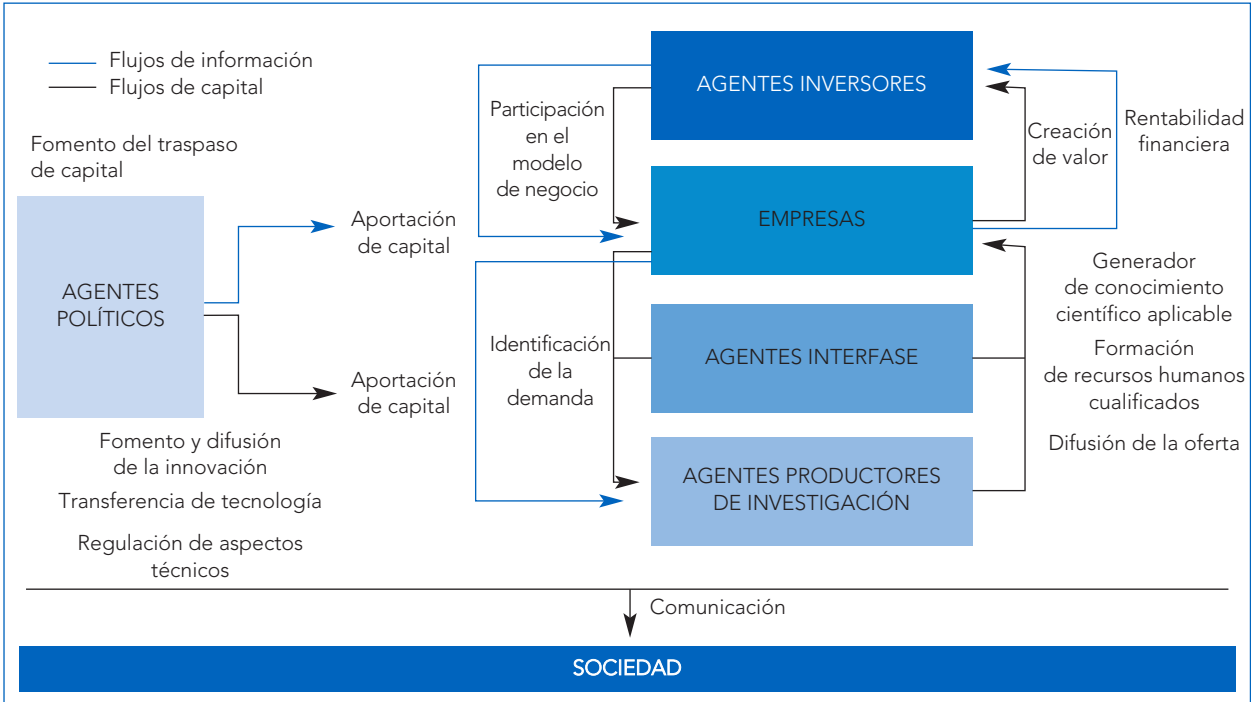


Figura 1. Flujos de información y flujos de capital

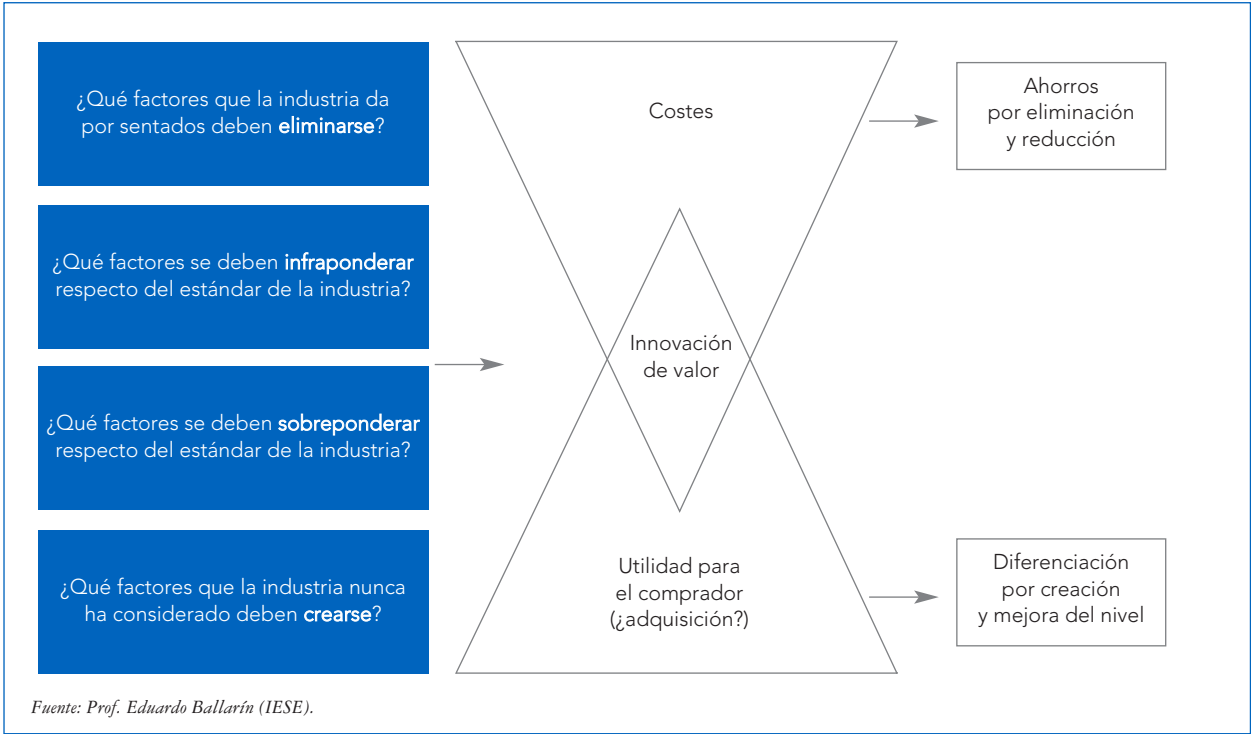


Figura 2. El valor de la innovación: la búsqueda simultánea de la diferenciación y de los bajos costes

Precisamente, que las empresas tengan que cumplir el día a día y que éste se centre en el cumplimiento de esos inexorables compromisos que antes se aludían, las convierte en los artefactos económicos más eficaces para la transferencia de tecnología.

Actualmente, la investigación no puede dejar de ser productiva y ha de rendir cuentas a la sociedad. Esto no quiere decir que la investigación deba ser útil inmediatamente, sino que ha de producir resultados, en cualquier caso, en forma de nuevos conocimientos y, en algunos

casos, en forma de aplicaciones prácticas. En este contexto el argumento que comúnmente se utiliza en cuanto a que los investigadores tienen que hacer su trabajo y las empresas han de esforzarse en conocer lo que hacen, relacionarlo con sus capacidades y generar las ideas que puedan transformar en productos, sin dejar de ser esencialmente cierto, resulta poco eficaz.

Cuando se analiza la cooperación público-privada, se enfatiza el papel del sector público como suministrador de conocimiento para las empresas y se desconoce el flujo contrario, lo que plantea una inclinación a la cooperación. Las peculiaridades de las lógicas de la investigación en el sector de la salud implican aspectos específicos organizativos, de personal y de modos de generación y transferencia de conocimiento. De esta forma, las políticas orientadas a los grupos o a las líneas de investigación contribuyen al debilitamiento de las unidades organizativas fundamentales de la I+D que ayudan a la cohesión, articulación y orientación de la investigación, como son los hospitales, los centros y los institutos.

La relación entre los sistemas y criterios de evaluación de los investigadores y las características del modelo de investigación dominante, con un fuerte énfasis en la ausencia de riesgo, en el currículo individual, en la menor disposición a la asociabilidad y la consiguiente atomización de las capacidades, no contribuye a mejorar la eficacia de la I+D.

Asimismo, en el sistema de la ciencia la divulgación es un lugar común; difícil de llevar a cabo, por cierto. Siempre se habla de la relevancia de informar a la sociedad de lo que se hace, ya que es la sociedad la que tiene la última palabra; y así es, en efecto. El modelo a través del cual se informa a la gente parte de la base de que se sabe poco y de que cuanto más se sepa mejor se aceptará lo de hacer ciencia (y algo de verdad hay en esto). Algo le falta. No se trata sólo de hacer grandes exposiciones, de traer gurús especializados en convencer a los responsables políticos para que inviertan más en I+D o de realizar esfuerzos de marketing que se los lleva el viento. Habría que hacer más énfasis en trabajar las capacidades de los ciudadanos para que también evaluaran, en su justa medida, los asuntos científicos que les conciernen.

Conseguir la madurez del sistema de I+D+i pasa por generar cauces formales a través de los cuales se puedan compartir, entre todos, problemas, conocimientos y experiencias. Es un objetivo que necesita tiempo y recursos, y que justifica plenamente la aplicación de recursos públicos. Existe un acuerdo en el que todos deberíamos coincidir, a saber, todo lo que se financia con fondos públicos es patrimonio de todos.

EMPRESAS E INVESTIGACIÓN

En la actualidad, nos enfrentamos al reto de tener que gestionar conflictos cuya dimensión desconecemos. La calidad de la sanidad es uno de esos conflictos; es un

bien de todos y de nadie al mismo tiempo. Es un asunto que opone una extrema resistencia a ser tratado desde un solo prisma. Se trata de un ámbito con tantas y tan obvias connotaciones políticas y mediáticas que es imposible reducirlo a parámetros controlables en el seguro espacio de un laboratorio. Se presentan vacíos de tal envergadura que no se pueden abarcar sólo con la perspectiva del mercado, es decir, valor por dinero.

Las nuevas fronteras del conocimiento en áreas como la Biotecnología o la Nanotecnología disfrutan de tecnologías, enfoques y métodos alternativos que están impactando sensiblemente en los modelos operativos y culturales tradicionales de los laboratorios. Las investigaciones pueden modelarse sin límite y ello afecta, no sólo a las políticas de investigación, sino también al papel que cada científico ha de desempeñar.

Es necesario modelizar métodos, objetivos y procedimientos que se concreten en protocolos consensuados, defendibles, vinculantes y realizables, y que hagan de la labor investigadora una actividad transparente y respetuosa con todo y con todos, al tiempo que conserve su naturaleza altamente gratificante para los investigadores y productiva para la sociedad.

Esta nueva perspectiva de la investigación tiene dos componentes: uno técnico, en cuanto al uso financiero y explotación económica *per se*; y otro puramente axiológico, sobre cómo se utilizan los recursos públicos para obtener retornos privados, lo que provoca desazón y desconfianza. La desazón se convierte en inquietud cuando hay que conciliar los mundos público y empresarial respecto a financiación, realización y explotación de la investigación.

Tendrán que establecerse puentes que permitan a los entornos público y privado impulsar una investigación productiva y eficaz, sin menoscabo de la creatividad y de la libertad de pensamiento de los científicos y de su prestigio; así como valorar con criterios los componentes intrínsecos de cada operación y los retornos económicos que se prevean de un modo transparente, conocido y consensuado por todos.

Los empresarios y los investigadores tienen en común algo esencial, a saber, los dos colectivos tienen que gestionar permanentemente la incertidumbre. En las metodologías de empresa esto se hace anticipando y gestionando los riesgos. La transparencia en los procedimientos y en las relaciones entre ambos es imprescindible, a fin de evitar interpretaciones falaces y desviaciones de todo tipo, si se quiere dar respuestas a situaciones en las que es preciso aunar diferentes puntos de vista, garantizando aproximaciones multidisciplinarias que promuevan la discusión entre expertos que no tienen por qué compartir las mismas opiniones.

Los centros de investigación tienen que estar conectados con la realidad de competir en un mercado global para evitar la frustración de algunos investigadores.

Por razones obvias, el sistema público no puede financiar toda la ciencia que es posible hacer en España; hay que decidir por qué líneas se apuesta y con qué criterios. Según la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) y la Unión Europea, hay que invertir la tendencia. La empresa española no invierte suficientemente en I+D+i en comparación con los países de su entorno competitivo. Esto es sólo una parte del problema y su resolución no garantiza el resultado final.

En la empresa se piensa que la ciencia no es un fin en sí misma, sino un medio a través del cual conseguir mayor bienestar para la sociedad en general y generar riqueza mediante la puesta en el mercado de nuevos productos y servicios que permitan reinvertir de nuevo en el circuito científico.

Con objeto de involucrar más a las empresas, hay que hacerlas cómplices en esta tarea. Para ello es necesario que los evaluadores de los proyectos de investigación tengan un conocimiento de la industria y de cuáles son sus necesidades, y evalúen en consecuencia. A fin de que el sistema fluya, es precisa una mayor colaboración entre lo público y lo privado; se ha de promover a los grupos de excelencia que sean productivos y, por lo tanto, atractivos para la inversión internacional.

En definitiva, avanzar en el camino de la colaboración. Hasta ahora, en España el sistema de I+D+i está muy inclinado en la balanza hacia el mundo científico; se debería buscar un punto de equilibrio que permitiera generar ganancias desde el mundo científico a la industria, y viceversa. Ante estos nuevos retos a los que nos llevan las fronteras de los saberes, tenemos que trabajar en cooperación y, aunque el rumbo parece el adecuado, todavía nos queda un amplio camino por recorrer.

De la idea al mercado: el caso de la Biomedicina

La investigación biomédica es una parte esencial del sistema de I+D+i. Se trata de una investigación multidisciplinar que abarca desde la investigación básica hasta la aplicación en la práctica diaria de la clínica. Es un proceso sin interrupción temporal que pasa progresivamente por fases de investigación aplicada y clínica, nuevos desarrollos, evaluación económica y difusión de resultados.

Asimismo, la investigación biomédica es la práctica necesaria para garantizar resultados que se propongan mejorar la salud de los ciudadanos. Su integración en la práctica clínica favorece la calidad de los servicios de salud y una mejor y más rápida implantación de los avances científicos en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, así como una atención más ética y eficiente a los pacientes.

Comúnmente y en función de sus objetivos inmediatos y de las técnicas aplicadas, se distinguen tres ámbitos en la investigación biomédica:

- **Investigación básica o preclínica:** persigue profundizar en el conocimiento de los mecanismos moleculares, bioquímicos, celulares, genéticos, fisiopatológicos y epidemiológicos de las enfermedades.
- **Investigación clínica:** el objetivo es estudiar la eficacia de los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, así como el conocimiento de la historia natural de las enfermedades.
- **Investigación epidemiológica en salud pública:** se desarrolla en poblaciones con el objetivo de conocer la frecuencia, la distribución y los determinantes de las necesidades de salud de la población, así como con el objetivo de tratar de evaluar la efectividad, la calidad y el coste de los servicios de salud y, en consecuencia, la mejor asignación de los recursos.

El proceso de la investigación biomédica que persigue el desarrollo de nuevos fármacos promueve la participación de diferentes actores representados por centros de investigación, empresas, especialistas en la gestión de los ensayos clínicos, el Sistema Nacional de Salud (SNS), hospitales, profesionales sanitarios y enfermos.

La función que desempeñan se basa en la elucidación de un problema complejo: conciliar la dureza e incertidumbre de la investigación básica y de la investigación clínica, y la generación de valor tangible que revierta en mantener y aumentar los niveles de calidad de la investigación y gestión asistencial. A ello se une el choque cultural que supone confrontar las tareas de asistencia clínica y de investigación con la transferencia de tecnología y la consecuente generación de beneficio económico. Otro reto que subyace es la gestión posterior de los recursos y del beneficio económico, así como del capital intelectual e industrial generado como consecuencia de la actividad investigadora y clínica.

La transferencia de conocimiento desde la investigación a la industria farmacéutica se lleva a cabo mediante estructuras de transferencia de tecnología, a través de mecanismos de colaboración entre las universidades, los centros públicos de investigación y las empresas. Estos mecanismos incluyen vigorosamente —en el ámbito de la Biomedicina en particular— programas que promueven la creación de pequeñas empresas de base tecnológica que, generalmente, acometen las fases I y II del desarrollo de fármacos y que surgen de centros de investigación propios o de centros con los que colaboran (Figura 3).

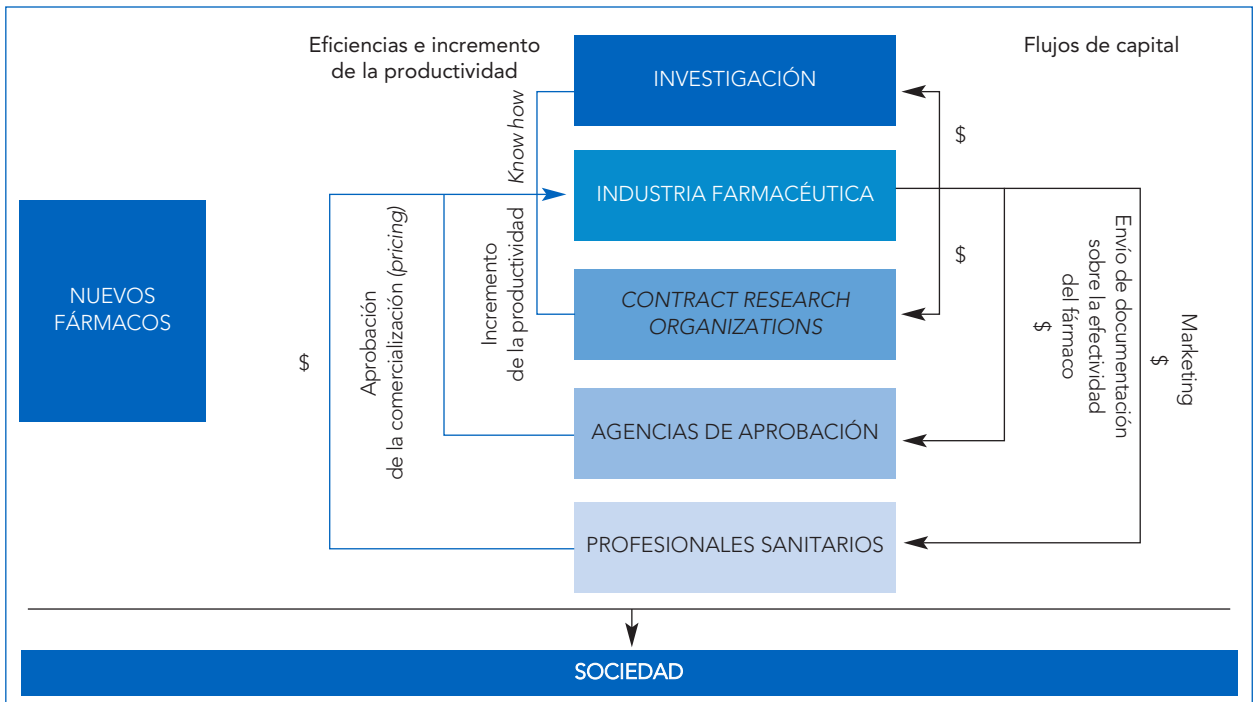


Figura 3. Eficiencias e incremento de la productividad, y flujos de capital

Las principales estructuras que contribuyen a la transferencia de tecnología en el ámbito de la Biomedicina son:

- **Oficinas de Transferencia de Resultados de Investigación (OTRI):** estructuras existentes en centros de I+D, universidades, organismos públicos de investigación y hospitales para poner en valor los resultados de sus investigadores mediante la información y la colaboración con la industria.
- **Plataformas tecnológicas:** infraestructuras y servicios científicos, vinculados a instalaciones del sector público que se ponen al servicio de la investigación en áreas relacionadas con su ámbito de especialidad mediante la prestación de servicios para la industria o para el mismo sector público.
- **Parques científicos y tecnológicos:** infraestructuras vinculadas a universidades y centros de investigación con la finalidad de apoyar la creación y la agrupación de empresas basadas en el conocimiento, y de generar consorcios públicos y privados para llevar a cabo proyectos de investigación cooperativa.
- **Redes de investigación:** generación y financiación de redes por parte de las agencias financiadoras del Estado, que pretenden fomentar la colaboración entre grupos de investigación y empresas mediante la consecución de masas críticas de conocimiento y de financiación suficiente para ser competitivos.

La colaboración entre la industria farmacéutica y los laboratorios universitarios, los hospitales y los centros públicos de investigación es uno de los mecanismos más eficaces para la transferencia de tecnología y, cada vez más, es un índice significativo para medir la eficacia de los centros públicos dedicados a la investigación.

Un aspecto relevante en la evaluación de la transferencia de tecnología de un centro de investigación consiste en contabilizar el número de servicios de apoyo y de proyectos de I+D contratados con empresas y otros organismos, así como la cuantía económica de los mismos.

La regulación de estos contratos y acuerdos mediante normas y su promoción mediante políticas adecuadas son una constante en todos los países. No obstante, existen algunos problemas al respecto. La investigación biomédica y, más concretamente, los ensayos clínicos con medicamentos requieren unos protocolos rigurosos y transparentes acerca de los estándares éticos y científicos con los que se plantean.

La gestión de la propiedad intelectual por parte de las universidades y de los centros públicos de investigación es otro mecanismo importante para medir la transferencia de tecnología. El número de patentes se considera una primera aproximación a la “productividad tecnológica”. Sin embargo, la mayoría de las patentes tienen un valor de puesta en el mercado muy escaso; aunque también es así en el caso de la Biomedicina, en ésta los gastos de investigación, desarrollo y puesta en valor son tan elevados que en ningún caso sería rentable si no hubiera previamente una patente. Por el contrario, las empresas que

operan en el campo de los productos para el diagnóstico clínico no suelen recurrir a las patentes como mecanismo de protección de su propiedad intelectual.

La creación de empresas basadas en el conocimiento es, en el ámbito de la Biomedicina, uno de los mecanismos más eficaces para pasar de la idea al mercado. Sin duda, en este sector de la investigación biomédica las empresas de nueva creación ejemplifican que los emprendedores nunca fracasan. Tan sólo las empresas que intentan crear lo hacen, ya que en realidad aquí las empresas de nueva creación son artefactos que se emplean como un medio de la economía para descubrir lo que funciona y lo que no.

Conforme a los distintos campos de actuación en los que operan estas empresas en el proceso de transferencia de conocimiento, se distinguen tres tipos de empresas. En primer lugar, las empresas que se dedican a la terapéutica, es decir, las compañías cuya principal actividad reside en el desarrollo de productos para mejorar el tratamiento de las enfermedades. En segundo lugar, las empresas de diagnóstico incluyen compañías que comercializan herramientas para identificar enfermedades. Los productos más frecuentes en este campo son los anticuerpos (polimonoclonales o recombinantes), que se usan en ensayos *in vitro* o en diagnósticos *in vivo*. También en este campo, otras compañías utilizan la tecnología del ADN recombinante y la Biología Molecular para desarrollar técnicas o instrumentos que permitan diagnosticar enfermedades hereditarias. Y, en tercer lugar, las empresas de carácter preventivo incluyen compañías cuya principal actividad está orientada al desarrollo de productos y servicios que permitan prevenir enfermedades.

Por último, existen organizaciones de servicios, las *contract research organizations* (CRO), que sirven de pasarela entre la industria farmacéutica y las agencias de aprobación. En efecto, la complejidad que supone la puesta en el mercado de un nuevo fármaco exige que las compañías farmacéuticas concentren sus recursos en desarrollar sus competencias esenciales; suelen externalizar los servicios necesarios para conseguir la aprobación de los medicamentos y la dinámica de los ensayos clínicos, especialmente en las fases III y IV. Cada vez más, este tipo de compañías se están convirtiendo en socias estratégicas de la industria farmacéutica y resultan ser instrumentos eficaces que incrementan la productividad en el proceso de puesta en valor entre la investigación y la industria, dado que intervienen en los dos ámbitos y, generalmente, participan a riesgo en los proyectos de investigación que abordan.

Hasta ahora, se ha descrito el proceso de transferencia de tecnología desde los laboratorios y centros de investigación hasta la cabecera del enfermo. Es una descripción desde el nacimiento de la idea hasta su desembocadura y tiene su razón de ser, la cabecera del enfermo. La descripción en sentido contrario también

comporta un enorme interés. El enfoque clínico para perfeccionar el uso de la tecnología, el conocimiento de las enfermedades que se produce en la esfera de la actividad clínica, redundan en la generación de respuestas más eficaces y tiene mucho que ver con la proximidad intelectual y física de médicos asistenciales y de investigadores básicos y clínicos. El sistema fluye mejor cuando hay convergencia de grupos y centros.

La investigación transnacional es una disciplina, relativamente reciente, que incorpora aspectos de ciencia básica e investigación clínica, y que requiere capacidades y recursos que no se suelen encontrar en los laboratorios o en los departamentos clínicos. La combinación de ambos tipos de investigación es beneficiosa para todos, un estímulo para que los investigadores básicos realicen una investigación más realista, lo que, consecuentemente, beneficia la asistencia médica. Asimismo, es un enfoque distinto a la hora de plantearse los problemas desde las preguntas científicas relevantes que provienen de la observación clínica.

Mecanismos y actores

La Ley de Fomento y Coordinación General de la Investigación Científica y Técnica de 1986 constituyó un importante hito al colocar la I+D en la agenda política española; además, sirvió de impulso inicial para el posterior desarrollo científico. Sin embargo, tras más de 20 años la dinámica de este desarrollo ha superado la ley, aun cuando hay partes sustantivas que todavía no han llegado a implementarse.

Las políticas para fomentar la innovación son multidimensionales, tratan de favorecer las condiciones para que ésta se produzca. Por una parte, el fomento de la innovación debe incorporarse en los diseños y esquemas de implementación de las políticas científicas y tecnológicas, especialmente a nivel micro mediante esquemas articuladores que la hagan atractiva para las empresas. Por otra parte, considerando la diversidad de factores que intervienen en estos procesos y sus propias especificidades, dichas políticas pueden ser muy variadas y expresarse a través de las políticas económicas, financieras, educativas, industriales, agrarias, medioambientales, sociales y culturales. En realidad, se trata de que todas las políticas públicas introduzcan elementos e incentivos para la innovación.

La Ley de Fomento y Coordinación General de la Investigación Científica y Técnica puso un gran énfasis en el Plan Nacional como instrumento funcional de fomento y coordinación, dentro de unos objetivos relativamente generales. La evolución de los Planes Nacionales desde entonces muestra una creciente tendencia a la dilución de los objetivos y de las prioridades, ha aumentado su grado de generalidad y prima el peso de los instrumentos como cauce para la demanda espontánea de los actores. De alguna manera, se ha subvertido la lógica de que

los instrumentos deben estar al servicio de las políticas. De hecho, el Plan Nacional se ha convertido así en un “paraguas” para diferentes tipos de instrumentos que se traducen en convocatorias y que mantiene la dimensión del fomento, pero que descuida la dimensión estratégica que debe estar implícita en los planteamientos de cualquier programación.

En cierto modo, la mayor debilidad de los Planes Nacionales ha sido su falta de enfoque estratégico, capaz de inducir, movilizar y llevar a cabo programas de desarrollo científico y tecnológico, integrados y con objetivos explícitos. Los planteamientos a medio y largo plazo han estado prácticamente ausentes, así como los programas industriales de envergadura y la investigación de riesgo y de alta inversión.

No es de extrañar, a veces su elaboración ha estado sujeta a muy diversos y recónditos sanedrines con intereses contrapuestos y, en mi opinión, más preocupados por mantener su estatus que por elaborar planes a largo plazo en beneficio de todos.

En el actual Plan Nacional (Plan Nacional de I+D+i 2008-2011), las acciones estratégicas previstas y todavía no desarrolladas pueden dar la oportunidad de diseñar planes integrados de envergadura que contemplen múltiples dimensiones articuladas entre sí. Por primera vez no se ha hecho entre los que se autodenominan “mejores” y se ha articulado a partir de la participación de los múltiples actores que operan en el sistema de I+D+i.

Una de las acciones prioritarias del nuevo Plan Nacional es la salud. El objetivo general de esta acción es generar conocimiento para preservar la salud y el bienestar de la ciudadanía, así como para desarrollar aspectos preventivos, diagnósticos, curativos, rehabilitadores y paliativos de la enfermedad, reforzando e incrementado para ello la competitividad y la capacidad de I+D+i del SNS y de las empresas relacionadas con el sector.

Para lograr los objetivos indicados, es necesario fomentar la actividad científica y tecnológica, y actuar en diferentes niveles (SNS, universidades, centros de investigación, centros tecnológicos, empresas), dependiendo del alcance y de los conocimientos necesarios en cada caso.

La iniciativa INGENIO 2010 contempla una serie de medidas que han logrado movilizar y poner en marcha herramientas de trabajo colaborativo que han conseguido reunir a muchos actores y superar todas las previsiones de los gestores públicos.

El sector farmacéutico es uno de los más intensivos en I+D, su supervivencia depende de ello, y su concurso es necesario para llevar a cabo todas las actuaciones que se contemplan en el Plan Nacional en los ámbitos relacionados con el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades del sistema nervioso y mentales, las enfermedades infecciosas y el sida, las enfermedades genéticas, las enfermedades respiratorias, las enfermedades crónicas e inflamatorias, entre otras.

El ámbito que nos ocupa, la Farmacogenómica, entendida como el estudio de la variabilidad en la expresión génica en respuesta a determinados fármacos, de una forma u otra, es una constante que subyace en las cinco líneas que se contemplan en la Acción Estratégica en Salud. Éstas son:

- Tecnologías moleculares y celulares de aplicación a la salud humana.
- Investigación traslacional sobre la salud humana.
- Fomento de la investigación en salud pública, salud ambiental y salud laboral, y dependencia y servicios de salud, para la mejor calidad de vida funcional de la población española.
- Fomento de la investigación farmacéutica en medicamentos y desarrollo de tecnologías farmacéuticas.
- SNS como plataforma de desarrollo de investigación científica y técnica con el entorno industrial y tecnológico.

En todas ellas conciliar los medicamentos con la genética —en el sentido de integrar la información derivada del conocimiento del genoma y, en consecuencia, los avances sin precedentes de los últimos ocho años en la comprensión de la genética y la diferente respuesta individual a las moléculas terapéuticas más utilizadas contra las enfermedades— es el factor común del objetivo fundamental de la citada Acción Estratégica en Salud. Literalmente, se recomienda profundizar en el conocimiento de los mecanismos moleculares, bioquímicos, celulares, genéticos, fisiopatológicos y epidemiológicos de las enfermedades y problemas relacionados con la salud humana, y establecer estrategias para su predicción, prevención, tratamiento y rehabilitación.

Una mejor posición de España en el área de la investigación en salud sólo será posible si ofrece líneas de investigación biomédica en tecnologías farmacéuticas, así como en tecnologías y ciencias de la salud, de alta calidad, globales, multidisciplinarias e integradas, en las que exista colaboración entre investigadores y equipos básicos, clínicos, de salud pública, de salud laboral y de salud ambiental próximos a la realidad asistencial y clínica, orientados a la resolución de problemas.

A fin de que estos avances en el conocimiento fundamental puedan aplicarse a mejorar la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y la rehabilitación de las enfermedades, es preciso que todas las áreas implicadas (Biotecnología, Bioinformática, Genómica) y los centros de investigación y hospitales se coordinen con el sector industrial. Para ello hay que trabajar juntos. No sólo es necesario crear redes, que han demostrado cierta eficacia, es prioritario establecer nodos que consoliden las múltiples dimensiones que existen en los acuerdos de colaboración entre los centros públicos de investigación y hospitales y la industria.

Este asunto no es trivial y, desde luego, no es un resultado casual, se requiere un trabajo preciso y bien planificado. Cualquier proceso de cooperación y, en consecuencia, la generación de una alianza deben asentarse sobre dos pilares básicos: la confianza y el control.

Para que se genere confianza, lo socios deben desarrollar lazos personales estrechos, de manera que los problemas que surjan se puedan afrontar abiertamente y resolver con rapidez.

Además, hay que establecer una serie de mecanismos de seguimiento y control que hagan posible que los procesos fluyan, a fin de conseguir los resultados apetecidos. A continuación se explican cuáles son.

Determinar los mecanismos de control

Se deben establecer mecanismos para controlar tanto el flujo de información entre los socios como el grado de cumplimiento de los objetivos de la alianza. Así, cada empresa deberá asegurarse de que el socio está recibiendo la información que necesita, pero no información que pueda ser utilizada para competir en su contra (bien mediante la centralización de todo el intercambio de información a través de un responsable, bien mediante la sensibilización y la búsqueda del compromiso de las personas que vayan a interactuar con el socio sobre la información que es confidencial). Además, los socios deberán fijar mecanismos para el seguimiento de los logros que se obtengan con la alianza, evaluando si se están alcanzando los objetivos para los que fue creada y si dichos objetivos siguen siendo relevantes para los planes estratégicos de cada una de las partes.

Definir los límites de la prohibición de competir con la alianza

Uno de los principales riesgos asociados a las alianzas es que uno de los socios mantenga algún objetivo privado que sea contrario a los intereses del otro. Concretamente, las empresas corren el riesgo de que quien hoy es su colaborador mañana sea su competidor. Para evitar que esto suceda, es conveniente utilizar algún tipo de salvaguarda a la hora de constituir la alianza. Si bien existen cláusulas contractuales que protegen a los que participan en la alianza, los contratos no suelen ser suficientes para garantizar el comportamiento adecuado del socio. Las salvaguardas económicas suelen ser más efectivas, de manera que si un socio llevara a cabo acciones que perjudicasen al otro socio este último podría perjudicar al primero en otros ámbitos.

Identificar el proceso de liderazgo y gestión de la alianza

La estructura de gestión de la alianza deberá diseñarse en función de las necesidades de la estrategia definida por las partes, incluyendo canales de comunicación, niveles de información de los socios, grado de integración con la es-

tructura de los socios, etc. Se deberán designar las personas responsables de liderar la alianza a distintos niveles. Dado que se trata de alianzas de carácter estratégico, los máximos responsables de cada organización deberían ser quienes liderasen la alianza a lo largo de su vida, ayudados por lo general por una o varias personas responsables de coordinar y gestionar el día a día de la alianza.

Establecer los sistemas de reparto de beneficios

Se debe definir claramente el procedimiento de distribución de resultados entre las partes. Por ejemplo, qué derechos tendrá cada parte para explotar la tecnología que se desarrolle conjuntamente. Para esto es importante que las partes definan de manera precisa los criterios de valoración de las aportaciones de cada socio, incluidas las legítimas aspiraciones de sus financiadores y su relación con la cantidad de beneficios que correspondan a cada parte.

Diseñar mecanismos de gestión ágiles

La complejidad y el rápido progreso de la investigación biomédica requieren, por ejemplo, la capacidad de reunir en poco tiempo esfuerzos y equipos con determinadas capacidades, lo que implica flexibilidad en las fórmulas de contratación que permitan la fertilización cruzada entre investigadores de distintas instituciones, organismos y empresas.

Establecer transparencia

Es necesario definir la estrategia de comunicación externa de la alianza y posicionarla en el mercado de cara a maximizar sus efectos favorables para las partes. Asimismo, no se debe descuidar otro elemento no cubierto en los términos de la alianza pero que resulta relevante para el éxito de la misma: la comunicación interna.

A menudo, la dirección de las empresas, las instituciones y los organismos públicos de investigación asumen que el resto de las personas de la organización conocen los objetivos de la alianza firmada. Sin embargo, en muchos casos los directivos de segundo nivel no han comprendido el sentido de la alianza y la perciben como una serie de intrusiones de personas externas a la empresa o centro de investigación que les quitan mucho tiempo y que son negativas para el interés a largo plazo de la empresa o centro de investigación. También se sienten dolidos por lo que respecta a su profesionalidad, dado que la empresa está buscando habilidades y conocimientos fuera de la misma.

En la mayoría de los casos estas percepciones negativas pueden eliminarse mediante la correcta comunicación de los objetivos de la alianza a todas las personas involucradas en las organizaciones que deciden aliarse y mediante la puesta en común de los intereses de las personas que trabajarán en ella. Cuando todos comprendan

cómo ayuda la alianza a la empresa y al centro de investigación, podrán apreciar las contribuciones del socio y sus requerimientos, y contribuir activamente al éxito de la alianza.

Definir protocolos éticos

Los comités de ética de la investigación clínica no sólo han de evaluar el mérito científico, también han de considerar asuntos que conciernen a la dignidad de los individuos incluidos en la investigación. A las limitaciones que van inseparablemente unidas a los enfoques de la ética biomédica tradicional hay que añadir las que proceden de la investigación farmacogenómica y su aplicación a la medicina personalizada. Habría que reformular protocolos que contemplasen los aspectos derivados de los nuevos desarrollos tecnológicos y sus aplicaciones.

Poner en valor el conocimiento es algo necesario para alcanzar los niveles de productividad de los países del entorno económico español. La investigación biomédica es una de las fronteras del conocimiento más relevantes de este siglo desde el punto de vista tanto conceptual como de sus aplicaciones prácticas. La ciencia española ocupa un puesto muy meritorio en la parrilla de salida.

El nuevo marco estratégico que va a definir las políticas españolas de ciencia, tecnología y sociedad para cimentar la arquitectura que definitivamente impulse a España a un puesto relevante en ciencia, tecnología e innovación se asienta en cuatro líneas maestras: la cooperación, la internacionalización, el espíritu emprendedor y la eficiencia.

El alcance y la significación del edificio que se ha de rehabilitar pasa inevitablemente por las personas y es necesario alcanzar consensos firmes y duraderos entre todos los que participan en el sistema de I+D+i en beneficio de todos. No sólo de las personas que diseñan las políticas y tienen la responsabilidad de llevarlas a cabo, también, y sobre todo, de las que producen el conocimiento, de las que lo ponen en valor y de las que lo consumen o lo consumirán.

En este orden de cosas, toma protagonismo el concepto de gobernanza sobre la base de que para afrontar una gestión estratégica de gobierno a través de la colaboración entre lo público y lo privado se requiere la aplicación en la gestión de lo público de los principios que operan en la gestión de lo privado, desde el convencimiento de que la gestión pública genera valor y tiene incidencia sobre los ciudadanos, y desde el convencimiento de que la financiación pública significa patrimonio de todos y si se utiliza hay que pagarlo o devolverlo.

Se habrán de aplicar formas de gobernanza en las que participen todos los actores en la producción, gestión y valoración del conocimiento. Asimismo, se habrá de concitar a la ciudadanía no experta y facilitarle el acceso al espacio de la investigación, de su funcionamiento y del conocimiento desbordante al que se está asistiendo en el ámbito de la lucha

contra la enfermedad, de forma que participe responsablemente en él, a sabiendas de que los avances que se producen la afectarán a lo largo de los próximos 20 ó 30 años.

Tipos de acuerdos, el ciclo de vida de la innovación y la cadena de valor

Los tipos y dimensiones de los acuerdos de colaboración entre instituciones, organismos públicos de investigación y empresas abarcan todo el proceso de generación del conocimiento, contemplan diferentes grados de formalización y producen generación de valor de diferente intensidad en situaciones muy puntuales (**Tabla I**).

Existen diferentes tipos de acuerdos, que van desde aspectos relacionados con la actualización de conocimientos, la elaboración de informes y los dictámenes, hasta investigaciones cooperativas, investigaciones bajo contrato o transferencia de tecnología.

La potenciación de la industria sobre la base del conocimiento generado pasa por minimizar los riesgos de la inversión, es decir, por que ésta se focalice en aquellos proyectos con potencial de investigación aplicada. Sin duda, la industria farmacéutica está interesada en cualquier estadio de la generación del conocimiento, como se ha tenido ocasión de reflejar, su supervivencia le va en ello. Pero el grado de intensidad de sus inversiones está marcado por el ciclo de vida de los proyectos de investigación. En general, el interés de la empresa aumenta cuando en la fase de desarrollo se vislumbra una propuesta de solución a un determinado problema, y todavía si el proyecto llega a la fase de prototipado y prueba piloto.

Las ventajas competitivas de la industria suelen darse en las fases de producción y comercialización. La globalización de la economía y el abordaje eficaz de la complejidad que supone incorporar el conocimiento del genoma a la biología molecular de las enfermedades hacen que la industria tenga que focalizarse más en sus competencias esenciales y en la política de acuerdos y alianzas estratégicas con centros públicos de investigación, nuevas empresas de base tecnológica creadas a su albur y empresas biotecnológicas o de servicios de diagnóstico, siendo un factor común la estrategia de los laboratorios farmacéuticos.

Si se analiza el ciclo de vida de la innovación, de la idea al mercado (**Figura 4**), se observan los diferentes intereses en función de sus fases de desarrollo. Además, si se realizan las siguientes preguntas: ¿qué produce?, ¿quién la hace? y ¿quién la financia?, con la suficiente empatía tanto hacia el profesional que presta sus servicios en instituciones públicas como hacia el que lo hace en instituciones privadas, será muy fácil llegar a acuerdos.

Si se considera qué produce, en los términos que todos entendemos, al principio la investigación produce números rojos que se convierten en azules según se van consolidando las hipótesis, es decir, cuando se empieza a testar la aceptación del nuevo producto o servicio por

Tabla I. Tipos y dimensiones de los acuerdos de colaboración entre organismos públicos de investigación (OPI) y empresas

Tipos de acuerdos de colaboración OPI-empresas	Dimensiones de los acuerdos de colaboración OPI-empresas					
	Duración temporal	Grado de formalización	Nivel de intensidad	Agente promotor	Flujo esperado por la empresa	Flujo esperado por el OPI
Servicios de consultoría	Corto plazo	Bajo	Bajo	Empresa	Tecnológico	Monetario
Servicios de formación						
Intercambio de especialistas	Medio plazo	Alto	Alto	OPI Empresa	Conocimientos teóricos	Experiencias reales
Formación de universitarios en la industria	Corto/ medio plazo	Intermedio	Intermedio	OPI	Trabajadores adaptados al perfil que se requiere	Mejora del prestigio
Reclutamiento	Medio/ largo plazo	Intermedio	Intermedio	OPI Empresa	Trabajadores adaptados al perfil que se requiere	Imparte formación más práctica
Conferencias y cursos	Corto plazo	Intermedio	Intermedio	Empresa	Actualización de conocimientos	Monetario
Servicios de investigación						
Investigación cooperativa	Largo plazo	Alto	Alto	OPI Empresa	Resultado de la investigación	Resultado de la investigación
Contrato de I+D	Largo plazo	Alto	Alto	OPI Empresa	Resultado de la investigación	Monetario
Transferencia de tecnología	Largo plazo	Alto	Alto	OPI Empresa	Resultado de la investigación	Resultado de la investigación
Spin-off académicas	Largo plazo	Alto	Alto	OPI Empresa	Resultado de la investigación	Resultado de la investigación

parte del mercado. Las empresas intensivas en conocimiento o, mejor dicho, las empresas que operan en los sectores de frontera (tecnologías de la información y de las comunicaciones, nuevos materiales y el sector farmacéutico) empiezan a invertir en fases muy tempranas de la investigación, en cuanto aprecian una pregunta bien formulada y su capacidad para que, si se resuelve, se pueda cubrir determinado vacío entre la oferta y la demanda.

También grupos de investigadores públicos y privados trabajan juntos desde fases muy tempranas y ponen en la misma mesa todas las capacidades que aseguren el buen fin del proyecto.

La financiación es acorde con los tiempos. Al principio, la mayoría es pública, porque es de interés público que exista y forma parte del patrimonio de todos. Las universidades y las instituciones de investigación han venido acumulando un capital intangible, que se puede inventariar, de saberes, prácticas y recursos financiados con fondos públicos y que forman parte de ese patrimonio que antes se aludía.

No parece razonable que dicho patrimonio público no se ponga en valor, dado que parte del trabajo de sus investigadores se debe a la condición de haber trabajado en sus instalaciones y haber utilizado sus recursos. La ciencia es cara, de ahí la necesidad de exigir eficacia y resultados, incluido el resultado de la autofinanciación de los grupos de investigación. La cultura de la ciencia está cambiando de forma acelerada, lo que no es óbice para que la transferencia de recursos del sector público al privado sea gratuita.

La Figura 5 representa el proceso de la innovación en la generación de un medicamento. A simple vista se observa que dos terceras partes de este proceso están basadas en la colaboración público-privada en las diferentes formas que se han esbozado.

Las fronteras del conocimiento, que se difuminan en fases muy tempranas de la cadena de valor, obligan a las industrias a participar en ellas para no perder su posicionamiento en el mercado. Ello implica nuevos modelos de negocio y su despliegue conlleva importantes repercusiones económicas y de regulación.

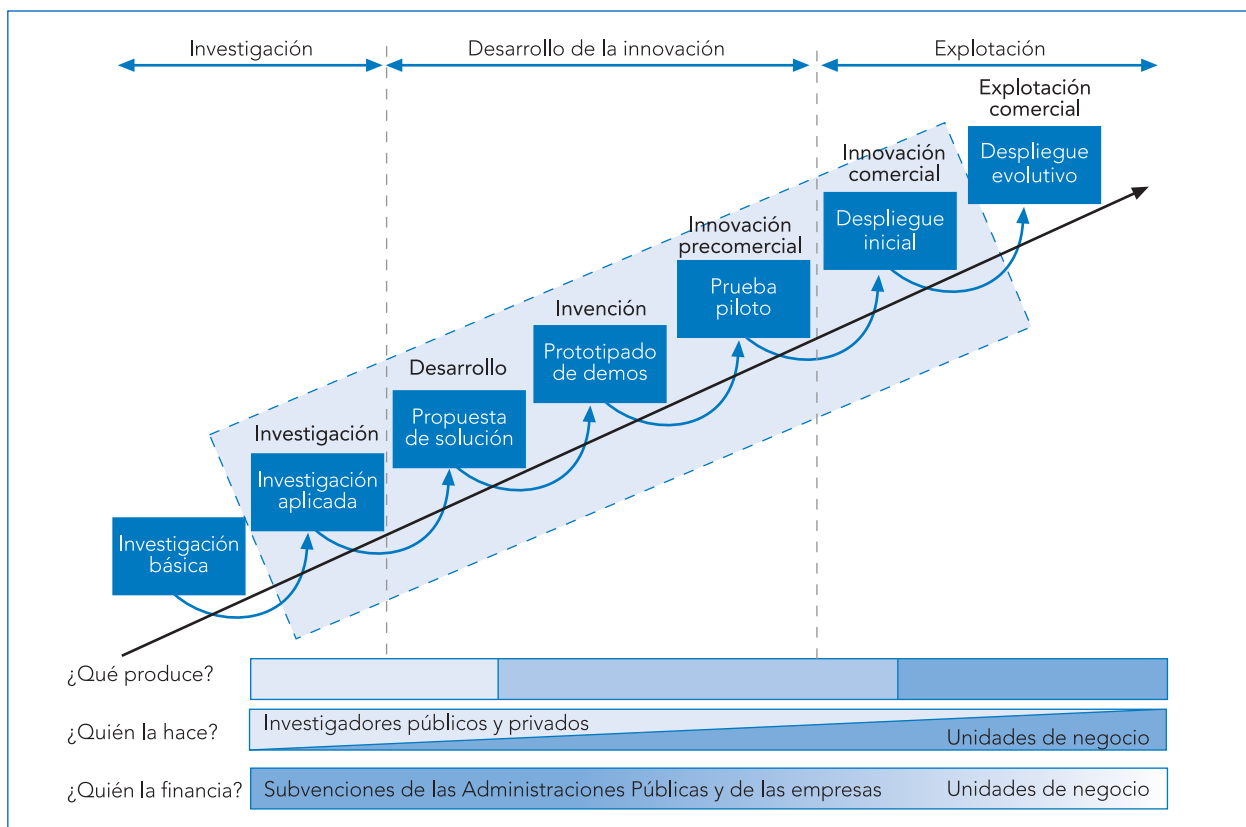


Figura 4. El ciclo de vida de la innovación

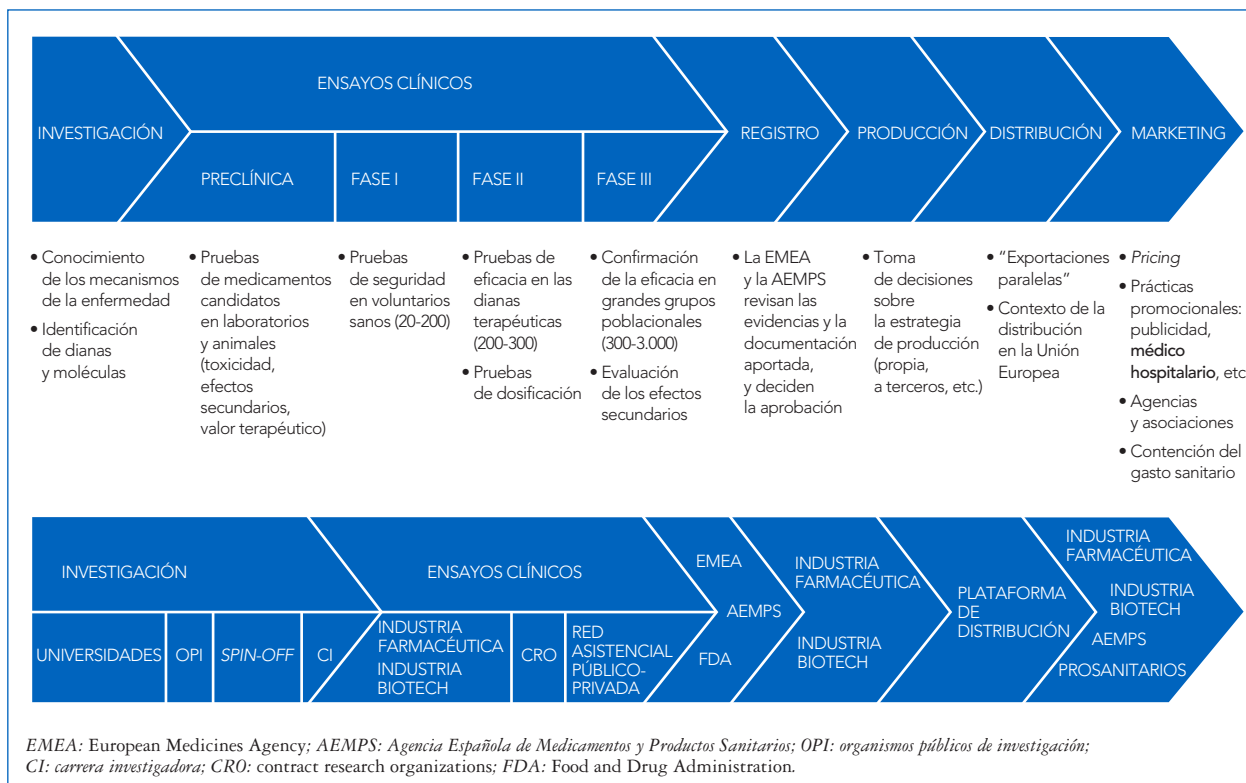


Figura 5. Cadena de valor en la generación de un medicamento

BIBLIOGRAFÍA

1. Echeverría J. Ciencia y valores. Destino, Colección Imago Mundi 2002.
2. Gutiérrez JA, Puerta JL (coords.). Reflexiones sobre la ciencia en España (el caso particular de la Biomedicina). Fundación Lilly 2003.
3. Davila T, Epstein MJ, Shelton R. Making innovation work: How to manage it, and profit from it. Wharton School Publishing. Pearson Education 2006.
4. Sáez Vacas F. Más allá de Internet: la red universal digital. Editorial Centro de Estudios Ramón Areces 2004.
5. Lafuente A. El carnaval de la tecnociencia. Editorial Gadir 2007.
6. Martín Uranga A. La protección jurídica de las innovaciones tecnológicas: especial consideración de su protección penal. Cátedra de Derecho y Genoma Humano. Editorial Comares 2003.
7. Albert Martínez A. Procesos de transferencia de conocimientos en el ámbito de la biotecnología. Revista Arbor: Ciencia, Pensamiento y Cultura 2008; n.º 732.
8. Del Llano J, Ullastres C (coords.). Genoma y Medicina. Fundación Española para el Desarrollo de la Investigación en Genómica y Proteómica 2004.
9. La gobernanza de la política científica y tecnológica (ponencia). Red CTI-CSIC de Estudios Políticos, Económicos y Sociales sobre la Ciencia, la Tecnología y la Innovación. Encuentro Nacional sobre Política Científica. Cáceres, 22 y 23 de mayo de 2008.
10. Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, Guyer MS. A vision for the future of genomics research. Nature 2003; n.º 422.
11. Plan Nacional de I+D+i 2008-2011.

Farmacogenómica y la transición a un nuevo modelo farmacéutico: implicaciones económicas y de regulación

Antonio Ramírez de Arellano Serna, Cristina Varela Moreno

Área de Farmacoeconomía
Departamento de Business Development
Roche Farma España

INTRODUCCIÓN

En la última década los avances científicos han hecho posible diagnosticar y tratar un número creciente de enfermedades, en etapas más tempranas y con mayor precisión, para las que no existían respuestas clínicas efectivas. Estos avances han aumentado la capacidad de los médicos para individualizar tratamientos, maximizar la efectividad de las terapias farmacológicas y minimizar sus efectos adversos. Sin embargo, la traducción en hechos de las expectativas generadas en la descodificación del genoma no ha sido tan veloz como se esperaba, y la industria farmacéutica, los agentes reguladores, el colectivo médico y los pacientes se han visto en la necesidad de recalibrar esas expectativas.

Respecto a la industria, el agotamiento del modelo de *blockbusters* la ha llevado a plantear la transición hacia un nuevo modelo basado en la segmentación de pacientes y enfermedades (medicina estratificada), y cuyos instrumentos de vanguardia son las nuevas opciones tecnológicas aportadas por la Farmacogenómica. El objetivo es doble: por un lado, inyectar eficiencia en el proceso de descubrimiento, investigación y desarrollo de nuevos fármacos; por otro lado, introducir terapias farmacológicas, de alta efectividad y mínimos efectos adversos, dirigidas a subpoblaciones de pacientes discriminadas según la información farmacogenómica. En relación con las agencias reguladoras, se podría decir que se han visto “desbordadas” por la aplicación incipiente de los instrumentos farmacogenómicos, tanto en su vertiente clínica como en la vertiente de la investigación y el desarrollo. En efecto, las medidas de regulación van por detrás de los avances en esa área y, aunque ya se han implementado algunas actuaciones relevantes (por ejemplo, la *Critical Path Initiative* por la *Food and Drug Administration* [FDA]), queda mucho por hacer.

Se argumenta que las razones principales de esas dos distintas velocidades podrían ser las siguientes: la aplicación de la Farmacogenómica no ha alcanzado todavía la

madurez en términos de evidencia empírica sobre su impacto en salud pública; los reguladores y el colectivo médico no han ajustado sus conocimientos y comprensión de las potencialidades de la Farmacogenómica; un gran volumen de información generado por la Genómica y la Proteómica no se ha traducido en conocimiento; el cambio de modelo tiene unas implicaciones económicas que todavía están por ver; la introducción de las opciones farmacogenómicas requiere una profunda transformación de los sistemas sanitarios desde un enfoque médico-curativo a otro basado en la prevención y el diagnóstico; las implicaciones de la Farmacogenómica en términos éticos y de equidad de acceso plantean serias dudas.

Las incógnitas señaladas tienen su máxima expresión en la actitud del colectivo médico que, sin formación actualizada y sin respaldo regulador, se muestra escéptico respecto a la utilidad clínica de la combinación de test diagnóstico y terapia asociada, aun en aquellos casos en que esa combinación ya ha demostrado plenamente sus bondades. Finalmente, los pacientes son los que manifiestan las mejores expectativas acerca del nuevo modelo, pero muestran preocupación sobre el uso de la información genómica y sobre el impacto que pudiera tener en términos de discriminación de coberturas sanitarias y de reembolso.

Este trabajo pretende plantear las siguientes cuestiones y, en lo posible, ofrecer información y argumentos para encontrar respuestas: ¿cuáles son las preferencias de la industria farmacéutica respecto a las actuales opciones tecnológicas de la Farmacogenómica?, ¿qué implicaciones clínicas y económicas se derivan del nuevo modelo de medicina estratificada?, ¿qué criterios determinan la viabilidad del nuevo modelo y cuáles son sus obstáculos?, ¿qué impacto económico podría tener la medicina estratificada y qué parámetros podrían emplearse para evaluarlo?, ¿qué aspectos requieren cam-

bios en los sistemas de regulación para facilitar la adopción de los instrumentos farmacogenómicos?

SITUACIÓN ACTUAL DE LA FARMACOGENÓMICA

La incorporación de la Farmacogenómica en la práctica clínica tiene como potencialidades mejorar la eficacia y reducir la toxicidad al permitir la elección del “fármaco específico, para el paciente específico, en la enfermedad específica, con la dosis específica”. Lo anterior representa un drástico cambio cultural en la práctica clínica que requiere la transición de un análisis de evidencia empírica basada en datos poblacionales a un análisis centrado en información individual para la elección de una terapia farmacológica. En la actualidad, es aventurado estimar el impacto, clínico y económico, de la aplicación de la Farmacogenómica, debido a que existe un número relativamente limitado de ejemplos prácticos, poca evidencia científica asociada a la práctica clínica actual y un uso restrictivo por parte de los proveedores asistenciales de los productos de la Farmacogenómica (incluso de aquellos con demostrada efectividad clínica).

Algunos de los éxitos pioneros de la Farmacogenómica, y de los más citados en la literatura científica, se refieren a Herceptin® (trastuzumab) para el abordaje del cáncer de mama precoz y metastásico; a la terapia farmacológica con tiopurina 6-mercaptopurina para tratar la leucemia linfoblástica aguda infantil; al anticoagulante warfarina para prevenir la formación de coágulos de sangre; a Glivec® (imatinib), un inhibidor de la tirosín-cinasa para pacientes con leucemia mieloide crónica; y al anticancerígeno Camptosar® (irinotecán). Aparte de estos éxitos indudables en cuanto a terapias farmacológicas asociadas a un biomarcador específico y de otros ejemplos actualmente en desarrollo, algunos sentencian que la promesa de la Farmacogenómica no ha sido satisfecha y que es preciso calibrar de nuevo las expectativas en el corto plazo (1). Por una parte, se ha señalado que la investigación actual en Farmacogenómica debería reconducirse para obtener una mayor probabilidad de éxito e impacto clínico.

Esta afirmación se basa en tres premisas:

- La mayor parte de la investigación en Farmacogenómica se ha centrado hasta la fecha en el análisis de variaciones genéticas hereditarias. Sin embargo, en muchas condiciones clínicas la mayor carga de la enfermedad es originada por variaciones somáticas (no hereditarias), tales como los tumores cancerígenos.
- La mayor atención de la Farmacogenómica se centra actualmente en un número reducido de nuevos avances moleculares; y, a pesar de ello, los mayores beneficios potenciales de la Farmacogenómica se vislumbran en productos farmacológicos ya existentes. En efecto, la mayoría de los efectos adversos, incluyendo aquellos originados por el perfil genético, surgen con fármacos ya consolidados en el mercado (2).

- Discrepancia de intereses entre la industria y los centros de investigación públicos. En efecto, las compañías farmacéuticas limitan la aplicación de la Farmacogenómica casi exclusivamente al proceso de investigación y desarrollo de nuevos fármacos. En este sentido, la Farmacogenómica no ha podido demostrar todavía sus potencialidades en los siguientes ámbitos: “rescate de fármacos” (productos retirados por sus efectos adversos o por su baja eficacia en un número reducido de pacientes); estrategias para ampliar el mercado de los fármacos existentes; análisis y seguimiento de productos en fase de poscomercialización; y empleo de datos de eficacia de fármacos ya consolidados. A su vez, el mundo académico centra su investigación farmacogenómica en mejorar la seguridad y la eficacia de productos que actualmente están en el mercado.

Por otra parte, y en este caso más relacionado con el entorno asociado a la Farmacogenómica, se identifican una serie de obstáculos que actuarían en contra de su expansión. En primer lugar, la inexistencia de un desarrollo en paralelo de sistemas de financiación que priman el diagnóstico y la prevención por encima de la mera actividad asistencial curativa. En segundo lugar, sistemas de información segmentados que resultan inadecuados para los requerimientos de la investigación farmacogenómica. En tercer lugar, una estructura de regulación obsoleta e incapaz de incentivar las potencialidades y de identificar los cuellos de botella asociados a este tipo de investigación. En cuarto lugar, programas de formación asistencial que todavía no se ajustan a las necesidades de la era genómica y proteómica. En consecuencia, el uso de los productos farmacogenómicos (por ejemplo, de biomarcadores o de la combinación de terapias que asocian fármacos y test diagnósticos) se encuentra limitado en el punto de provisión. Finalmente, los avances en las aplicaciones farmacogenómicas plantean dudas (y resistencias) sobre posibles disparidades en el acceso a cuidados de salud y en la protección de información genética confidencial.

Principales opciones tecnológicas asociadas a la Farmacogenómica

Un número de opciones tecnológicas derivadas de la Farmacogenómica están al alcance de la industria farmacéutica. Sin embargo, algunas de estas opciones están recibiendo un interés y un volumen de inversión mayores dependiendo de factores tecnológicos, reguladores, comerciales y de predisposición por parte de los proveedores asistenciales.

Se pueden identificar cuatro ámbitos generales para la aplicación práctica de la Farmacogenómica:

- Investigación y desarrollo de nuevos fármacos.
- Mejoras en seguridad y eficacia de fármacos en desarrollo.

- Mejoras en seguridad y eficacia de fármacos comercializados.
- Estratificación de enfermedades.

En relación con el primer ámbito de aplicación, las compañías farmacéuticas están cada vez más interesadas en emplear técnicas y datos derivados de la Farmacogenómica para mejorar el proceso de descubrimiento de nuevos fármacos. Su aplicación es doble. Por una parte, una primera estrategia es identificar aquellos compuestos químicos que no muestren variabilidad significativa cuando se “dirigen” contra un objetivo (*target*) genómico específico. Los compuestos que superan el filtro reducen la probabilidad de ser retirados en etapas posteriores de las fases preclínica y clínica por razones de eficacia y/o seguridad. Por otra parte, una segunda estrategia es crear nuevos fármacos para subpoblaciones específicas con un perfil genómico similar y que respondan de forma positiva a la terapia. Esta estrategia aumenta la probabilidad de que el fármaco sea aprobado, a costa de serlo en un mercado más restrictivo.

Por lo que respecta al segundo ámbito, la Farmacogenómica puede dar origen a un diseño de ensayos clínicos más eficaces y a un “rescate” de compuestos químicos en las últimas etapas de desarrollo. En el diseño de ensayos clínicos, el empleo de biomarcadores en estudios preclínicos (o en fase I de desarrollo clínico) sirve de mecanismo de exclusión (inclusión) de subpoblaciones con un perfil genético específico con la finalidad de aumentar la probabilidad de éxito en términos de seguridad. Asimismo, en fases II y III la discriminación en función del genotipo puede aumentar la probabilidad de eficacia por dos vías: de manera prospectiva, centrando el análisis exclusivamente en subpoblaciones cuyo genotipo identifica a individuos de “respuesta positiva”; y, de manera retrospectiva, cuando se observa que el compuesto exhibe sólo un beneficio marginal en una población de pacientes, la estrategia es identificar a un subgrupo genómico en el que el nivel de eficacia es relativamente superior.

En cuanto al “rescate” de compuestos en desarrollo, la estrategia radicaría en recuperar en las últimas fases clínicas (fases II y III) aquellas entidades moleculares cuyos efectos adversos se concentran en un número reducido de pacientes. Este subgrupo de pacientes, identificados con un perfil genómico determinado, serían excluidos de posteriores ensayos clínicos. En este sentido, la aprobación del fármaco se limitaría a subpoblaciones específicas y se ofrecería en combinación con un test diagnóstico. Similar procedimiento se aplicaría para aquellos compuestos que fracasan en fase III en cuanto a su eficacia en una población.

En lo que se refiere al impacto de la Farmacogenómica en fármacos ya comercializados, la fase IV de desarrollo clínico implica la exposición de un gran número de pacientes al fármaco en cuestión; la detección de efectos adversos normalmente ocurre en esta etapa. La recogida y almacenamiento de muestras de ADN de pacientes tratados en esta

fase podría permitir el *screening* farmacogenético y la identificación genética de factores de predisposición, con la finalidad de mejorar la ratio riesgo-beneficio de las terapias farmacológicas. La recogida prospectiva de muestras de ADN es una posibilidad en fase IV, pero podría ser inviable económicamente para la industria farmacéutica sin la creación de un entorno apropiado por parte de las autoridades sanitarias. Asimismo, el coste del empleo de biomarcadores para identificar y excluir pacientes que no responden al tratamiento en fase IV podría compensar ampliamente el coste de la prescripción de fármacos ineficaces para subgrupos de pacientes. Sin embargo, en este caso podría existir conflicto entre el interés comercial y el objetivo de salud pública asociado a la sobreutilización de fármacos.

Finalmente, el cuarto ámbito general de aplicación de la Farmacogenómica se refiere a la segmentación de pacientes (y de enfermedades) a través del empleo de biomarcadores para la identificación de subgrupos, previamente a la prescripción de terapias farmacológicas. Uno de los aspectos clave de esta estrategia radica en el grado de sensibilidad, especificidad, exactitud y utilidad clínica del test diagnóstico. Esta estrategia, con ejemplos ya consolidados en la práctica clínica habitual (biomarcador HER2 positivo, CYP450, *TPMT testing*, etc.), requiere una serie de ajustes y cambios en el entorno sanitario para su extensión efectiva, por ejemplo, aspectos reguladores referidos a la evaluación y aprobación combinada de fármaco y test diagnóstico.

Prioridades comerciales de la industria farmacéutica respecto a la Farmacogenómica

El interés de la industria farmacéutica en este campo de la investigación se traduce en que la mayor parte de las grandes compañías ya han desarrollado internamente programas de Farmacogenómica. El objetivo principal de este esfuerzo es reducir la ratio de fracaso –y, en consecuencia, los costes– de los compuestos químicos en el proceso de investigación y desarrollo. Asimismo, la demostración de mayores niveles de eficacia a través de la discriminación de subgrupos de población asociados a una respuesta farmacológica positiva ha llevado a algunas compañías a desarrollar nuevos productos en combinación con test diagnósticos.

Los ejemplos de mayor éxito se refieren a la prescripción del anticuerpo monoclonal Herceptin® (Genentech/Roche) para el cáncer de mama y de Erbitux® (Imclone/Bristol-Myers Squibb) para el cáncer colorrectal. La efectividad de ambas terapias está estrechamente asociada al resultado de sus respectivos kits diagnósticos. De hecho, el fruto más obvio hasta la fecha de la investigación farmacogenómica se refleja en la producción de test diagnósticos (3).

La **Tabla I** muestra el posicionamiento de las compañías especializadas respecto a las oportunidades que

Tabla I. Prioridades de la industria en cuanto a opciones tecnológicas de la Farmacogenómica

	Productos	Número de compañías implicadas en Farmacogenómica
Desarrollo de nuevos fármacos		
Nuevos fármacos que funcionan en una población excluyendo a candidatos con un genotipo asociado a efectos adversos	• Ensayos para variaciones genéticas asociadas a ADME • Librerías de compuestos no metabolizados por genotipos específicos	8
Nuevos fármacos dirigidos exclusivamente a subgrupos genómicos específicos	• Ensayos para modelizar subtipos particulares de enfermedad	9
Seguridad y eficacia de fármacos en desarrollo		
Seguridad en fases preclínicas	• Ensayos para variaciones genéticas asociadas a ADME • Test diagnósticos y chips para genotipos clínicos	24
“Rescate” por el aumento de la seguridad en fases clínicas	• Fármacos finalmente “recuperados”	6
Aumento de la eficacia en “grupos de respuesta positiva”	• Nuevos fármacos dirigidos a subpoblaciones con un perfil genómico específico • Test diagnósticos y chips para genotipos clínicos	23
“Rescate” por el aumento de la eficacia en fases clínicas	• Fármacos finalmente “recuperados”	4
Seguridad y eficacia de fármacos en comercialización		
Extensión del mercado para productos con efectos adversos	• Ensayos y chips para <i>CYP testing</i> • Test diagnósticos para identificar subgrupos de riesgo de efectos adversos	1
<i>Screening</i> para detectar a pacientes propensos a efectos adversos	• Test diagnósticos para identificar subgrupos de riesgo de efectos adversos	11
Monitorización de fármacos	• Test diagnósticos para identificar subgrupos de riesgo de efectos adversos	2
<i>Screening</i> para detectar a pacientes con “respuesta positiva”	• Test diagnósticos para identificar subgrupos con mayor probabilidad de beneficiarse de la terapia farmacológica	16
Uso de los datos de eficacia para el marketing y extensión del periodo de patente	• Test diagnósticos para identificar subgrupos con mayor probabilidad de beneficiarse de la terapia farmacológica	3
Segmentación de enfermedades		
Segmentación en subgrupos de enfermedades y agentes infecciosos	• Test diagnósticos para identificar subgrupos con mayor probabilidad de beneficiarse de la terapia farmacológica	10

ADME: absorción, distribución, metabolismo y excreción.
Fuente: elaboración propia a partir de Hopkins et al. (3) y Martin et al. (21).

puede ofrecer la Farmacogenómica. Las conclusiones que se derivan son las siguientes:

- El mayor interés comercial se centra en las opciones farmacogenómicas aplicadas a la investigación y al desarrollo de nuevos fármacos. El 64% de las

compañías implicadas en Farmacogenómica invierten en este ámbito; realizan un esfuerzo muy significativo para aumentar los niveles de seguridad (24 compañías) y eficacia (23 compañías) de productos farmacéuticos en desarrollo.

- Se identifican dos mercados prioritarios de interés comercial. El primero de ellos integra aquellos productos farmacogenómicos aplicados al desarrollo preclínico y clínico de nuevos fármacos. El segundo mercado se refiere a la producción de test diagnósticos para determinar la prescripción de fármacos (principalmente ya comercializados) y para segmentar enfermedades y pacientes.
- Las empresas especializadas que desarrollan tecnologías para determinar la prescripción dirigen su interés mayoritariamente a la producción de test diagnósticos. La utilidad de estos test estriba, en primer lugar, en el objetivo de eficacia (16 compañías); seguidamente, en razones de seguridad (11 empresas); y, finalmente, en la segmentación de enfermedades (10 compañías).

La **Tabla II** muestra las principales áreas terapéuticas de aplicación de los test diagnósticos comercializados y en desarrollo. Se identifica el área del metabolismo (test dirigidos a enzimas que actúan en el metabolismo de los fármacos) como la de mayor atracción de esta opción tecnológica (17 test diagnósticos). Comprender (y predecir) el metabolismo de los fármacos en el organismo es un aspecto crucial, ya que un metabolismo más lento de lo normal puede causar que el fármaco permanezca más tiempo del necesario en el cuerpo y en concentraciones que pueden ser perjudiciales para la salud. En cambio, un metabolismo demasiado rápido eliminaría el fármaco antes de que pudiera tener un efecto terapéutico positivo. El empleo de test diagnósticos con objeto de identificar el estatus CYP del paciente es una información de gran utilidad para el prescriptor a la hora de establecer la dosis correcta y efectiva de medicación. En general, los test aplicados en este ámbito tienen como consecuencia una segmentación de los pacientes, que siguen la

misma terapia, pero son discriminados en virtud de la dosificación.

La segunda área terapéutica en la que más se aplican test diagnósticos se refiere a los fármacos anticancerígenos (12 test diagnósticos). El objetivo es identificar el perfil genético del tumor como medio para segmentar el cáncer en subtipos, según la respuesta a quimioterapias nuevas o que ya existen. En el caso del test Oncotype DX®, aplicado en terapias ya existentes como el tamoxifeno, su función consiste en segmentar a las pacientes con cáncer de mama según la probabilidad de recaída. En cuanto al test HER2 (por ejemplo, la inmunohistoquímica [IHC] y la hibridación *in situ* fluorescente [FISH]), identifica a un subgrupo genético de pacientes con cáncer de mama cuyos tumores son susceptibles de obtener un alto grado de efectividad del anticuerpo monoclonal Herceptin® (trastuzumab). Ambos test tienen el objetivo de hallar la terapia más efectiva para el paciente sobre la base de su perfil genómico. Por su parte, el objetivo del test *UGT1A1 Molecular Assay* es identificar a pacientes que presentan alto riesgo de sufrir efectos adversos derivados de la terapia anticancerígena con irinotecán para abordar el cáncer colorrectal.

Finalmente, la tercera área de mayor importancia relativa en la aplicación de test diagnósticos corresponde a los antivirales (ocho test diagnósticos). En este caso, los test no identifican las características genéticas del paciente, sino que más bien pretenden detectar la variedad viral que resulta ser resistente a fármacos específicos. En particular, actualmente existen test diagnósticos en el mercado para identificar resistencia a las terapias VIH y hepatitis C. Sin embargo, tienen sus limitaciones, dado que la respuesta y la toxicidad son frecuentemente el resultado de interacciones complejas entre genes, factores ambientales, e incluso de un bajo cumplimiento terapéutico por parte del paciente.

Tabla II. Test de diagnóstico farmacogenómico comercializados y en desarrollo

Tipo de test diagnóstico	Uso actual			En desarrollo			Todos los test
	EE. UU.	Unión Europea	Total	EE. UU.	Unión Europea	Total	
Para el metabolismo de los fármacos	7	8	15	1	1	2	17
Para el abordaje del cáncer (segmentación de enfermedades)	3	3	6	3	3	6	12
Para la resistencia de los fármacos antivirales	4	1	5	2	1	3	8
Para otras condiciones	3	1	4	5	3	8	12
Total	17	13	30	11	8	19	49

Fuente: Martin et al. (21).

MEDICINA ESTRATIFICADA: TRANSICIÓN HACIA UN NUEVO MODELO ECONÓMICO

La necesidad de cambiar de modelo en el sector farmacéutico está ligada al cambio experimentado en la última década en la filosofía del proceso de investigación y a un ajuste más realista de las expectativas asociadas a la decodificación del genoma.

Hoy en día, el descubrimiento de un nuevo fármaco ya no se inicia con un **potencial** compuesto químico *per se*, sino más bien con una **posible** diana biológica. Una vez que se ha identificado una diana, debe ser validada, es decir, testada para determinar su función y asegurar que es susceptible de ser modulada por un compuesto químico para producir un efecto terapéutico. Los compuestos químicos que deben interactuar con la diana biológica pueden diseñarse a partir de cero o ser identificados a través del *screening* de colecciones de compuestos (*library compounds*). Las entidades moleculares seleccionadas deben pasar un proceso de optimización que implica: variaciones de su actividad, mejoras en sus propiedades farmacocinéticas y evaluación de la probabilidad de causar efectos adversos. Los compuestos que consiguen superar esas barreras son elegibles para entrar en las etapas preclínica y clínica. Una vez superadas estas últimas, se someten a la aprobación, a la producción y a la comercialización.

Este largo y complejo proceso de descubrimiento, investigación y desarrollo de un nuevo fármaco se ve afectado en los últimos años por una serie de características que apuntan a una drástica reducción de la productividad en el sector farmacéutico. Entre ellas cabe citar:

- La inversión en investigación biomédica casi se ha duplicado en la última década y, sin embargo, el número de solicitudes de aprobación de nuevos fármacos se ha reducido a la mitad en el mismo periodo de tiempo, tanto en Europa como en EE. UU.
- La ratio de fracaso y retirada de nuevos compuestos químicos en el proceso de investigación y desarrollo se ha disparado significativamente. En particular, la ratio de fracaso en fase III —la etapa más costosa de todo el proceso de desarrollo— ha aumentado hasta el 50%, cuando históricamente no superaba el 15% (4).
- La incidencia de retirada de productos por motivos de toxicidad, incluyendo la fase IV de poscomercialización, ha aumentado sustancialmente, junto con una reducción marginal de la retirada de productos por problemas de falta de eficacia. Todo lo anterior, después de una década de uso extensivo del nuevo enfoque de investigación basado en las dianas biológicas.
- La decodificación del genoma ha supuesto un espectacular flujo de información segmentada y alta-

mente heterogénea a través de la cual los investigadores no saben navegar de forma efectiva. Se requiere un nuevo sistema integrado de información en el que interactúen diferentes agentes (públicos y privados) sobre la base del intercambio de datos y experiencias.

- Los avances que se han experimentado en la introducción de fármacos biológicos ofrecen unos beneficios marginales en salud que podrían no corresponderse con el coste de los mismos. Esto conduce a una mayor sensibilidad al precio por parte de los financiadores sanitarios.
- La reducción paulatina en el mercado de productos que ofrecen ingresos sustanciales (por encima de un millardo de dólares anuales) ha supuesto la revisión del modelo de *blockbusters*, aunque no existe una alternativa clara y de consenso.

Como se indicaba en la sección anterior, la aplicación de las opciones tecnológicas derivadas de la Farmacogenómica se ha centrado principalmente en mejorar el proceso de investigación y desarrollo de nuevos fármacos, con el objetivo de inyectar eficiencia en el sistema. No obstante, existe el ámbito de aplicación en la fase de comercialización del producto, donde incrementos de eficacia garantizados por test diagnósticos se asociarían a grupos más reducidos de pacientes y, por lo tanto, a mercados más restringidos. En este sentido, la transición que podría experimentar el sector farmacéutico significaría el paso de un modelo basado en *blockbusters* a un modelo basado en *minibusters*.

Estratificación de pacientes versus estratificación de enfermedades

Los avances científicos que permiten comprender mejor los mecanismos que originan las enfermedades, así como identificar mejor las respuestas farmacológicas, crean oportunidades para una correspondencia cada vez más aproximada entre pacientes y terapias. En el punto extremo, cuando esa aproximación es muy acentuada, se habla de medicina individualizada o personalizada. La vacuna anticancerígena Oncophage®, actualmente en desarrollo, es un ejemplo de medicina individualizada. Para producirla se extraen las células cancerígenas del paciente y, tras un proceso específico de elaboración, la vacuna se administra al paciente después de su recuperación de la cirugía. La vacuna, únicamente idónea para ese paciente, estimula una serie de respuestas inmunológicas que atacan a aquellas células cancerígenas que permanecen en el cuerpo.

En otro orden de cosas, se hace referencia a medicina segmentada o estratificada en el caso de aquellas terapias que disponen de un marcador biológico capaz de predecir la respuesta farmacológica de un paciente (5). En este sentido, un paciente puede ser incluido en una cohorte que ha exhibido históricamente una respuesta terapéuti-

ca diferencial, utilizando un biomarcador que se correlaciona con esa respuesta. La clase de biomarcadores que establecen una relación directa entre subpoblaciones de pacientes y tratamientos se denomina biomarcadores clínicos. La introducción de la Farmacogenómica puede implicar un cambio de modelo hacia fármacos dirigidos a subpoblaciones de pacientes (asociados a niveles relativamente altos de eficacia), cuyo impacto en los ingresos financieros de las compañías farmacéuticas estaría por determinar. A este respecto, la estratificación tendría dos vertientes: estratificación de **pacientes** y estratificación de **enfermedades** (Tabla III).

En la primera tipología, el aspecto determinante es la respuesta de los pacientes en términos de seguridad y/o eficacia. La posibilidad de utilizar test diagnósticos que determinen la velocidad en el metabolismo de los fármacos (por ejemplo, identificando el tipo de enzima polimórfica del paciente CYP) permitiría elegir la dosis apropiada para obtener el beneficio terapéutico esperado. Este tipo de estratificación podría incrementar sustancialmente el tamaño del mercado y los ingresos de las compañías farmacéuticas a través de presentaciones de fármacos con dosificaciones alternativas y el aumento de la demanda en pacientes que previamente no obtenían efectos terapéuticos a causa de una dosificación inadecuada. A su vez, estos fármacos no requieren la misma inversión en investigación y desarrollo que la que necesitan los nuevos fármacos.

La segunda tipología de estratificación, la forma más común cuando se hace referencia a la Farmacogenómica, implica la subdivisión en enfermedades. En este caso, a los pacientes con síntomas similares se les prescriben terapias diferentes en función de su perfil molecular. Por ejemplo, pacientes afectadas de cáncer de mama pueden dividirse en dos grupos según el resultado del test diagnóstico: HER2 positivo (con sobreexpresión de la proteína) y HER2 negativo (sin sobreexpresión de la proteína). Las pacientes del primer grupo serían candidatas a recibir quimioterapia basada en el anticuerpo monoclonal Herceptin® (trastuzumab); por el contrario, las del segundo grupo recibirían quimioterapia estándar, ya que su perfil genómico supone la ineffectividad del tratamiento con Herceptin® (trastuzumab). Ello sugiere una transición de productos farmacéuticos dirigidos a poblaciones de pacientes (*blockbusters*) a productos dirigidos específi-

camente a subgrupos de pacientes en función del perfil genómico (*minibusters*). Esta transición podría hacerse efectiva por dos motivos. En primer lugar, por las crecientes dificultades que existen en el proceso de investigación y desarrollo del diseño de compuestos químicos ideales para poblaciones de pacientes. En segundo lugar, por la creencia (fundada o infundada) de que mayores garantías de eficacia terapéutica (apoyadas en instrumentos farmacogenómicos) tienen un impacto positivo en los ingresos de la industria farmacéutica en razón de una mayor disposición a pagar y una mayor predisposición al cumplimiento terapéutico. Sin embargo, una serie de factores, que se detallan a continuación en el documento, intervendrían en la viabilidad del nuevo modelo, y algunos sugieren que las compañías farmacéuticas deberían desarrollar fármacos para cada segmento de enfermedad si desean obtener similares niveles de rentabilidad que la obtenida en el modelo de *blockbusters* (6).

Criterios para determinar la viabilidad de la segmentación de enfermedades

La medicina estratificada sugiere un nuevo modelo económico para la industria biofarmacéutica. No obstante, para que el nuevo modelo sea viable deben satisfacerse tres condiciones o criterios básicos: disponibilidad de instrumentos efectivos y de condiciones para identificar a subpoblaciones de pacientes; atractivo económico; y, finalmente, existencia de factores para la sostenibilidad del nuevo modelo.

Factibilidad de identificar a subgrupos de pacientes

Uno de los factores clave para discriminar a pacientes radica en un efectivo biomarcador clínico. Si la ausencia de un biomarcador validado fuera el único factor responsable, a medida que progresara el avance científico la mayoría de las áreas terapéuticas evolucionarían hacia la medicina estratificada.

Sin embargo, éste no es el caso; son necesarios una serie de factores para que surjan subclases de pacientes con relevancia clínica (5):

- Variabilidad asociada a la enfermedad y que refleje una etiología multifactorial.
- Multiplicidad de dianas biológicas.

Tabla III. Tipos de estratificación derivados de la Farmacogenómica y sus consecuencias

Estratificación de pacientes	Estratificación de enfermedades
Diferentes dosis en función del perfil genómico del paciente	Diferentes terapias en función del perfil genómico del paciente
Puede incrementar el tamaño del mercado	Puede reducir el tamaño del mercado para un fármaco individual
Se mantiene compatible con el modelo de <i>blockbusters</i>	El objetivo es crear un <i>minibuster</i> para cada área terapéutica

Fuente: Shah (6).

- Características diferenciales en ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción), en toxicidad y en tolerabilidad a los regímenes terapéuticos.
- Adaptabilidad de la enfermedad que conduce a resistencias al tratamiento.
- Múltiples opciones terapéuticas asociadas con respuestas a la enfermedad heterogéneas.
- Disponibilidad de biomarcadores aceptables en términos médicos y logísticos.

Atractivo económico

Para que un fármaco muestre viabilidad económica, debe aportar al menos unos ingresos financieros de 500 millones de dólares anuales con objeto de recuperar los costes hundidos de investigación y desarrollo (Grabowski y Vernon, 2000). No obstante, la incorporación de las opciones farmacogenómicas al modelo puede suponer una revisión de los actuales criterios de viabilidad económica.

En efecto, los costes de I+D probablemente serán inferiores, porque la estratificación y el diferencial de eficacia pueden reducir sustancialmente el número, el tamaño y los tiempos requeridos para los ensayos clínicos: de 10-12 años a 3-5 años con el nuevo modelo (7). Por ejemplo, Glivec® (imatinib) fue aprobado por la FDA en sólo tres meses para abordar la leucemia mieloide crónica, con un total de tiempo transcurrido de cuatro años desde la determinación de la primera dosis en los humanos hasta la aprobación por parte del regulador.

Adicionalmente, la aplicación farmacogenómica en fases de desarrollo puede reducir significativamente el ratio de fracaso de los nuevos compuestos. El coste asociado al fracaso y a la retirada de compuestos clínicos, junto con el coste de oportunidad de capital, representa el 80% del coste total del desarrollo de nuevos fármacos (8).

En la fase de comercialización, la provisión simultánea de test diagnóstico y terapia farmacológica puede generar significativos ingresos financieros por las siguientes razones: eficacia clínica relativamente superior; periodo efectivo de patente más extenso, derivado de los tiempos más reducidos de los ensayos clínicos; ingresos adicionales originados por la comercialización del biomarcador; mayor sensibilidad de reguladores y pacientes a aceptar precios más altos por una mayor efectividad terapéutica.

Los productos biológicos trastuzumab (Herceptin®, Roche) e imatinib (Glivec®, Novartis) ejemplifican la potencialidad del modelo de estratificación de enfermedades. Sin embargo, el fármaco para la antisepsis drotrecogina alfa (Xigris®, Eli Lilly) es un ejemplo de fracaso de acuerdo con sus expectativas iniciales de ingresos, debido a un segmento de pacientes demasiado reducido (pacientes con sepsis severa).

Existencia de factores para la sostenibilidad del nuevo modelo

A fin de que la medicina estratificada sea viable económicamente, se requiere un significativo grado de adopción de los productos generados dentro de cada subgrupo de pacientes. Para ello se necesita desplazar sustancialmente las terapias vigentes y levantar el “listón” de la efectividad terapéutica a un nivel que sirva de barrera de entrada para los competidores.

Los factores que contribuyen a la ventaja competitiva son:

- Mejoras en el cumplimiento terapéutico debido a la percepción de los pacientes de una mejor respuesta a la terapia farmacológica. Es particularmente relevante en el caso de las enfermedades crónicas.
- Discriminación positiva de medidas reguladoras para incentivar los avances terapéuticos en poblaciones de pacientes de reducido tamaño. Concretamente, la aplicación del estatus de fármacos “huérfanos” a los productos derivados de la Farmacogenómica.
- Refuerzo de los derechos de propiedad intelectual aplicados a dianas y terapias biológicas.
- Percepción por parte de la clase médica de la bondad y de la utilidad clínica de los biomarcadores como instrumentos de ayuda a la prescripción. Sin embargo, esta percepción requiere una inversión previa en formación para adaptar al colectivo médico al nuevo modelo.

Cabe señalar que, hasta el momento, la medicina estratificada ha generado productos altamente diferenciados. Si ese nivel de diferenciación no es posible mantenerlo en el medio y largo plazo, los beneficios derivados de la rápida adopción y de la disponibilidad a pagar precios altos podrían ser muy inferiores a los esperados.

Obstáculos para la transición de modelo

La transición al nuevo modelo no está exenta de dificultades. Una vez que se ha conseguido identificar la interrelación entre un gen y una enfermedad, el desarrollo de un test diagnóstico lleva su tiempo. Aun cuando este instrumento está comercialmente disponible, se observa un alto grado de infrautilización. Un ejemplo ilustrativo es la aplicación de test genéticos para determinar la dosis óptima del anticoagulante oral acenocumarol (Sintrom®). Se trata de una terapia cuyos efectos adversos en EE. UU. provocan un coste anual de 1,1 millardos de dólares, y cuya aplicación del test diagnóstico a la población de pacientes de riesgo se estima en un coste anual de sólo 160 millones de dólares. Hasta la fecha, en EE. UU. sólo a un 5% de los pacientes a los que se les administra el anticoagulante oral se les aplica también el test diagnóstico (9).

Las principales barreras que debe superar el modelo para alcanzar su consolidación son: resistencias de la industria farmacéutica a abandonar el modelo de *blockbusters*; una estructura reguladora que no está adaptada a las necesidades del nuevo modelo; sistemas de financiación que priorizan procedimientos curativos por encima de los de diagnóstico y prevención; cultura y formación médica que no están adaptadas a la revolución genómica; y, finalmente, sistemas de información segmentados e incapaces de resolver las necesidades del nuevo enfoque de investigación y desarrollo de fármacos.

Resistencia de la industria farmacéutica a abandonar el modelo de blockbusters

Desde mediados del siglo XX hasta finales de los 90, el modelo centrado en el descubrimiento y comercialización de productos capaces de generar altos ingresos ha funcionado de manera satisfactoria. En efecto, la industria farmacéutica es uno de los sectores más rentables de la economía mundial. A pesar de que todos los indicadores muestran desde el inicio de la década actual una sustancial caída de la productividad en el sector, la reacción de la mayoría de las grandes compañías ha sido reacomodarse en el actual modelo en lugar de sustituirlo. Las oleadas de fusiones, adquisiciones, obtención de licencias de compuestos químicos en fases tempranas del desarrollo, así como los acuerdos de colaboración entre grandes compañías y pequeñas biotecnológicas, reflejan un cambio de orientación, pero no de modelo.

Asimismo, una parte significativa de la industria se muestra reacia a la provisión conjunta de test diagnósticos y terapias farmacológicas, debido a que el nuevo componente añade complejidades reguladoras, de marketing y de adaptación por parte de los proveedores asistenciales. Asimismo, un sector acostumbrado a tener el viento a favor como es éste se muestra reacio a exponerse a los riesgos asociados con un cambio de modelo. Si a ello se añade que la aplicación de la Farmacogenómica no se apoya en una evidencia empírica consolidada, esas resistencias tienen cierta base.

Ausencia de adaptación de la estructura reguladora a las necesidades del nuevo modelo

Los pasos que se han dado en este sentido por parte de la FDA en EE. UU. apuntan a incentivar a la industria farmacéutica a utilizar opciones tecnológicas de la Farmacogenómica (en particular, biomarcadores) para incrementar eficacia en los ensayos clínicos y acelerar el procedimiento de aprobación de nuevos fármacos. Las iniciativas *Critical Path Initiative* y *Voluntary Genomic Data Submission* son reflejos de este esfuerzo. Por su parte, la *European Medicines Agency* (EMA) ha centrado su actividad en la publicación de un documento de estandarización de terminología genómica como paso previo para las consultas con la industria farmacéutica y con las agencias de evaluación nacionales.

No obstante, el enfoque de ambas entidades para abordar aspectos reguladores que se refieren a test genéticos, ensayos clínicos, licencias y nuevas indicaciones no está claro. En particular, las complejidades reguladoras asociadas a un enfoque de evaluación y aprobación conjunta de test diagnóstico y terapia farmacológica permanecen en una situación de indefinición alarmante, a pesar de que existen casos consolidados en el mercado de este tipo de combinación (por ejemplo, Herceptin® y Glivec®) y un número creciente en desarrollo. Este vacío regulador se explica en parte por la difícil transición que supone pasar de aprobar un fármaco para una indicación específica a aprobar un producto (combinado con un test diagnóstico) para una indicación y sujeto a la recomendación para su uso en pacientes con un perfil genómico específico. El que la asociación entre perfil genómico y respuesta farmacológica sea probabilística acentúa la complejidad.

Por otra parte, la posibilidad de que los fármacos originados por la medicina estratificada puedan beneficiarse del estatus de fármacos “huérfanos” requiere un posicionamiento claro del agente regulador. En el caso de la FDA, las decisiones poco fundamentadas de otorgar ese estatus a imatinib (Glivec®, Novartis) y de rechazarlo en trastuzumab (Herceptin®, Roche/Genentech) provocan incertidumbre en la industria farmacéutica. Finalmente, los condicionantes éticos ligados a la recogida, almacenamiento y uso de datos genéticos son legítimos, pero actúan como obstáculos para la innovación en este campo. Son precisas definiciones, respuestas y actuaciones efectivas de los agentes reguladores para solventar ese dilema.

Procedimientos de financiación que no incentivan el diagnóstico y la prevención

La problemática de sistemas de financiación hospitalarios que orbitan sobre la actividad asistencial meramente de carácter curativo es común tanto en los sistemas públicos de salud como en los privados. Asimismo, los presupuestos sanitarios (en los sistemas públicos) y los contratos de financiación por actividad (en el sector privado) se basan invariablemente en compartimentos estancos y en el cortoplacismo. En este sentido, todo programa de prevención o de diagnóstico precoz que se lleve a cabo en la Atención Primaria tendrá en el medio o largo plazo un impacto económico negativo en el presupuesto de la atención especializada, dado que reducirá la actividad y, consecuentemente, la financiación en esta última.

En el caso norteamericano, la financiación de los programas estatales Medicare y Medicaid se centra en el “pago por procedimiento” y se gestiona a través de un sistema de codificación de procedimientos que supervisa un comité de asesores de diagnósticos médicos sin representación de la industria. Cada vez que se introduce una nueva técnica de diagnóstico (por ejemplo, un test diagnóstico para identificar el perfil genómico), comienza un proceso de solicitud altamente burocratizado que puede des-

incentivar la innovación (9). Como consecuencia, el sistema de reembolso premia a los médicos por los tratamientos y por las intervenciones quirúrgicas que realiza, y a su vez los penaliza desde el punto de vista financiero por el tiempo y el esfuerzo necesarios para obtener un diagnóstico preciso.

A este respecto, la infrautilización tanto en Europa como en EE. UU. de productos derivados de la Farmacogenómica, que pueden suponer un ahorro sustancial de recursos para el sistema en su conjunto (por ejemplo, el anticoagulante warfarina en EE. UU. y la reducida tasa de aplicación del test IHQ y del test FISH para la detección de HER2 positivo en el Reino Unido), puede deberse en parte a la orientación y a los objetivos de los sistemas de financiación vigentes.

Ausencia de una cultura y de una formación médica adaptadas a la revolución genómica

El reto de actualizar el conocimiento sobre Genómica y Proteómica del colectivo médico es enorme. En EE. UU. la mayoría de las Facultades de Medicina no han incorporado plenamente estas nuevas áreas del saber a sus programas académicos. En lo que se refiere a la cultura actual de los médicos, tanto en Europa como en EE. UU. las organizaciones médicas históricamente han mostrado resistencia a la hora de recomendar nuevas guías y estándares de actuación que reducen la libertad en la práctica médica.

Los test diagnósticos en Farmacogenómica no siempre ofrecen una respuesta categórica de tipo “Sí” o “No” cuando se prescribe un tratamiento; ello añade una dificultad mayor a las posibilidades de que los médicos acepten los instrumentos farmacogenómicos en su práctica habitual. En este sentido, las principales barreras para adoptar la Farmacogenómica serían: la escasez de evidencia científica sobre los beneficios y sobre la utilidad clínica de los biomarcadores clínicos; la preocupación de que suponga una carga de trabajo adicional para el médico prescriptor; los pros y los contras de sustituir una práctica clínica basada en el *trial and error* por otra afectada también por un grado significativo de incertidumbre.

Sistemas de información segmentados e ineficaces para el reto de la Farmacogenómica

Una de las consecuencias de la decodificación del genoma humano ha sido el increíble volumen de información heterogénea que ha generado y que, según los expertos, ha transformado la Biología en una ciencia de la información (4). Los investigadores se enfrentan al reto de transformar información en conocimiento sobre qué genes afectan a la respuesta farmacológica, sobre cómo afecta eso al resultado de la enfermedad y sobre cómo identificar a los pacientes en los que se obtendrían los mejores

resultados. En gran medida, lo anterior tiene su respuesta en los sistemas de información, pero el problema reside en que parte de esa información necesaria no existe o está segmentada y en que parte de la existente es difícilmente comprensible.

El reto está en crear sistemas integrados de información en los que participen compañías farmacéuticas, biobancos, agencias reguladoras, centros especializados en tecnologías de la información, hospitales y universidades. El objetivo es pasar de un sistema de derechos de propiedad sobre la información a un sistema cooperativo de intercambio de información. Una de las primeras iniciativas ha sido la creación en el 2005 del *Predictive Safety Testing Consortium*, que tiene como objetivo compartir datos y experiencias sobre métodos de laboratorio para predecir problemas de toxicidad en nuevos fármacos antes de que entren en la fase clínica. Seis compañías farmacéuticas (Bristol Myers-Squibb, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Merck, Pfizer y Schering-Plough), la Universidad de Arizona y la FDA forman el consorcio.

EL IMPACTO ECONÓMICO DE LA FARMACOGENÓMICA EN LOS SISTEMAS SANITARIOS

Se ha indicado que la aplicación de las opciones tecnológicas de la Farmacogenómica hasta la fecha se ha centrado principalmente en la mejora de la eficacia de los procesos de descubrimiento, investigación y desarrollo de nuevos fármacos. No obstante, la incipiente introducción de test diagnósticos farmacogenómicos en la práctica clínica vislumbra unos potenciales beneficios clínicos y económicos en el corto y largo plazo de gran relevancia para los sistemas sanitarios. Asimismo, conviene analizar en detalle cuáles son los factores que garantizarían una relación coste-efectividad adecuada de la combinación de **test diagnóstico y terapia**, y, en consecuencia, su consolidación en la práctica clínica habitual. La extensión del uso de algunos productos farmacogenómicos permite mostrar ejemplos prácticos de la aplicación de la evaluación económica en el campo de la Farmacogenómica.

Beneficios clínicos y económicos asociados a la Farmacogenómica

La incorporación de la Farmacogenómica en el sector sanitario ofrece oportunidades potenciales en el corto plazo de mejora de la salud de los pacientes y de seguridad a través de la reducción de los efectos adversos y de las mejoras en efectividad de las terapias farmacológicas. En lo que se refiere al largo plazo, los beneficios potenciales apuntan a reducciones en la carga de la enfermedad, a mejoras en la eficiencia de los sistemas sanitarios y a la reducción de las disparidades en el acceso a cuidados de salud.

Beneficios esperados a corto plazo

La práctica clínica tradicional de *trial and error* produce en EE. UU. tres millones anuales de incorrectas e inefectivas prescripciones de fármacos. En el 2001 los efectos adversos asociados a los fármacos afectaron a 2,2 millones de ciudadanos en ese país; de ellos, 106.000 fueron víctimas mortales. Representan la quinta causa de mortalidad en EE. UU. La carga económica asociada a los efectos adversos es muy significativa; se estima un coste anual de 177 millardos de dólares (10). Debido a que las variaciones genéticas relacionadas con la actividad enzimática que se genera en el metabolismo de los fármacos están altamente correlacionadas con los efectos adversos, la aplicación de la Farmacogenómica (por ejemplo, test diagnósticos) es potencialmente beneficiosa. Aun consiguiendo resultados modestos en la reducción de la ratio de efectos adversos, puede producir mejoras sustanciales en cuanto a resultados clínicos y costes. El caso de la enzima conocida como CYP2D6 es un ejemplo ilustrativo de la aplicación actual y futura de la Farmacogenómica, puesto que esta enzima metaboliza un número significativo de fármacos con un alto volumen de prescripción en Europa y en EE. UU.

En relación con la efectividad, de las 14 clases principales de fármacos actuales siete han demostrado una respuesta efectiva en menos del 50% de los pacientes. Los fármacos más comunes para el abordaje de la diabetes, la depresión y el asma son efectivos aproximadamente en el 60% de los pacientes en tratamiento; y, respecto a las terapias anticancerígenas, su efectividad se reduce al 25% de los pacientes (11). Los biomarcadores clínicos para la estratificación de pacientes y enfermedades permitirían redirigir tratamientos de alto coste (por ejemplo, productos biológicos aplicados a enfermedades crónicas o en vías de cronicación) exclusivamente a subgrupos de pacientes cuya respuesta fuese positiva, evitando el derroche de recursos.

Beneficios esperados a largo plazo

La importancia relativa de las enfermedades crónicas está creciendo en los países desarrollados; en EE. UU. se estima que más de 134 millones de ciudadanos se verán afectados por alguna enfermedad crónica en el 2020 (2). Los tratamientos actuales para el abordaje de estas enfermedades consiguen, en el mejor de los casos, desacelerar la progresión de las mismas y reducir los síntomas. Por su parte, los objetivos de los productos derivados de la Biotecnología son menos modestos y apuntan a una reducción de la carga y prevalencia de la enfermedad, y, en particular, a fomentar el cumplimiento de la administración farmacológica para alcanzar mayores niveles de efectividad.

La selección de terapias en función de la probabilidad de respuesta positiva mediante instrumentos farmacogenómicos puede reducir los problemas de adherencia. Es un tema relevante, ya que la mitad de los pacientes

afectados por condiciones crónicas abandonan voluntariamente el tratamiento después de un año (2).

No obstante, el aspecto de mayor potencialidad de la Farmacogenómica se centra en la prevención y mejora del diagnóstico. La detección de grupos de pacientes de riesgo a través de la identificación del perfil genético es como una carga de profundidad en los cimientos en los que se asientan los actuales sistemas sanitarios. La Farmacogenómica puede ser el motor de la transformación de sistemas sanitarios centrados en la actividad curativa (enfoque reactivo) a sistemas de cuidados de salud centrados en la prevención (enfoque predictivo).

Los costes a corto plazo pueden desincentivar esa transformación: costes de adaptación de la práctica médica a los test diagnósticos; costes de formación para actualizar a los médicos en el conocimiento sobre Genómica y Proteómica; costes de introducción y financiación de los test diagnósticos; precios más altos de las terapias de mayor efectividad. Y, sin embargo, los efectos positivos en el largo plazo en términos clínicos y económicos de la prevención por vía farmacogenómica no admiten dudas, siempre y cuando se abandone la actitud cortoplacista.

El impacto económico de la medicina estratificada: una simulación

Las potencialidades de la Farmacogenómica en cuanto a incrementar la eficiencia en el proceso de investigación y desarrollo de nuevos fármacos pueden tener un impacto económico para la industria farmacéutica que no es fácil de evaluar. Una primera aproximación es la simulación propuesta por Trusheim *et al.* (5) que se representa en la **Tabla IV**. En la columna de "Actualidad" se muestran unas razonables ventas anuales, estimadas en 500 millones de dólares, para un fármaco de éxito que ha supuesto una inversión en I+D de 1.000 millones de dólares (8). Con un periodo restante de patente de diez años y con un margen bruto actual del 80%, se generan 4.000 millones de dólares en diez años, que dan lugar a una ratio de rentabilidad de 4 (beneficio bruto/costes de desarrollo). A la luz del incremento continuado de la ratio de fracaso en las fases clínica y preclínica, el diagnóstico sobre la evolución de los costes del desarrollo de nuevos fármacos sugiere un incremento del 100% de esos costes y un incremento del periodo efectivo de desarrollo del 40%; de 1.000 a 2.000 millones de dólares de coste medio de un fármaco en desarrollo; y de 10 a 14 años de tiempo de I+D (4). Teniendo en cuenta esta tendencia a corto-medio plazo, es factible prever un declive en los márgenes brutos de la industria farmacéutica hasta el 50%; margen que en cualquier caso se mantiene por encima del 33% que exhiben las compañías de genéricos en EE. UU. (12). En estas circunstancias, aun cuadruplicándose el volumen de ventas anuales, la ratio de rentabilidad caería del 4 al 3 y provocaría un declive industrial acentuado.

Tabla IV. Simulación del impacto de la Farmacogenómica en la I+D de nuevos fármacos

Parámetro	Actualidad	Tendencia	Futuro optimista	Futuro realista
Periodo de patente*	20	20	20	20
Tiempo de desarrollo*	10	14	5	10
Costes de desarrollo**	1.000	2.000	250	500
Periodo de comercialización*	10	6	15	10
Media de ventas anual**	500	2.000	200	330
Margen bruto	80%	50%	80%	65%
Beneficio bruto**	4.000	6.000	2.400	2.150
Ratio de rentabilidad***	4	3	9,6	4,3

* En años.
** En millones de dólares.
*** Beneficio bruto/costes de desarrollo.
Fuente: Trusheim et al. (5).

Por su parte, se estima que la introducción y la extensión de los instrumentos farmacogenómicos para mejorar la eficacia de los ensayos clínicos podrían reducir a la mitad el periodo medio de I+D a cinco años (7) y, en un escenario conservador, estabilizar la tendencia de crecimiento (diez años). El uso de biomarcadores, con la consecuente reducción de las ratios de fracaso y de la duración de los ensayos clínicos, podría disminuir hasta un 75% los costes de I+D (50% en un escenario conservador).

En relación con las ventas, y a la vista de los precios de reembolso que se están aplicando a los productos biológicos, la introducción de los *minibusters* podría generar unas ventas anuales de 200 millones de dólares. La previsión de volumen de ventas podría ser superior si se añade la comercialización de los test diagnósticos. Todo lo anterior podría hasta duplicar la ratio de rentabilidad de 4 a 9,6 o, en un escenario más conservador, evitar su declive actual y estabilizarlo en 4,3. Sin embargo, la creciente sensibilidad al precio de las autoridades sanitarias podría conducir a un futuro todavía más conservador que el simulado por Trusheim *et al.* (5).

Factores que influyen en el análisis coste-efectividad de los productos farmacogenómicos

La viabilidad económica de la combinación test diagnóstico y terapia farmacológica dependerá de las circunstancias específicas de su uso. La evidencia científica concluye que el *screening* médico se justifica únicamente cuando se centra en grupos de alto riesgo (13). En términos generales, los test diagnósticos son económicamente viables antes del tratamiento si los ahorros generados al evitar tratamientos ineficaces y efectos adversos son superiores a los costes de su implantación.

Las incursiones en la evaluación económica aplicada a la introducción de test diagnósticos farmacogenómicos como mecanismo de selección de terapias comparan dos estrategias clínicas alternativas (14-17):

- 1. Aplicar el test diagnóstico a toda la población de pacientes para determinar si se prescribe la terapia de referencia (por ejemplo, un fármaco biológico) o un tratamiento de primera línea. Si el resultado del test es negativo, se prescribe una terapia convencional o de segunda línea.
- 2. No aplicar el test diagnóstico y prescribir la terapia de referencia.

En las experiencias de análisis coste-efectividad, se observa la inclusión de una o más estrategias clínicas que incluyen la aplicación de test diagnósticos con características diferentes (por ejemplo, sensibilidad y especificidad). Asimismo, se añaden estrategias que reflejan la aplicación simultánea de dos test diagnósticos para abordar la discordancia de resultados.

En la **Tabla V** se muestra la relación de variables que pueden influir, en mayor o en menor medida, en el resultado de un análisis coste-efectividad donde se comparan las dos alternativas previamente especificadas. Igualmente, para cada variable se indica cuál sería el **impacto individual** (*cæteris paribus*) en la ratio coste-efectividad incremental (RCEI).

En lo que respecta a la **prevalencia** (porcentaje de pacientes con una mutación genética) y a la **penetrancia** (porcentaje de pacientes con una mutación genética que se verán afectados por la enfermedad asociada) del perfil genético, valores relativamente altos de esos indicadores tendrán un efecto individual positivo en la RCEI y, en consecuencia, en la elección de la alternativa “test diagnóstico en la población de pacientes”. En este sentido, una prevalencia alta de no respuesta supondría que

Tabla V. Factores que influyen en el análisis coste-efectividad referido a la introducción de un test diagnóstico preprescripción y su impacto esperado en la RCEI

Aplicación del test diagnóstico <i>vs.</i> no aplicación	Impacto individual (+) (reducción de la RCEI)	Impacto individual (-) (incremento de la RCEI)
Prevalencia del perfil genético de no respuesta al tratamiento Rx1	Alta	Baja
Asociación entre mutación genética y enfermedad (penetrancia)	Alta	Baja
Ratio de respuesta a la terapia de referencia Rx1	Alta	Baja
Ratio de respuesta a la terapia alternativa Rx2	Baja	Alta
Sensibilidad del test diagnóstico	Alta	Baja
Especificidad del test diagnóstico	Alta	Baja
Coste del test diagnóstico	Bajo	Alto
Coste del tratamiento de referencia Rx1	Bajo	Alto
Coste del tratamiento alternativo Rx2	Alto	Bajo
Diferencial de costes entre Rx1 y Rx2	Bajo	Alto
Tiempo para detectar la enfermedad	Menor	Mayor
Tiempo transcurrido con el tratamiento Rx1 que resulta inefectivo	Menor	Mayor
Efectos adversos con el tratamiento Rx1 inefectivo	Existencia	Inexistencia
Severidad de los efectos adversos	Mayor	Menor
Expectativa de vida y calidad de la misma	Alta	Baja
Costes indirectos	Bajos	Altos

RCEI: ratio coste-efectividad incremental.

Fuente: elaboración propia.

con la aplicación del test se podría evitar un coste inefectivo superior de un mayor número relativo de pacientes (que no responden) y, por tanto, afectaría positivamente la RCEI. En el estudio de Stallings *et al.* (17) cuyo objetivo es elegir tratamientos en enfermos de asma, la variable prevalencia de no respuesta es un factor determinante en el resultado, junto con el precio del test y el coste de errar el tratamiento en términos de carga de enfermedad adicional y efectos adversos. En relación con la penetrancia, su efecto va en una dirección similar. Es decir, cuanto mayor sea el porcentaje de pacientes que van a sufrir la enfermedad, mayor será el rendimiento de la inversión, en términos de efectos en salud, de generalizar el test diagnóstico.

En cuanto a las características del test diagnóstico (**sensibilidad**: probabilidad de que el test sea positivo si la persona tiene una mutación; y **especificidad**: probabilidad de que el test sea negativo si la persona no la tiene), cuanto mayores sean estas probabilidades, más probable será que la estrategia “test para población de pacientes” exhiba una mejor relación coste-efectividad. En el estudio de Elkin *et al.* (14), que compara hasta siete estrategias de aplicación de test diagnósticos para discriminar el subgrupo de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, las variaciones en las características del test de referencia IHQ en el análisis de sensibilidad pro-

vocan las modificaciones más drásticas en el *ranking* coste-efectividad incremental de estrategias. En particular, se observa que, a menos que la sensibilidad del test IHQ supere el 96%, la estrategia alternativa de emplear el test más caro FISH (un 20%-30% más caro que IHQ) tendrá una mejor relación coste-efectividad.

En referencia al **coste del test diagnóstico**, los cuatro estudios analizados sugieren que es, junto con la prevalencia, la variable que mayor impacto tiene en la RCEI; con la excepción del análisis de Elkin *et al.* (14), que requiere un diferencial de precios muy elevado entre test alternativos para provocar cambios en el *ranking* de estrategias.

Sorprendentemente, la variable **coste del tratamiento de referencia Rx1** no parece tener un efecto significativo en los resultados. En el estudio de Morelle *et al.* (16) una disminución del precio de Herceptin® (trastuzumab) del 50% provoca las reducciones más notables en las magnitudes de la RCEI para cada estrategia, pero mantiene invariable el *ranking* coste-efectividad.

Aplicación práctica del análisis coste-efectividad en Farmacogenómica

Los test diagnósticos empleados para determinar el estatus HER2 en el abordaje del cáncer de mama constituyen uno de los pocos ejemplos, hasta la fecha, de aplica-

ción práctica de la evaluación económica en el campo de la Farmacogenómica. El relativamente costoso anticuerpo monoclonal Herceptin® (trastuzumab) puede ser **dirigido** a subgrupos de respuesta alta; es, por sí misma, una actuación médica fundamentada en criterios de efectividad. Aunque existen ejemplos de análisis coste-efectividad para el cáncer de mama precoz con Herceptin® (trastuzumab), que implican cambios de gran magnitud en la esperanza de vida y en las curaciones, se ha escogido el estudio de Elkin *et al.* (14) sobre cáncer metastásico porque incluye la comparación de estrategias de test diagnósticos.

Introducción a los tipos de test diagnósticos

La IHQ y la FISH son los métodos más utilizados para el estudio de HER2. Mediante la IHQ se evalúa el grado de expresión de la proteína en la membrana celular y mediante la FISH se evalúa el número de copias del gen en el núcleo celular para detectar su amplificación. Mientras que muchos laboratorios de patología han incorporado la IHQ, la técnica FISH es menos asequible, requiere un equipamiento más costoso y es difícil de implementar.

En principio, existe consenso sobre la mayor fiabilidad de la técnica FISH, pero en los ensayos clínicos se ha utilizado preferentemente la IHQ y, en algunos de ellos, se han detectado importantes discordancias entre los resultados del primer laboratorio que efectuaba el test y los de un laboratorio de referencia de mayor volumen que lo repetía con posterioridad. En un 20% de los casos el primer resultado se consideró incorrecto (18). Esta variabilidad de resultados se atribuye a factores preanalíticos, como la fijación y el procesado tisular, a factores analíticos, como los reactivos o los procedimientos del laboratorio, y a factores postanalíticos, como los criterios de interpretación de los resultados.

Los algoritmos de decisión terapéutica consensuados y empleados hasta la actualidad, que asumen un alto nivel de concordancia entre IHQ y FISH que la literatura disponible no justifica claramente, recomiendan la IHQ como test primario e indican la FISH sólo en los casos de positividad intermedias no concluyentes (2+). Los casos de positividad alta (3+) se consideran candidatos a trastuzumab y los de positividad baja (1+) o nula se estiman negativos y no se consideran susceptibles de respuesta. En EE. UU. el precio de la IHQ es de 85 dólares (en Francia, de 43 euros); y el de la FISH, de 381 dólares (en Francia, de 283 euros) (16).

Características y suposiciones del modelo

El modelo de Markov desarrollado por Elkin *et al.* (14) en el escenario norteamericano se compone de cinco estados de salud definidos (cáncer de mama metastásico, enfermedad estabilizada, respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad y muerte). Los

pacientes en estado metastásico entran en el modelo con un tratamiento de primera línea. Pueden experimentar respuesta a la terapia, enfermedad estable o progresión de la enfermedad. La mortalidad por cáncer de mama es posible únicamente desde el estado de progresión de la enfermedad.

El objetivo es evaluar la efectividad a largo plazo y el coste de siete estrategias para identificar y tratar a pacientes con cáncer de mama metastásico. Los test diagnósticos y sus combinaciones pretenden identificar a pacientes con amplificación del gen HER2+ a las que el tratamiento con Herceptin® (trastuzumab) es efectivo (20%-25% de los pacientes). El modelo de decisión simula resultados en términos de efectos en salud (años de vida ajustados por calidad) y de coste para cada estrategia en una cohorte hipotética de mujeres mayores de 65 años. Se asume que cualquier respuesta objetiva a la terapia ocurrirá dentro de las primeras 18 semanas de tratamiento. Una vez que la paciente entre en el estado de progresión de la enfermedad cesa la aplicación de la terapia de primera línea; finalmente, ninguna paciente recibe más de ocho ciclos de quimioterapia.

Resultados del estudio

El análisis coste-efectividad incremental, que se muestra en la **Tabla VI**, se traduce en un *ranking* de las siete estrategias ordenadas en función de una efectividad creciente. Tras eliminar las estrategias que muestran un coste superior o igual y una efectividad menor que la estrategia más competitiva (es decir, descartadas por dominancia simple), la ratio incremental (RCEI) de cada estrategia se calcula como el coste adicional de esa estrategia dividido por el beneficio clínico adicional respecto de la siguiente estrategia más efectiva. Si la estrategia resulta ser menos efectiva y exhibe una RCEI superior, se descarta por dominancia extendida. Las estrategias con dominancia extendida se descartan y las RCEI de las restantes estrategias se vuelven a calcular.

Los resultados del estudio son los siguientes:

- La estrategia con un mejor relación coste-efectividad conlleva la aplicación inicial del test IHQ para todos los pacientes y el empleo posterior del test FISH para confirmar el resultado (2+) (siempre dudoso mediante IHQ) y el resultado (3+) (que no juzgan dudoso las guías clínicas de consenso). Este resultado es similar al obtenido en el estudio de Dendukuri *et al.* (15) en el escenario canadiense y al obtenido en el estudio de Morelle *et al.* (16) en el sistema sanitario francés. La segunda mejor estrategia es la aplicación exclusiva del test FISH, que es relativamente más caro, pero cuyo grado de exactitud es superior al del IHQ, según el consenso clínico.

Tabla VI. Resultados del análisis coste-efectividad en estrategias de test diagnóstico y terapia

Tipo de estrategia combinada (test diagnóstico + terapia)	Meses de vida ajustables por calidad	Años de vida ajustables por calidad	Coste (dólares)	RCEI
Sin test				
Quimioterapia para todos	15,33	1,28	43.314	-
Test IHQ				
Quimioterapia y trastuzumab para (3+)				
Quimioterapia para el resto	16,14	1,34	51.231	Dominancia extendida
Test IHQ; FISH confirmación para (3+) y (2+)				
Quimioterapia y trastuzumab para FISH (+)				
Quimioterapia para el resto	16,32	1,36	53.702	125.100 \$
Test IHQ; FISH confirmación para (2+)				
Quimioterapia y trastuzumab para (3+) y FISH (+)				
Quimioterapia para el resto	16,32	1,36	54.056	Dominancia simple
Test IHQ				
Quimioterapia y trastuzumab para (3+) y (2+)				
Quimioterapia para el resto	16,32	1,36	57.467	Dominancia simple
FISH				
Quimioterapia y trastuzumab para FISH (+)				
Quimioterapia para el resto	16,41	1,37	54.738	145.400 \$
Sin test				
Quimioterapia y trastuzumab para todos	16,41	1,37	79.181	Dominancia simple

RCEI: ratio coste-efectividad incremental; IHQ: inmunohistoquímica; FISH: hibridación in situ fluorescente.

- El coste de la estrategia de prescribir trastuzumab y quimioterapia estándar sin ningún tipo de discriminación previa (sin test) representa un coste medio por paciente de 79.181 dólares. Es un 32% superior al coste medio por paciente de la estrategia más coste-efectiva de combinación de test y terapia (53.702 dólares), y un 30% superior a la opción de uso exclusivo del test FISH (54.738 dólares). Esta diferencia a favor del test para la prescripción sugiere un ahorro significativo en el presupuesto sanitario.
- La RCEI de la estrategia más coste-efectiva (125.100 dólares) se situaría por encima del umbral de decisión utilizado en los estudios de evaluación económica aplicados al ámbito norteamericano. En ese contexto, estrategias cuyas RCEI se sitúen por debajo de 50.000 dólares tienen una alta probabilidad de ser aceptadas; en el intervalo de 50.000-100.000 dólares existe espacio para el debate; y RCEI superiores a 100.000 dólares presentan una alta probabilidad de ser rechazadas

por los entes financiadores. Sin embargo, se debe subrayar que el estudio en cuestión se centra en el estado metastásico del cáncer de mama, en el que el objetivo de las terapias anticancerígenas es extender la esperanza de vida. El mismo estudio aplicado al cáncer de mama precoz (o en estados avanzados no metastásicos) puede repercutir de manera notable en la RCEI, debido a que la metástasis se pospone en gran medida en el tiempo y debido a la cura efectiva de la enfermedad. Estudios de evaluación económica de terapia adyuvante con trastuzumab en Europa exhiben RCEI de 2.396 libras esterlinas, muy por debajo del umbral de decisión empleado por el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) de 30.000 libras esterlinas (19).

- Desde una perspectiva social, la aplicación de test diagnósticos de prescripción para identificar potenciales candidatos a una terapia biológica anticancerígena influye considerablemente en términos de coste-efectividad. Independientemente del coste

del test, se debe al alto coste que supone tratar a pacientes falsos positivos y a la oportunidad perdida de ofrecer la terapia a pacientes falsos negativos. No obstante, se requiere mayor evidencia empírica para confirmar estos hallazgos.

LA ADAPTACIÓN DE LOS SISTEMAS DE REGULACIÓN A LA FARMACOGENÓMICA

La introducción en el mercado de productos farmacéuticos derivados de la Farmacogenómica va a afectar considerablemente al entorno regulador y a los diferentes agentes del sector sanitario, en particular al colectivo médico y a los pacientes. Las respuestas a este reto no pueden ser simples o unidimensionales, sino que implicarán múltiples factores y una mayor necesidad de coordinación principalmente entre la industria farmacéutica, los responsables de evaluar fármacos y los responsables de evaluar test genéticos.

La necesidad de adaptar el conocimiento y la práctica médica a los nuevos retos de la Farmacogenómica requiere cambios en la formación médica y una mayor implicación de los agentes reguladores traducida en provisión de guías clínicas asociadas al nuevo tipo de prescripción. Asimismo, la Farmacogenómica supone un cambio en los fundamentos actuales de los sistemas sanitarios desde un enfoque reactivo a otro predictivo.

Aspectos de regulación relacionados con la investigación y con el desarrollo de fármacos

Evaluación y aprobación conjunta de test y fármacos

La nueva frontera está en que los agentes reguladores establezcan guías de consenso para que la industria farmacéutica provea datos farmacogenómicos durante el proceso de desarrollo de fármacos, así como datos asociados a los test genéticos. La FDA ha creado recientemente la *Office of Combination Products* con la finalidad de abordar este campo (20). En el 2003 se dio un paso similar en el Reino Unido con la fusión de la *Medicines Control Agency* (responsable de supervisar nuevos fármacos) y la *Medical Devices Agency* (responsable de supervisar test genéticos), de la que resultó la *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHPRA). La variabilidad genética en diferentes poblaciones y su impacto en la respuesta farmacológica requieren la coordinación entre las agencias evaluadoras de los diferentes países. Uno de los primeros pasos en esta línea han sido los contactos entre la MHPRA, la EMEA, la FDA y la Agencia Japonesa de Evaluación de Fármacos. Asimismo, es preciso establecer un nuevo marco regulador que incentive el diseño de ensayos clínicos conjuntos, en los que la investigación de carácter predictivo se aplique simultáneamente al fármaco y al biomarcador.

Legislación sobre fármacos “huérfanos”

Como se ha comentado anteriormente, el modelo de segmentación de enfermedades y pacientes que fomenta la Farmacogenómica supone la entrada en escena de los *minibusters*, fármacos dirigidos a subpoblaciones de pacientes cuya rentabilidad en algunos casos es cuestionable. Una de las opciones en debate es la posibilidad de extender la clasificación de fármacos “huérfanos” a los productos farmacogenómicos. Esta posibilidad representa una oportunidad y al mismo tiempo una amenaza, debido a que los fármacos “huérfanos” ofrecen unas ventajas regulatorias (por ejemplo, aprobación rápida, precios relativamente altos, subsidios financieros, etc.) que resultarían inviables para una oleada de *minibusters*. En cualquier caso, una regulación clara y específica es altamente necesaria en vista de las decisiones tomadas por la FDA, sin demasiado fundamento, respecto a la aceptación de Glivec® (imatinib) como fármaco “huérfano” y al rechazo de Herceptin® (trastuzumab) en esta categoría.

Rescate de fármacos: reaprobación restringida

La Farmacogenómica abre la posibilidad de que fármacos previamente retirados en fases de desarrollo o en fase de poscomercialización a causa de efectos adversos puedan ser revisados por el regulador sobre la base de la provisión de datos farmacogenómicos. La propia FDA ha sido la que ha planteado esta posibilidad, dado que reconoce que podría ser una medida demasiado radical el ostracismo de un producto por sus efectos adversos en un subgrupo reducido de pacientes. El concepto de reaprobación restringida en función de identificar a ese subgrupo con un genotipo específico y, por tanto, permitir la prescripción del fármaco a otras subpoblaciones de pacientes sin ese genotipo tiene como precedente el producto Lotronex® (GlaxoSmithKline) para el tratamiento del intestino irritable. Sin embargo, este tipo de medidas requieren una regulación suplementaria, entre otras cosas para incentivar a las compañías farmacéuticas a rehacer el procedimiento de aprobación y a aportar datos adicionales, así como una compensación por la reducción del periodo de patente que ya han experimentado esos fármacos que se pretende recuperar.

Prescripción electrónica y programas de seguimiento de pacientes

Las nuevas tecnologías serán cruciales para gestionar el gran volumen de datos que va a generar la aplicación de la Farmacogenómica. Aunque el análisis del perfil genómico y de la respuesta farmacológica apunta a una reducción de los efectos adversos en fase de poscomercialización, las expectativas po-

drían ser infundadas en algunos casos. Hay que recordar que el nuevo modelo permitirá ensayos clínicos más cortos y con un volumen de pacientes menor. Esto podría suponer mayor presión en la industria para asegurar que los efectos adversos no aparezcan una vez que el fármaco se comercialice. Se requiere, entonces, un mayor grado de coordinación entre compañías farmacéuticas, reguladores y prescriptores en la supervisión de fármacos sobre la base de la introducción de la prescripción electrónica y de sistemas de *tracking* de pacientes.

Generalización del análisis coste-efectividad

En el modelo actual el grado de requerimiento de estudios de evaluación económica para la aprobación y el reembolso de productos farmacéuticos dirigidos a poblaciones de pacientes es desigual entre los países. No obstante, la aplicación de instrumentos farmacogenómicos y su potencial eficacia sólo para subgrupos de pacientes probablemente llevarán a las autoridades sanitarias a una mayor exigencia en la presentación de este tipo de análisis. En este sentido, es preciso establecer una estandarización de la metodología para que los resultados tengan una transparencia y una credibilidad aceptables y aceptadas por todos los agentes implicados. Esta estandarización es relativamente más compleja al introducir un nuevo elemento: el test diagnóstico de preprescripción.

Gap entre Biología y Química en el proceso de desarrollo de fármacos

En el nuevo modelo de I+D para el descubrimiento de nuevas entidades moleculares, la identificación de nuevas dianas biológicas surge principalmente del mundo académico y/o de centros de investigación públicos. La industria no dispone de tiempo y recursos para centrarse en la investigación básica. El problema es que los académicos disponen de ventaja competitiva en el conocimiento en Biología, pero generalmente tienen lagunas de conocimiento en Química Aplicada. Una cosa es saber identificar una diana biológica y otra muy diferente validarla y determinar el compuesto capaz de interactuar con ella a través del *screening* y de colecciones de compuestos químicos (*molecular libraries*). El conocimiento sobre Química Médica es crucial en esta etapa; el problema reside en que los mejores químicos están en la industria farmacéutica. Por lo tanto, es fundamental establecer una interrelación entre ambos sectores para cerrar ese *gap* en la investigación. La FDA ha constituido la *Critical Path Initiative* con el objetivo de identificar los cuellos de botella en el proceso de I+D y fomentar la investigación cooperativa.

Aspectos de regulación asociados a la práctica clínica

Aspectos sobre equidad y ética que requieren una regulación específica

La necesidad de obtener información sobre el perfil genético de los pacientes y/o de los beneficiarios de planes de salud es un asunto de gran relevancia no sólo en la investigación y el desarrollo de fármacos, sino también en su utilización en la práctica clínica. Los datos farmacogenómicos, que resultan cruciales para la innovación, se enfrentan a consideraciones éticas relacionadas con el potencial uso de esa información. Las autoridades sanitarias deben regular la recogida y el uso de datos genéticos, de tal manera que se alcance un equilibrio entre el objetivo de innovar y el de garantizar una utilización adecuada y restrictiva de una información altamente sensible. Por otra parte, en sistemas sanitarios gestionados sobre la base de planes de seguros, la aplicación de test diagnósticos plantea incógnitas respecto al impacto en la equidad de acceso. Se pueden plantear escenarios donde pacientes con genotipos que determinan una baja probabilidad de manifestar una enfermedad, pero que predicen una pobre respuesta al tratamiento, tendrían un riesgo similar o mayor que otros con una alta probabilidad de caer enfermos, pero que predicen una alta respuesta al tratamiento (6). En tales circunstancias, las posibles discriminaciones en cuanto a coberturas asistenciales por parte de las aseguradoras deberían tener un contrapeso en términos de regulación.

Sistemas de financiación no adaptados al enfoque predictivo y diagnóstico de enfermedades

Si los actuales sistemas de financiación no se adaptan a los test diagnósticos con objetivo predictivo, difícilmente se consolidarán estas nuevas opciones tecnológicas en los sistemas sanitarios. La financiación no se circunscribe únicamente a reembolsar adecuadamente el test, incluye también el tiempo que requiere el médico para interpretar los resultados e informar al paciente de las opciones terapéuticas derivadas del test, bajo una carga asistencial notable. Es una de las causas principales de la actual infrutilización de test que han demostrado exactitud y utilidad clínica. Los casos del test previo a la terapia con warfarina en EE. UU. (sólo se aplica el test a un 5%) (9) y el caso del test para trastuzumab en el Reino Unido (sólo el 35% de los hospitales lo aplican) (21) son ejemplos que conducen a una reflexión. Asimismo, los sistemas de reembolso se centran en procedimientos curativos (tratamiento e intervenciones quirúrgicas) y dejan en un segundo plano los procedimientos diagnósticos.

Gap entre los test diagnósticos y la práctica clínica

Los requerimientos y las acciones de las autoridades sanitarias para regular el uso combinado de test y terapias están, en la actualidad, en estado embrionario. Por ejemplo, el actual procedimiento de aprobación por parte de la FDA de un test para predecir efectos adversos no incluye ninguna recomendación sobre la dosis de la terapia acompañante (2). Sin esa información relevante, la utilidad clínica del test es nula para el médico prescriptor. Por otro lado, conviene decidir dónde debe aplicarse el test. La Atención Primaria va a la cabeza en volumen de prescripciones y cabe evaluar si es el sector apropiado para la introducción y el uso de esta nueva tecnología. En este orden de cosas, la práctica creciente de subcontratación de test diagnósticos a laboratorios especializados está sujeta a una alarmante falta de control por parte del regulador (3).

Formación médica y farmacogenómica

El mencionado *gap* se acentúa cuando el prescriptor no posee los conocimientos necesarios para realizar e interpretar los resultados de los test y juzga como una carga adicional de trabajo el empleo de esta técnica. La adaptación del médico a los nuevos instrumentos farmacogenómicos es, en gran medida, un asunto de educación; se precisa más formación y un cambio cultural en la práctica médica. En EE. UU. los médicos están obligados a realizar anualmente entre 12 y 50 horas de formación continuada para conservar sus licencias. Sin embargo, muy pocos estados establecen créditos de formación en Genómica y test diagnósticos (9). Asimismo, en las Facultades de Medicina no se ha producido hasta la fecha una actualización del conocimiento genómico en los programas de enseñanza. Finalmente, las organizaciones médicas todavía no han dado el paso de desarrollar guías de práctica clínica que integren nuevas terapias farmacológicas, diagnósticos y estándares de calidad para el *screening* de perfiles genómicos. Sin una actuación coordinada de agentes reguladores, financiadores y el colectivo médico, es difícil acelerar la adopción de la medicina estratificada y reformar los actuales sistemas de financiación.

CONCLUSIONES

En este estudio se identifican dos mercados prioritarios de interés comercial. El primero de ellos integra aquellos productos aplicados al desarrollo preclínico y clínico de nuevos fármacos. El segundo mercado se refiere a la producción de test diagnósticos para determinar la prescripción de fármacos (principalmente ya comercializados) y para segmentar enfermedades y pacientes.

Los test diagnósticos se aplican mayoritariamente en el área terapéutica del metabolismo (test dirigidos a enzimas que actúan en el metabolismo de los fármacos). La segunda área terapéutica con mayor aplicación de los test diagnósticos se refiere a los fármacos anticancerígenos.

Respecto a los criterios que determinan la viabilidad del modelo de medicina estratificada, son los siguientes: disponibilidad de instrumentos efectivos para identificar subpoblaciones de pacientes, atractivo económico y factores que apoyen la sostenibilidad del nuevo modelo.

Entre estos últimos cabe destacar: en primer lugar, mejoras en el cumplimiento terapéutico debido a la percepción de los pacientes de una mejor respuesta a la terapia farmacológica; en segundo lugar, la discriminación positiva de medidas reguladoras para incentivar los avances terapéuticos en poblaciones de pacientes de reducido tamaño, concretamente la aplicación del estatus de fármacos “huérfanos”; en tercer lugar, el refuerzo de los derechos de propiedad intelectual aplicados a dianas y terapias biológicas; y, finalmente, la percepción por parte de la clase médica de la bondad y de la utilidad clínica de los biomarcadores como instrumentos de ayuda a la prescripción.

En lo que se refiere al impacto clínico y económico de la medicina estratificada, se observa que la incorporación de la Farmacogenómica en el sector sanitario ofrece oportunidades potenciales en el corto plazo de mejora de la salud de los pacientes y de seguridad a través de la reducción de los efectos adversos y de las mejoras en efectividad de las terapias farmacológicas. Por lo que respecta al largo plazo, los beneficios potenciales apuntan a reducciones en la carga de la enfermedad, a mejoras en la eficiencia de los sistemas sanitarios y a la reducción de las disparidades en el acceso a cuidados de salud.

Las experiencias de evaluación económica muestran que desde una perspectiva social la aplicación de test diagnósticos de preprescripción para identificar potenciales candidatos a recibir una terapia biológica anticancerígena tiene una influencia considerable en términos de coste-efectividad. Independientemente del precio del test, se debe al alto coste que implica tratar pacientes falsos positivos y a la oportunidad perdida de no ofrecer la terapia a pacientes falsos negativos.

Finalmente, la introducción en el mercado de productos farmacéuticos derivados de la Farmacogenómica va a afectar considerablemente al entorno regulador y a los diferentes agentes del sector sanitario, en particular al colectivo médico y a los pacientes. Las respuestas a este reto no pueden ser simples o unidimensionales, sino que implicarán múltiples factores y una mayor necesidad de coordinación principalmente entre la industria farmacéutica, los responsables de evaluar fármacos y los responsables de evaluar test genéticos.

La necesidad de adaptar el conocimiento y la práctica médica a los nuevos retos de la Farmacogenómica requiere cambios en la formación médica y una mayor implicación de los agentes reguladores traducida en provisión de guías clínicas asociadas al nuevo tipo de prescripción. Asimismo, la Farmacogenómica supone un cambio en los fundamentos actuales de los sistemas sanitarios desde un enfoque reactivo a otro predictivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pirmohamed M, Lewis G. The implications of pharmacogenetics and pharmacogenomics for drug development and health care. Chapter 16. Open University Press 2004.
2. SACGHS (Secretary's Advisory Committee on Genetics, Health, and Society) Draft Report. Realizing de Promise of Pharmacogenomics: Opportunities and Challenges. Department of Health and Human Services. 2007.
3. Hopkins MM, Ibarreta D, Gaisser S, Enzing CM, *et al.* Putting pharmacogenetics into practice. *Nature Biotechnology* 2006; vol. 24, n.º 4: 403-10.
4. Rouhi M, Mullin R, Borman S, Hileman B. An industry in transition. *Pharma in flux. Improving efficiency. Regulatory trends. C&EN Special Issue* 2006; vol. 84, n.º 25: 24-99.
5. Trusheim MR, Berndt ER, Douglas FL. Stratified medicine: Strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers. *Nature Reviews/Drug Discovery* 2007; vol. 6: 287-93.
6. Shah J. Economic and regulatory considerations in pharmacogenomics for drug licensing and healthcare. *Nature Biotechnology* 2003; vol. 21, n.º 7: 747-53.
7. Vernon JA, Huguen WK. The future of drug development: The economics of pharmacogenomics. 2005. NBER Working Paper n.º 11875.
8. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: New estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics* 2003; 22: 151-86.
9. Aspinall MG, Hamermesh RG. Realising the promise of personalized medicine. *Harvard Bussiness Review* 2007: 109-17.
10. Gud J, Bagatto D. Theragenomic knowledge management for individualized safety of drugs, chemicals, pollutants and dietary ingredients. *Expert Opinion Drug Metal Boxicol* 2005; 1 (3): 537-54.
11. Garrison LP, Austin MJ. Linking pharmacogenetics-based diagnostic and drugs for personalized medicine. *Health Affairs* 2006; 25 (5): 1281-90.
12. Tufts Center for the Study of Drug Development Impact Report. Vol. 8, n.º 6. November/December 2006.
13. Russell LB. Educated guesses: Making policy about medical screening tests. Berkeley, USA: University of California Press 1994: 128.
14. Elkin EB, Weinstein MC, Winer EP, Kuntz KM, Schnitt SJ, Weeks JC. HER2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer: A cost-effectiveness analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2004; vol. 22, n.º 5: 854-63.
15. Dendukuri N, Khetani K, McIssac M, Brophy J. Testing for HER2 positive breast cancer: A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Canadian Medical Association Journal* 2007; 176 (10): 1430-44.
16. Morelle M, Haslé E, Treilleux I, Michot JP, Bachelot T, Penault-Llorca F, Carrère MO. Cost-effectiveness analysis of strategies for HER2 testing of breast cancer patients in France. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2006; 22 (3): 396-401.
17. Stallings SC, Huse D, Crown WH, Witt WP, Maguire J, Hiller AJ, Sinskey AJ, Ginsburg GS. A framework to evaluate the economic impact of pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2006; 7 (6): 853-62.
18. Puig X. Protocolo de estudio del gen HER2 (ERBB2) en el cáncer de mama. *Histopat Laboratoris* 2007. Disponible en www.histopat.es/her2sintesis.htm.
19. Wardley AM, Cameron DA, Bell R, Erny S, Cohen C, Geary U, Walzer S, Gyldmark M. Cost-effectiveness analysis of adjuvant therapy with trastuzumab in early breast cancer. Poster presented at ESMO Conference. Estambul. 2006.
20. Food and Drug Administration. Drug-Diagnostic Co-Development Concept Paper. Department of Health and Human Services. 2005.
21. Martin P, Lewis G, Smart A, Webster A. False positive? The commercial and clinical development of pharmacogenetics. University of Nottingham, University of York and Bath Spa University. UK. 2006.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Phillips KA, Veenstra D, van Bebbber S, Sakowski J. An introduction to cost-effectiveness analysis of pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2003; 4 (3): 231-9.
- Pollack A. Pricing pills by the results. *The New York Times* 2007, July 14.
- Ramsey S, Willke R, Briggs A, Brown R, *et al.* Good research practices for cost-effectiveness analysis alongside clinical trials; the ISPOR RCT-CEA Task Force report. *Value in Health* 2005; vol. 8, n.º 5: 521-33.

Panorama actual, validación de test, problemas relacionados y desarrollo futuro en la investigación básica oncológica

Juan Cruz Cigudosa

*Jefe de Grupo de Citogenética Molecular
Programa de Genética del Cáncer Humano
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)*

RESUMEN EJECUTIVO

En primer lugar, este capítulo introduce históricamente el papel de la Genómica en la investigación oncológica. Después presenta esquemas razonados sobre el proceso de definición de biomarcadores de origen genómico y resume los principales tipos de plataformas genómicas con sus ventajas y peculiaridades. Se analizan la situación y la disponibilidad actual de biomarcadores genómicos en la práctica clínica oncológica. Finalmente, se identifican los problemas más frecuentes en la incorporación de este tipo de análisis genómicos en la rutina de la actividad clínica y se indican las posibilidades de desarrollo en este campo.

INTRODUCCIÓN: LA GENÓMICA COMO ORIGEN DE BIOMARCADORES

El cáncer es una enfermedad celular de origen genético (1). Esta frase, sencilla y simple, tiene un impacto de enormes dimensiones sobre cualquier tipo de aproximación, científica o clínica, que las ciencias biosanitarias han de seguir para estudiar el fenómeno oncológico (2). La principal consecuencia de la definición del cáncer como enfermedad genética es que, de forma casi excluyente, la investigación oncológica debe estar basada en herramientas de análisis genético.

Si se asume el origen genético del cáncer, **¿cómo se investiga la relación gen-enfermedad?** El esquema de investigación que habitualmente se sigue para caracterizar esta relación consiste, en esencia, en estudiar un gen y su efecto en el modelo biológico estudiado, en determinar las relaciones con otros genes y, por último, en diseñar modificaciones (inhibidores o activadores) de su expresión para regular su efecto en condiciones patológicas. Este sistema ha sido muy útil, pero se adivina un tanto insuficiente si se tiene en cuenta que el número de genes es de unos 30.000, que se traducen en unas 100.000 pro-

teínas, y que las interacciones gen-gen, proteína-proteína y gen-proteína, por simple combinatoria, alcanzan números casi inimaginables.

En los últimos años las herramientas de análisis genético han sufrido una revolución técnica comparable a la incorporación del microscopio en los laboratorios. Han aparecido sistemas de análisis genómico masivo que permiten analizar en un solo experimento el estado de miles de genes. Es decir, ahora estudiar la relación gen-enfermedad no se basa en analizar un gen único y sus efectos, sino en analizar el comportamiento de miles de genes de forma simultánea. Estos sistemas, denominados genéricamente matrices, *arrays*, *microarrays* o biochips, están cambiando la forma de plantear problemas y extraer conclusiones de los experimentos, ya que ofrecen una foto compleja del conjunto del genoma. Este conjunto de datos sobre expresión génica y relaciones entre genes tratados de forma sistemática mediante herramientas de análisis masivo constituye el cuerpo esencial de lo que se denomina Genómica.

La Genómica intenta proporcionar a los investigadores en Biología el equivalente de la tabla periódica de los elementos, es decir, un inventario de todos los genes que contribuyen y se coordinan para explicar la existencia y la funcionalidad de cualquier ser vivo. Este inventario estará asociado a un sistema de clasificación que genere bloques o subconjuntos de genes que se comportan de forma coordinada.

Sin duda, la mayor contribución de los estudios con *microarrays* reside en la taxonomía de las enfermedades. Clasificar un determinado tumor con un nombre y apellidos de la forma menos ambigua posible permite ajustar el diagnóstico y el tratamiento casi de forma individual, **es la base, la piedra angular, de la medicina individualizada**. Sin embargo, como todos sabemos, realizar una filiación adecuada de un caso real depende

de muchas variables: las circunstancias de recogida de la muestra (hospital, laboratorio), el rigor en la descripción inicial de todas las condiciones (anamnesis, datos de laboratorio), la disponibilidad de herramientas de diagnóstico adecuadas y, finalmente, la experiencia del profesional. Conjugar todos estos elementos tendría que tener como final el desarrollo de una clasificación de los tumores que fuese universal y efectiva.

Es importante señalar otra vez la paralogía de la Genómica con el descubrimiento y la caracterización de biomarcadores. En primer lugar, se produce el reconocimiento de una diferencia morfológica de una manera reproducible y sistemática. En segundo lugar, se intenta determinar la relación entre las características del tumor (sus biomarcadores) y las del tejido normal del que se origina. En tercer lugar, se trata de establecer asociaciones entre la evolución del paciente o la respuesta al tratamiento y los biomarcadores propuestos, de forma que éstos tengan una utilidad clínico-terapéutica. La tecnología de *microarrays* puede usarse para derivar clasificaciones basadas en biomarcadores, establecer asociaciones con la línea celular de origen y ayudar en el pronóstico, pero con la ventaja añadida de ser capaz de identificar los genes que determinan esa clasificación (3).

En este capítulo se trabajará con el concepto de biomarcadores, sus diferentes acepciones y las relaciones que la Genómica puede establecer con todos ellos. En la **Tabla I** se recogen los diferentes conceptos de biomarcador y, como ejemplo, la adscripción y uso de un biomarcador genético (la amplificación del oncogén HER2/NEU) a la administración de una terapia individualizada para el cáncer de mama.

El efecto que está teniendo la implantación de la Genómica en el medio ambiente clínico está acelerando el proceso del descubrimiento de nuevos biomarcadores diagnósticos, pero está incrementando de forma exponencial las dificultades para que esos biomarcadores adquieran valor pronóstico o predictivo. Estas dificultades

tienen su origen en la complejidad del análisis genómico (sobre la que se hablará en otra sección de este capítulo).

OBJETIVOS

- 1. Introducir históricamente la aplicación de la Genómica a la medicina individualizada.
- 2. Describir de forma práctica las plataformas básicas de análisis genómico: funcionamiento como generadores de biomarcadores y sus limitaciones.
- 3. Identificar las barreras para la implantación de biomarcadores de origen genómico en la práctica clínica: innovación constante en alcance y resolución, ausencia de validación adecuada y dificultades de análisis y mantenimiento de datos genéticos.
- 4. Indicar las perspectivas a corto y largo plazo.

TECNOLOGÍA GENÓMICA: ORIGEN, TIPOS Y UTILIDADES

Microarrays de expresión génica

Los ensayos de hibridación en *microarrays*, descritos a finales de los años 80, se basan en la disposición de material genético sobre un sustrato (plástico, cristal, membranas) en posiciones conocidas. En la actualidad existen en el mercado científico herramientas de análisis genómico (matrices o *microarrays*) diseñadas a partir de ácidos nucleicos en forma de ADNc (ADN monocatenario y complementario al ARN mensajero que contiene la secuencia codificante de un gen), secuencias cortas de nucleótidos (oligonucleótidos) o ADN de doble cadena.

En todos los casos, cada material genético que se coloca en el *array* está referido a una región del genoma cuya situación y características son conocidas o predichas con cierta verosimilitud. Es decir, cada uno de los puntos del *microarray* puede representar un gen y la información que genera se refiere al estatus de ese gen en la muestra analizada. Los *microarrays* más extendidos y utilizados son los dos primeros tipos (ADNc y oligos), que se emplean casi

Tabla I. Esquema general del concepto de biomarcador aplicado a una alteración genética

Concepto	Descripción	Ejemplo
Biomarcador diagnóstico	Define la presencia y el tipo de enfermedad con la máxima discriminación posible	Amplificación del gen HER2/NEU
Biomarcador pronóstico	Se asocia con la evolución clínica en ausencia de terapia	Biomarcador de pronóstico negativo
Biomarcador predictivo	Se asocia con la respuesta a una determinada pauta terapéutica	Biomarcador de predicción positivo
Terapia individualizada	Se emplea la información proporcionada por todos los tipos de biomarcadores para elegir la opción más adecuada para el paciente en las condiciones de presentación	Existe una terapia individualizada para la paciente: trastuzumab

exclusivamente en estudios sobre análisis masivo o global de la expresión genética de organismos.

El material obtenido de la muestra problema, convenientemente tratado y marcado con una molécula que permite su identificación o lectura (fluorescencia), se pone en contacto con el *array*, hibridando en aquellas posiciones en que se complementa con las sondas. El patrón de hibridación es revelado mediante un escáner basado en microscopía confocal y la imagen resultante se convierte a valores numéricos, que constituyen los resultados del ensayo. En el ejemplo más frecuente de los *microarrays* de expresión, este sistema permite la cuantificación de expresión génica diferencial. El nivel de expresión de un gen se refleja en el número de copias de ARNm presentes en la muestra problema y, por tanto, es proporcional al nivel de señal detectado.

Una de las ventajas significativas es que, debido a la miniaturización del sistema, la alta concentración del material permite identificar muestras presentes en un bajo número de copias. Además, las técnicas de revelado por fluorescencia ofrecen una elevada relación señal-ruido, incluso en casos de transcritos poco abundantes.

El alto grado de integración del *array* permite, en un solo ensayo, obtener multitud de valores de expresión génica relativa para distintas condiciones biológicas, lo que convierte a esta técnica en una herramienta de alto rendimiento en el área de la Genómica Funcional. El gran volumen de datos generados debe tratarse con herramientas y métodos bioinformáticos.

Microarrays de ADN genómico

Aunque la aplicación más conocida de los biochips de ADN es la determinación de perfiles de transcripción, el formato *microarray* también se ha utilizado de manera eficaz al menos en otros dos tipos de experimentos: los *microarrays* diseñados para la detección masiva y simultánea en una muestra problema de cientos de miles de polimorfismos de un único nucleótido (*single nucleotide polymorphisms* [SNP]); y los *microarrays* de ADN genómico diseñados para el estudio de las alteraciones en el número de copias de ADN (*copy number variations* [CNV]) presentes en la muestra de estudio.

Los *microarrays* de ADN genómico diseñados para detectar CNV han surgido como la evolución en clave genómica de la técnica conocida como hibridación genómica comparada (*comparative genomic hybridization* [CGH]), desarrollada en 1992 (4). La técnica de CGH se ha aplicado extensamente durante los últimos años a los más diversos tipos de neoplasias, en cuya búsqueda de regiones cromosómicas ha mostrado su gran utilidad. La CGH está basada en la hibridación sobre cromosomas y, por lo tanto, tiene una capacidad de resolución limitada, por lo que no se detectan los cambios que impliquen segmentos inferiores a 7-10 megabases. Segmentos de ese tamaño pueden contener decenas de genes cuyo comportamiento se

escapa al análisis. Esta limitación se ha salvado mediante la introducción de los *microarrays* como plataforma para hibridar las muestras problema.

Esta aproximación se denomina *array* de CGH o *CGH array*. La hibridación se realiza sobre segmentos de ADN de menor tamaño clonados en forma de: 1) cromosomas artificiales bacterianos o plasmídicos (BAC o PAC, respectivamente) (5-7); 2) ADNc correspondientes a genes de interés (como si fueran *microarrays* de expresión) (8); o 3) oligonucleótidos de unos 60 pares de bases sintetizados de forma exclusiva para su inclusión en el *microarray* y que pueden contener variantes tipo SNP (9, 10). Estos segmentos de ADN son secuencias genómicas conocidas cuya localización en el genoma es conocida y cuyo contenido génico es más o menos conocido. En esta nueva situación el nivel de resolución pasa, por tanto, de megabases (cromosomas) a kilobases (oligonucleótidos). La técnica se alimenta de la gran cantidad de datos aportados por el Proyecto Genoma Humano sobre la ubicación, la secuencia y el contenido de genes de estos fragmentos de ADN, que son, en buena medida, conocidos.

Los *microarrays* diseñados para el genotipado masivo de SNP han sido los últimos en aparecer en el campo de la Genómica Aplicada, pero su desarrollo parece imparable. Estos *microarrays* están diseñados para detectar la presencia o ausencia de un determinado SNP en una muestra problema. Por lo tanto, permiten conocer simultáneamente la secuencia de cientos de miles (con frecuencia, más de un millón) de variantes génicas presentes en la muestra.

Esta tecnología se denomina *array* de SNP o *SNP array*. Ofrece una gran ventaja respecto a las pruebas genéticas empleadas hasta ahora para determinar el genotipo de una serie de marcadores: es una prueba global, que no selecciona previamente los genes que se estudian, sino que realiza un escaneo general del genoma en busca de genotipos de interés. Supone el paso de la Farmacogenética a la Farmacogenómica (11). Además, estos tipos de *arrays* pueden emplearse (aunque con algo menos de eficacia) para detectar CNV en una muestra, por lo que también pueden considerarse *arrays* de CGH. En la **Tabla II** se presentan las características generales y la comparación de los tipos de *microarrays* descritos.

LOS MICROARRAYS Y LA GENÓMICA COMO GENERADORES DE BIOMARCADORES TUMORALES

Esquema general de la generación de biomarcadores

La generación de un biomarcador, ya sea de tipo diagnóstico, pronóstico o predictivo, y su traslado a la práctica clínica es un proceso secuencial compuesto de, al menos, cuatro etapas que incluyen e implican a investigadores (básicos y aplicados/clínicos), reguladores y agentes de empresas de Biotecnología.

Tabla II. Resumen de las características de los tres tipos de plataformas genómicas

Tipo de <i>array</i>	Muestra	Objetivo	Ventajas	Desventajas
Expresión	ARN	Detecta el perfil de expresión de todos los genes incluidos en el <i>array</i>	1. Representa una foto global de la actividad de la célula 2. Permite obtener firmas moleculares del tumor	1. Es muy dependiente de las condiciones de recogida de las muestras 2. Es muy dependiente de la validación por otras técnicas 3. No detecta polimorfismos germinales ni su posible efecto
CGH	ADN	Detecta ganancias y pérdidas de las regiones del genoma	1. Explica el fenotipo en función de deleciones y amplificaciones 2. Es independiente de las condiciones del material biológico 3. No es muy dependiente de desarrollos de <i>software</i> 4. Se puede trasladar a la práctica clínica con facilidad 5. Detecta polimorfismos genéticos germinales 6. Su validación es muy accesible	1. Las variaciones genéticas del número de copias pueden no tener una repercusión clara en el fenotipo: la regulación de la expresión está en un nivel superior. Es decir, se pueden tener ganancias o pérdidas sin efecto patológico 2. No detecta las regiones con pérdidas de heterocigosidad si no van acompañadas de una deleción
SNP	ADN	Detecta el genotipo (secuencia) de los marcadores polimórficos incluidos en el <i>array</i>	1. Se puede explicar el fenotipo en base 2. Es independiente de las condiciones del material biológico 3. Detecta las regiones con pérdidas de heterocigosidad 4. Detecta ganancias y pérdidas de las regiones del genoma	1. Los cambios detectados pueden ser neutrales en términos de expresión. Es decir, se pueden tener ganancias o pérdidas sin efecto patológico 2. Es poco sensible a los cambios en número de copias 3. Depende del desarrollo de <i>software</i> para su interpretación

Tabla III. Esquema general del desarrollo de biomarcadores tumorales

Etap	Actividad	Quién la realiza
Fase 0	Desarrollo de la tecnología previa y de los reactivos	Investigadores básicos y empresas de Biotecnología
Fase 1	Desarrollo del ensayo dirigido a los biomarcadores seleccionados	Investigadores aplicados/clínicos
Fase 2	Evaluación inicial de la prevalencia y del uso clínico	Investigadores aplicados/clínicos
Fase 3	Confirmación prospectiva en una serie independiente	Investigadores aplicados/clínicos
Fase 4	Desarrollo comercial	Empresas de Biotecnología

En general, el proceso (que se articula según muestra la [Tabla III](#)) se puede aplicar a cualquier tipo de biomarcador generado por técnicas analíticas o por técnicas genéticas o genómicas. En esta sección se va a describir el proceso basado en técnicas genómicas, dado que los biomarcadores basados en otro tipo de técnicas analíticas (bioquímica esencialmente) no requieren un tratamiento de los datos tan complejo y tan falto de desarrollo e implementación.

Los **microarrays** de expresión y su empleo para buscar biomarcadores diagnósticos

En general, como se ha comentado anteriormente, el análisis de los patrones de expresión tiene una incidencia directa en el diagnóstico molecular de los tumores. Cuanto mayor sea nuestra capacidad para clasificar un tumor determinado de forma no ambigua, la información

acumulada referente a la biología de ese cáncer (capacidad de metástasis, resistencia al tratamiento, etc.) será más precisa y, en definitiva, mayores serán las posibilidades de éxito en la curación del paciente.

El efecto clínico de los *microarrays* de expresión, aunque esté pendiente de validaciones a gran escala en grupos de pacientes homogéneos, está basado en dos evidencias que ya aparecen documentadas en la literatura. Por un lado, los tumores presentan patrones de expresión directamente relacionados con la línea celular de la que proceden y con características clonales específicas de los pacientes. Por otro lado, los patrones de expresión ayudan a establecer diferencias en la biología y en el pronóstico de los tumores más allá de las aproximaciones empleadas hasta la fecha.

Mediante el microscopio de luz transmitida, los tumores presentan un aspecto que recuerda a la célula normal en la que se origina, pero en la que se hubiera detenido el proceso de diferenciación celular. El resultado de esa similitud es que la taxonomía del cáncer se basa en los distintos tipos histológicos normales en los que se origina. Al aplicar los estudios mediante *arrays* de expresión a diferentes tipos de tumores, lo primero que se observa es que los perfiles de expresión se correlacionan bastante bien con los fenotipos histológicos de los tumores. Como ejemplo, esta relación se ha comprobado y se acerca mucho a una clasificación basada en el linaje celular (12, 13).

Otros autores también han encontrado diferencias en tumores de origen epitelial. Por ejemplo, tumores de mama primarios se agrupan en diferentes patrones de expresión que reflejan el estado de expresión de receptores hormonales y, de alguna manera, los encontrados en líneas celulares derivadas de dos linajes diferentes del tejido mamario (células basales y células lumbales) (14, 15).

Es muy interesante comprobar que, al margen del tipo celular estudiado o del tipo de análisis, en cualquier *array* la proporción de genes que aparece diferencialmente expresada entre el tumor y el tejido normal de origen es de, aproximadamente, sólo un 5%. Las relaciones que pueden definirse mediante patrones de expresión también pueden contribuir a aumentar el conocimiento de la progresión tumoral. Lesiones precancerosas como las encontradas en adenomas de colon pueden separarse mediante patrones de expresión del tejido normal y del carcinoma. Sin embargo, esos patrones de expresión génica del adenoma presentan un mayor grado de similitud con los carcinomas que con el tejido normal. En general, estos estudios demuestran que el linaje celular es un elemento determinante del patrón de expresión de un tumor.

Otros datos que apoyan el relevante papel del linaje celular provienen de observaciones entre tejidos pareados. Estudios comparativos entre tumores y metástasis o entre momentos terapéuticos distintos que proceden del mismo paciente presentan unos patrones de expresión más similares entre sí que cuando se com-

para el mismo tipo de muestra (tumores, metástasis, después del tratamiento) de diferentes pacientes. Esto se ha comprobado en el cáncer de cabeza y cuello (16), en los melanomas (17) o en el cáncer de mama (18). Dicho compromiso clonal del patrón de expresión de un tumor, íntimamente relacionado con el paciente y su origen de linaje celular, permite obtener marcadores moleculares individuales y, con el tiempo, será muy útil en el desarrollo de terapias individualizadas.

Los patrones de expresión en la búsqueda de biomarcadores de pronóstico y de predicción de la respuesta al tratamiento

Una vez establecido que los patrones de expresión reafirman en gran medida los patrones histológicos diferenciales en los tumores, es necesario demostrar que la ventaja añadida de reconocer esos patrones es poder subclasificar los tumores en función de su comportamiento biológico. Estos subgrupos deberían estar definidos mediante biomarcadores moleculares sutiles y complejos que conlleven un impacto significativo en la predicción del pronóstico y de la respuesta al tratamiento. Dicha aproximación se ha conseguido en varios tipos de cáncer.

Leucemias mieloides agudas (13) y linfomas (19) son tipos de cáncer especialmente informativos por su accesibilidad, la abundancia de marcadores, el conocimiento adquirido de las células normales originales y la existencia de tratamientos muy efectivos. Por ejemplo, también se han publicado análisis de expresión, con *arrays* de Affymetrix, de más de 300 pacientes infantiles con leucemia linfoblástica aguda (LLA) (20). Los resultados permiten clasificar dichas leucemias en subgrupos que relacionan patrones de expresión diferentes con alteraciones citogenéticas y/o histológicas esenciales: LLA de células T, hiperdiploidía con más de 50 cromosomas, BCR-ABL, E2A-PBX, TEL-AML1, reordenamientos del gen MLL, y un grupo diferenciado que carece de marcador citogenético específico. Dado que cada uno de estos subgrupos conlleva un pronóstico asociado, el estudio mediante *microarrays* proporcionará un gran número de marcadores informativos sobre la biología de ese pronóstico y facilitará enormemente la monitorización del proceso terapéutico. En la siguiente década se asistirá a la validación de todos estos marcadores.

Otro ejemplo significativo son los estudios realizados en cáncer de pulmón y próstata, y el establecimiento de grupos de pronóstico (21, 22). Al menos tres estudios han ayudado a separar los adenocarcinomas de pulmón en tres subgrupos que expresan de forma diferencial un conjunto de genes. Dichos subgrupos tienen diferentes patrones de supervivencia: los de peor pronóstico son aquellos adenocarcinomas que expresan de forma preferente genes de diferenciación neumocítica y tienen una alta expresión de genes implicados en procesos de remodelación tisular y actividad proliferativa. Se han publicado estudios de la misma

naturaleza en cáncer de próstata (23). Un cuidadoso análisis que integra datos de cuatro estudios diferentes con *microarrays* ha identificado que las rutas de biosíntesis de las purinas y las poliaminas están completamente desreguladas a nivel transcripcional.

Finalmente, otro de los usos más prometedores de los *microarrays* son los patrones de expresión como predictores de la respuesta al tratamiento. Se han confirmado datos en relación con el tratamiento de linfomas, leucemias agudas y cáncer de mama. El grupo de Alizadeh, en colaboración con el *Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project*, ha estudiado a 240 pacientes con linfoma B difuso de células grandes mediante *microarrays* de expresión (24, 25). Ha confirmado la existencia de tres subgrupos y ha descrito cinco patrones de expresión diferentes (firmas moleculares) con pronósticos asociados diferenciales. Las firmas del centro germinal, del MHC clase II y del nódulo linfático se asocian a buen pronóstico, mientras que las firmas de genes proliferativos y “otros genes” se asocian a mal pronóstico. Como todos los pacientes recibieron el mismo tratamiento, los resultados de los perfiles de expresión también han podido utilizarse para elaborar predictores de la respuesta al tratamiento estándar de este tipo de linfoma.

Los estudios realizados con muestras de cáncer de mama han sido efectuados con diferentes plataformas y sobre diferentes poblaciones (26, 27). Sin embargo, los resultados son muy concordantes. La primera conclusión es que el elemento de mayor impacto en el perfil de expresión del cáncer de mama es el estatus de receptor de estrógenos (RE), que refuerza el papel fundamental del eje RE en la génesis del cáncer de mama humano y en la determinación de la respuesta a la manipulación hormonal. Además, subdividen los grupos pronósticos con mayor precisión. Sotiriou *et al.* (28)

han llevado a cabo estudios de perfiles asociados a la respuesta al tratamiento y han podido determinar genes directamente relacionados con la respuesta farmacodinámica.

BARRERAS PARA LA IMPLANTACIÓN: INNOVACIÓN CONSTANTE EN ALCANCE Y RESOLUCIÓN, AUSENCIA DE UNA VALIDACIÓN ADECUADA Y DIFICULTADES EN EL ANÁLISIS DE DATOS GENÓMICOS

A pesar de toda la literatura y del conocimiento recogido sobre el tema, lo cierto es que la Genómica y su aplicación clínica son conceptos que sólo ahora comienzan a discurrir de forma cotidiana. Hasta la fecha, los intentos de generar biomarcadores a partir de datos genómicos han sido fundamentalmente infructuosos. Algunos ejemplos excepcionales son el biomarcador basado en la amplificación del gen HER2/NEU en el cáncer de mama (revisada por Pritchard *et al.* [29]) y las plataformas de expresión MammaPrint®, Oncotype DX® (revisadas por Morris y Carey [15]) y H/I® (30), que ya se han empleado en ensayos clínicos en fase II.

Respecto a la amplificación del gen HER2/NEU, no existen dudas (véase Tabla I) de su uso como biomarcador diagnóstico, pronóstico y predictivo, y están recogidas las recomendaciones internacionales para su empleo en los laboratorios de diagnóstico (31).

En cuanto a los perfiles de expresión, la situación está menos definida. En la actualidad, se han aprobado para su uso clínico tres ensayos o test de pronóstico para cáncer de mama que se basan estrictamente en perfiles de expresión génica (recogidos con sus características resumidas en la [Tabla IV](#)).

Tabla IV. Resumen de las plataformas genómicas aceptadas clínicamente como biomarcadores para el estudio del cáncer de mama

Nombre	Comercializado	Material biológico	Número de genes	Tecnología empleada	Tipo de biomarcador	Empleado para
MammaPrint®	Agendia BV (Amsterdam, Países Bajos)	ARN	70	Microarray	Pronóstico y predictivo (¿?)	Asignar a una paciente a un grupo de riesgo y calcular su posibilidad de recurrencia
Oncotype DX®	Genomic Health (Redwood City, California)	Biopsia incluida en parafina	21	RT-PCR	Pronóstico y predictivo	Cáncer invasivo en estadio temprano, positivo para receptor de estrógenos y negativo para ganglios
H/I®	AvariaDX (Carlsbad, California)	ARN	2	RT-PCR	Pronóstico	Asignar a una paciente a un grupo de riesgo

Recientemente, se han publicado un par de comparaciones entre las tres plataformas ya disponibles para ensayos de fase II (30, 32). Las conclusiones de ambos estudios son semejantes: Oncotype DX® es una herramienta sólida para predecir la aparición de metástasis y la quimioterapia es más efectiva si se asigna según el resultado de este test (siempre teniendo en cuenta que es un grupo muy bien definido de pacientes). La evidencia de la utilidad clínica del test MammaPrint® no es tan clara y la capacidad para predecir el efecto de la quimioterapia no está demostrada. Finalmente, el test H/I® es el menos desarrollado. En general, las conclusiones del estudio comparativo reflejan que son necesarias más observaciones clínicas para asignar a estos biomarcadores su verdadero papel.

Existen en el mercado otros test genéticos de biomarcadores basados en la presencia de mutaciones de único gen con poder diagnóstico, predictivo y pronóstico, generalmente relacionados con una terapia molecular dirigida a paliar los efectos de esas mutaciones en cada gen afectado. Este tipo de marcadores y las terapias asociadas se detallan y discuten en otros capítulos de este documento.

Esta situación descompensada (miles de artículos frente a menos de diez test genómicos disponibles como biomarcadores en la práctica clínica) tiene su origen en las numerosas dificultades que aparecen en el desarrollo de biomarcadores en cada una de las fases recogidas en la Tabla III. A continuación, se indican de forma resumida las más relevantes.

Fase 0. Desarrollo de la tecnología previa y de los reactivos

En esta fase las dificultades provienen de la propia naturaleza de la investigación biotecnológica. Cada día aparecen plataformas genómicas de mayor calidad y de mayor resolución. Esto implica que las herramientas asociadas tanto para realizar el ensayo como para obtener resultados han de mejorarse constantemente y la transferencia de la rutina del diagnóstico (con protocolos sencillos, normalizados y casi automáticos) está prácticamente condenada al fracaso.

Fase 1. Desarrollo del ensayo dirigido a los biomarcadores seleccionados

En gran medida las dificultades provienen de la complejidad del análisis de datos. Estudios genómicos masivos, como los realizados con *microarrays* de expresión, ofrecen información rápida y reproducible sobre el nivel de expresión de un número elevado de genes (generalmente, varios miles) en la muestra estudiada en un solo experimento. Dicha información tiene varios niveles de complejidad. El nivel más bajo corresponde a datos simples sobre genes concretos. Un *array* de expresión puede identificar el nivel de

expresión de un gen individual asociado a un determinado fenotipo de forma similar a como ocurre en experimentos más tradicionales. Los niveles más altos de complejidad, sin embargo, permiten examinar la figura completa del conjunto del transcriptoma, es decir, todos los genes que se expresan de forma asociada a ese fenotipo.

Los *arrays* de expresión han acelerado en varios órdenes de magnitud el descubrimiento de marcadores moleculares de posible utilidad en la Medicina Clínica. Las investigaciones recientes procedentes de varios laboratorios están revelando principios fundamentales que ayudan a clasificar una enfermedad de acuerdo con su perfil de expresión específico. Esos principios son sorprendentemente reproducibles, a menudo esclarecedores y algunas veces inesperados. En cualquier caso, sólo estudios multicéntricos (con una muestra de tamaño adecuado) y desarrollados con un gran soporte bioinformático son capaces de producir una selección de biomarcadores sólida. **Éste es el paso en el que nos encontramos en la gran mayoría de los tumores.**

En este punto es esencial recordar que gran parte de las dificultades para avanzar en este punto tienen su origen en la complejidad del análisis de datos. Las herramientas bioinformáticas de análisis requieren un nivel muy alto de experiencia previa, sólo disponible en grandes grupos de investigación. Es el cuello de botella de todo el proceso.

Fase 2. Evaluación de la prevalencia

Esta fase es muy dependiente de la fase anterior y, por ahora, sólo se ha desarrollado para los test mencionados anteriormente (MammaPrint®, Oncotype DX® y H/I®). Para el resto de los tumores no hay datos contrastables.

Fase 3. Confirmación prospectiva y validación en una serie independiente

Aquí la situación está todavía más atrasada, ya que no existe un acuerdo claro sobre la metodología de validación aplicable a cada tipo de plataforma.

En la **Tabla V** se recogen de forma esquemática las dificultades detectadas en cada una de las fases de desarrollo de biomarcadores. Dado que el proceso del desarrollo de biomarcadores requiere la conclusión de una fase para acceder a la siguiente, las dificultades descritas detienen de forma efectiva el proceso en los estadios iniciales.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

La comunidad científica y sanitaria española ya puede acceder a los análisis de expresión mediante *microarrays* de ADNc o de oligos. Los resultados, además, fascinan a los investigadores, puesto que son bastante re-

Tabla V. Resumen de las dificultades y sus consecuencias para desarrollar biomarcadores de origen genómico

Actividad	Dificultades detectadas	Consecuencias
Desarrollo de la tecnología previa y de los reactivos	• Innovación constante de la tecnología	• Impide realizar ensayos de reproducibilidad • Compromete el análisis de sesgos tecnológicos • Compromete la validación en series independientes • Modifica el diseño experimental previo
Desarrollo del ensayo de biomarcadores seleccionados	• Competencia de tecnologías similares • Ausencia de desarrollos bioinformáticos comunes y aceptados	• Análisis de datos adaptados al experimento • Ausencia de consenso sobre la metodología estadística y de análisis • Impide la validación en series independientes y la traslación a la clínica
Evaluación inicial de la prevalencia y del uso clínico	• Financiación insuficiente • Series de muestras de número limitado	• Estimación errónea de la incidencia real • Estimación errónea para atribuir el carácter predictivo o pronóstico del marcador
Confirmación prospectiva en una serie independiente	• Financiación insuficiente • Series de muestras de número limitado	• Ausencia de validación • Dificultades para la aceptación del biomarcador por las agencias reguladoras
Desarrollo comercial	• Logística del análisis: implementación, tecnología, certificación, etc.	• Precio elevado del diagnóstico • Falta de rigor en los controles • Adaptaciones del análisis no validadas por la comunidad científica

producibles y aportan una gran cantidad de información sobre la regulación de la expresión génica en condiciones normales y patológicas. Como consecuencia del éxito de estas herramientas, se recogen en la literatura un gran número de experimentos realizados con *arrays* de expresión y que agrupan, relacionan o describen los perfiles de expresión de cientos o miles de genes según dos tipos generales de preguntas:

- ¿Se pueden utilizar los perfiles de expresión para clasificar mejor los diferentes tipos de cáncer?
- ¿Se puede conocer el efecto en el perfil de expresión de estímulos extrínsecos (drogas, estrés, etc.) o internos (mutaciones, sobreexpresión de genes)?

La respuesta a ambas preguntas es afirmativa, aunque, en general, este tipo de análisis han de ser validados con posterioridad mediante técnicas de PCR cuantitativa. Se debe a que existen problemas de estandarización y otras fuentes de variabilidad como: 1) naturaleza normalmente lábil y diluida de las muestras biológicas; 2) condiciones estocásticas y subóptimas de los procesos de marcaje y de interacción molecular con elementos microscópicos insuficientemente redundantes; 3) sensibilidad indeterminada a factores y procedimientos mal estandarizados y controlados (temperatura y volúmenes de las disoluciones, concentración de ozono atmosférico); 4) dependencia en instrumentación calibrada de forma variable (baños ter-

mostatizados, escáneres); 5) diversidad de los procedimientos de procesamiento de datos; 6) sistemas inapropiados de análisis de datos; y 7) escasez de recursos bioinformáticos para el tratamiento y comprensión de datos masivos. A todo esto se añade la diversidad existente de alternativas y de plataformas tecnológicas, y la variabilidad del proceso de producción de plataformas “hechas en casa” por laboratorios de apoyo a la investigación de centros académicos.

Con todo ello, el mensaje es que la tecnología de origen genómico está produciendo herramientas de uso clínico (biomarcadores) que van a contribuir de forma esencial a mejorar los diagnósticos y la efectividad de los tratamientos. De momento, estas aplicaciones están limitadas al cáncer de mama, aunque se adivinan procesos en otros tipos tumorales. Las dificultades para implantar de manera más rápida y generalizada este tipo de tecnología radica en gran medida en la complejidad del análisis de datos, una actividad científica de difícil acceso para la comunidad clínica y científica en general.

En resumen, esta tecnología es revolucionaria y va a tener un gran impacto en la Medicina. Sin embargo, ninguna tecnología es suficiente para contribuir por sí sola al avance de las grandes cuestiones abiertas en la investigación biosanitaria. Lo importante son las preguntas y establecer validaciones adecuadas que permitan la traducción de todos estos hallazgos a la práctica clínica de rutina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004; 10 (8): 789-99.
2. Cigudosa JC. The microarray revolution in biomedical research: types of platforms, uses and perspectives in oncology. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27 (1): 11-20.
3. Miller LD, *et al.* Optimal gene expression analysis by microarrays. *Cancer Cell* 2002; 2 (5): 353-61.
4. Kallioniemi A, *et al.* Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 1992; 258 (5083): 818-21.
5. Fiegler H, *et al.* DNA microarrays for comparative genomic hybridization based on DOP-PCR amplification of BAC and PAC clones. *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 36 (4): 361-74.
6. Ishkanian AS, *et al.* A tiling resolution DNA microarray with complete coverage of the human genome. *Nat Genet* 2004; 36 (3): 299-303.
7. Solinas-Toldo S, *et al.* Matrix-based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances. *Genes Chromosomes Cancer* 1997; 20 (4): 399-407.
8. Pollack JR, *et al.* Genome-wide analysis of DNA copy-number changes using cDNA microarrays. *Nat Genet* 1999; 23 (1): 41-6.
9. Lucito R, *et al.* Detecting gene copy number fluctuations in tumor cells by microarray analysis of genomic representations. *Genome Res* 2000; 10 (11): 1726-36.
10. Mei R, *et al.* Genome-wide detection of allelic imbalance using human SNPs and high-density DNA arrays. *Genome Res* 2000; 10 (8): 1126-37.
11. Kaller M, Lundeberg J, Ahmadian A. Arrayed identification of DNA signatures. *Expert Rev Mol Diagn* 2007; 7 (1): 65-76.
12. Bullinger L, *et al.* Use of gene-expression profiling to identify prognostic subclasses in adult acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350 (16): 1605-16.
13. Bullinger L, Valk PJ. Gene expression profiling in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23 (26): 6296-305.
14. Cheang MC, van de Rijn M, Nielsen TO. Gene expression profiling of breast cancer. *Annu Rev Pathol* 2008; 3: 67-97.
15. Morris SR, Carey LA. Gene expression profiling in breast cancer. *Curr Opin Oncol* 2007; 19 (6): 547-51.
16. Chen ZG. Exploration of metastasis-related proteins as biomarkers and therapeutic targets in the treatment of head and neck cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2007; 7 (7): 613-22.
17. Riker AI, *et al.* The gene expression profiles of primary and metastatic melanoma yields a transition point of tumor progression and metastasis. *BMC Med Genomics* 2008; 1 (1): 13.
18. Nuyten DS, van de Vijver MJ. Using microarray analysis as a prognostic and predictive tool in oncology: focus on breast cancer and normal tissue toxicity. *Semin Radiat Oncol* 2008; 18 (2): 105-14.
19. Leich E, *et al.* Diagnostic and prognostic significance of gene expression profiling in lymphomas. *Apmis* 2007; 115 (10): 1135-46.
20. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006; 354 (2): 166-78.
21. Garber ME, *et al.* Diversity of gene expression in adenocarcinoma of the lung. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 (24): 13784-9.
22. Virtanen C, *et al.* Integrated classification of lung tumors and cell lines by expression profiling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99 (19): 12357-62.
23. Singh D, *et al.* Gene expression correlates of clinical prostate cancer behavior. *Cancer Cell* 2002; 1 (2): 203-9.
24. Rosenwald A, *et al.* The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346 (25): 1937-47.
25. Rosenwald A, *et al.* The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell* 2003; 3 (2): 185-97.
26. Van de Vijver MJ, *et al.* A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347 (25): 1999-2009.
27. Van 't Veer LJ, *et al.* Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415 (6871): 530-6.
28. Sotiriou C, *et al.* Gene expression profiles derived from fine needle aspiration correlate with response to systemic chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002; 4 (3): R3.
29. Pritchard KI, *et al.* HER-2 and topoisomerase II as predictors of response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26 (5): 736-44.
30. Marchionni L, *et al.* Impact of gene expression profiling tests on breast cancer outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007; 160: 1-105.
31. Wolff AC, *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (1): 118-45.
32. Marchionni L, *et al.* Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148 (5): 358-69.

La medicina traslacional y el perfil clínico de las innovaciones en Oncohematología: cambios que suponen o pueden suponer en la práctica clínica y barreras para su implantación en un servicio hospitalario

Miguel Ángel Sanz Alonso¹, Federico Moscardó García²

¹ Jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Fe (Valencia)

² Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Fe (Valencia)

RESUMEN EJECUTIVO

En el presente capítulo se aborda el impacto que la medicina personalizada está teniendo y puede tener en el futuro en el campo de la Oncohematología, tanto en la asistencia médica como en la investigación en sus distintas vertientes.

El capítulo se inicia con un abordaje bidimensional de cómo hacer realidad la medicina individualizada. En este sentido, se incide en la necesidad de considerar la caracterización tanto del paciente como de su enfermedad, ya que ambos puntos de partida resultan estratégicos para desarrollar la medicina individualizada. En relación con este punto, se trata el complejo desarrollo que a nivel molecular se ha producido en el estudio de las neoplasias oncohematológicas y las implicaciones más relevantes que está teniendo en la investigación médica.

Las repercusiones que estos conceptos o esta “nueva medicina” tienen en el desarrollo de la investigación se abordan con detalle en el apartado en el que se discute el papel de las agencias reguladoras en la aprobación de nuevos fármacos en el modelo que se plantea.

Finalmente, se realiza una aproximación práctica de cómo un modelo de medicina individualizada puede ser implantado en un servicio médico atendiendo a los principales obstáculos previsibles, así como a los aspectos éticos más cuestionados que, en el contexto de la salud pública, se presentan como verdaderos desafíos.

Puesto que no se trata de un documento de elevado contenido técnico en lo que a su vertiente médica se refiere, se ha optado por tomar un modelo de enfermedad al

que remitir los ejemplos oportunos cuando así sea necesario; en el caso que nos ocupa será la leucemia mieloblástica aguda (LMA).

ENFOQUE DE LA MEDICINA INDIVIDUALIZADA EN ONCOHEMATOLOGÍA: PACIENTE Y ENFERMEDAD

El concepto de medicina individualizada en su amplia acepción hace referencia fundamentalmente al desarrollo de sistemas de prescripción farmacológica basados en el conocimiento completo del genoma de un paciente, anticipando de esta manera la eficacia del tratamiento administrado. Sin embargo, existe un abordaje complementario que ayuda a esta prescripción genómica y que es imprescindible para el desarrollo de la práctica médica personalizada. Se trata de la caracterización profunda de la enfermedad, la cual debe permitir el reconocimiento de entidades nosológicas específicas en su patogenia, fisiopatología y, por tanto, tratamiento. Quizás es en este campo donde, como se verá más adelante, se ha producido un desarrollo más notable y empieza a ofrecer una idea efectiva de lo que supone individualizar un tratamiento.

Medicina individualizada: paciente

Sistemas de prescripción genómica

El concepto de medicina individualizada, también conocida como medicina personalizada, se refiere en la

mayoría de las ocasiones al uso de la Genómica para establecer perfiles individuales que faciliten una prescripción terapéutica específica para un individuo concreto, controlando de esta manera la seguridad y la eficacia de las distintas drogas (1-5). Llevada hasta sus últimas consecuencias en una situación ideal, la medicina individualizada, referida fundamentalmente a la prescripción farmacológica personalizada, implicaría el estudio genético de la población, la gestión de toda la información generada, la accesibilidad a dicha información por parte de los médicos y la selección de la mejor opción terapéutica sobre la base de los perfiles previamente definidos (6). Es decir, la elaboración de sistemas genómicos de prescripción.

Existen dos conceptos que adquieren especial relevancia a la hora de hablar de medicina individualizada:

- **Farmacogenómica:** aplicación de las tecnologías genómicas al descubrimiento y desarrollo de fármacos, o bien estudio de las bases genéticas y moleculares de las enfermedades de forma que sirva de base para identificar nuevas dianas terapéuticas.
- **Farmacogenética:** disciplina que trata de predecir, de acuerdo con un determinado perfil genético del paciente y de la neoplasia, la eficacia, el metabolismo y la toxicidad de un fármaco o de una combinación. Dicho de otra manera: interacciones genético-moleculares que determinan la respuesta o la toxicidad a los fármacos.

La impresionante evolución que ha acontecido en los últimos años en el conocimiento biológico de las enfermedades oncohematológicas, derivada de la aplicación de las nuevas tecnologías en el campo de la Biología Molecular, ha abierto grandes expectativas sobre el papel que esta metodología de trabajo podría tener en el manejo de otras enfermedades y, por supuesto, en el área de la farmacoterapia. Caracterizar el genoma de un paciente y disponer de datos objetivos acerca del comportamiento del mismo ante la administración de un determinado fármaco teóricamente aumentaría la eficacia de los tratamientos y contribuiría a reducir las reacciones adversas a los medicamentos, que en la actualidad provocan hasta el 7% de los ingresos hospitalarios (1, 7, 8). Todo ello se basa en la hipótesis de que el genoma del paciente puede marcar una susceptibilidad especial ante determinados medicamentos.

Un ejemplo de este fenómeno se aprecia en pacientes con déficit funcional de tiopurina metiltransferasa. Estas enzimas participan en el metabolismo de diversos fármacos empleados en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), entre los que se encuentran la 6-mercaptopurina y la 6-tioguanina. Los pacientes con déficit de tiopurina metiltransferasa presentan una toxicidad mayor derivada del uso de estos fármacos y serían candida-

tos a una prescripción personalizada con dosis inferiores a las habituales (9).

Ejemplos similares se pueden encontrar en otras áreas de la Oncohematología, que afectan tanto a la toxicidad de los medicamentos como a la aparición de complicaciones relacionadas con procedimientos específicos o con el riesgo de desarrollar determinadas neoplasias. Pacientes con polimorfismos concretos de GST-M1 (*glutathione S-transferase*) tienen una propensión especial a desarrollar síndrome de obstrucción sinusoidal tras trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) que utilizan esquemas de acondicionamiento mieloablativo (10). Esta susceptibilidad podría deberse a diferencias en el metabolismo del busulfán. La presencia de determinados polimorfismos en genes de algunas citoquinas se correlaciona con la incidencia de enfermedad del injerto contra el huésped en el contexto del aloTPH y variaciones similares en otros genes como NOD2/CARD15 (*nucleotide-binding oligomerization domain containing 2/caspase recruitment domain family, member 15*) desempeñan un papel de pronóstico incluso en la supervivencia tras este procedimiento (11). Otros rasgos en el genoma humano pueden determinar un riesgo aumentado de desarrollar leucemias agudas secundarias.

Nivel de desarrollo y principales dificultades

Parece indiscutible que el genoma de cada paciente influye en la incidencia y en la respuesta al tratamiento de determinadas enfermedades. No obstante, también es obvio que en la actualidad su impacto en el tratamiento de los pacientes es realmente pequeño, ya que para la gran mayoría de las neoplasias hematológicas aún se carece de tratamientos realmente efectivos, cuyo desarrollo es la piedra angular de la investigación actual. Centrar los esfuerzos y esperanzas fundamentales por lo que respecta al desarrollo de la medicina individualizada en la caracterización completa del genoma de los pacientes y condicionar la toma de decisiones clínicas a este aspecto puede llevar a una concepción idealista de la misma, con las consiguientes dificultades para su implantación en los distintos sistemas sanitarios.

Ello no quiere decir que la evolución hacia la medicina personalizada no se esté produciendo. De hecho, esta nueva concepción de la práctica médica ha calado de forma muy significativa en el campo de la Oncohematología y su práctica es habitual en el manejo de algunas neoplasias oncohematológicas. Uno de los factores más relevantes que han conducido a esta situación ha sido el conocimiento detallado de los mecanismos implicados en la patogénesis de las enfermedades oncohematológicas.

¿Cuáles son los principales problemas para desarrollar la medicina personalizada desde la perspectiva de la caracterización completa del genoma de un individuo? Existen diversos documentos que los abordan, entre los

que destaca el *workshop Personalized Medicine Europe: Health, Genes and Society*, desarrollado por la *European Science Foundation* junto con el *Yoran Institute for Human Genome Research* en Tel-Aviv; y el documento *Personalized medicines: hopes and realities*, llevado a cabo por la *Royal Society* del Reino Unido (1, 12). De la revisión de los mismos, junto con el conocimiento de la biología humana y de las enfermedades, pueden deducirse los siguientes aspectos.

La implementación de los sistemas genómicos de prescripción requiere plazos de tiempo muy prolongados que oscilan entre 15-20 años y más de 40 años para comenzar a constituirse como una realidad con impacto elevado en la práctica médica habitual. Dentro de las dificultades para consensuar los distintos puntos de vista sobre la medicina individualizada, se puede decir que existe acuerdo en el largo plazo precisado para el desarrollo global de la misma, aun cuando la horquilla de tiempo es muy amplia.

Se percibe la necesidad de ir más allá de la Genómica si se quieren alcanzar cotas de desarrollo adecuadas. Deben jugar un papel importante áreas de conocimiento como la Proteómica, la Metabolómica, la Medicina Regenerativa, la terapia celular y la terapia génica, entre otras, así como técnicas como la interferencia del ARN, la Nanobiotecnología o la Bioinformática. Es indiscutible, por tanto, el alto grado de complejidad tecnológica y de inversión económica que todo ello implica.

Actualmente, se sabe que los genes por sí solos no condicionan una enfermedad y que en la patogenia de la misma suelen participar múltiples factores. Es improbable también que un solo gen condicione la respuesta a un tratamiento concreto.

Se han descrito más de 11 millones de polimorfismos de un solo nucleótido en el genoma humano. Se entienden por polimorfismo una variación en una población más o menos estable que aparece con una frecuencia de al menos un 1%. Cuando los polimorfismos afectan sólo a un único nucleótido (unidades monoméricas de la secuencia del ADN), se denominan SNP (*single nucleotide polymorphism*). Correlacionar todas estas variaciones con patrones específicos de enfermedad o de respuesta al tratamiento es altamente complejo. En este sentido, son fundamentales los métodos de validación farmacogenética como herramienta de trabajo.

Se necesitan *softwares* apropiados para manejar de forma eficiente y en tiempo real toda la información que un sistema de prescripción genómica supondría. Existe una preocupación evidente acerca de las responsabilidades que el manejo y la protección de esa información implicarían.

Existen dudas sobre la igualdad de los pacientes frente a un sistema sanitario público en el contexto de la medicina individualizada. Habría que garantizar el acceso a una asistencia adecuada en el caso de aquellos genotipos de escasa prevalencia, lo que lleva necesariamente a definir las

responsabilidades y la implicación de la industria farmacéutica, ya que el desarrollo de nuevas terapias recae casi en su totalidad en este sector.

Así pues, desde el punto de vista de la caracterización del genoma del paciente y del desarrollo de sistemas de prescripción genómica, la medicina personalizada, aunque resulta altamente atractiva, parece un evento lejano en lo que se refiere a su desarrollo y a su utilización generalizada, incluso en el campo de la Oncohematología.

Medicina individualizada: enfermedad

En los últimos años gran parte de la investigación en Oncohematología se ha centrado en la caracterización clínica y biológica de las distintas neoplasias hematológicas. La incorporación de los estudios citogenéticos y moleculares ha cambiado radicalmente el conocimiento que se tenía de estos tumores y ha impactado de lleno en el manejo clínico de los mismos, convirtiéndose en una herramienta imprescindible actualmente.

Aportación de la caracterización de las enfermedades a la medicina individualizada

Si bien en un sentido estricto la caracterización de las enfermedades en la actualidad no conduce por sí misma a la individualización del tratamiento, el cual se adapta a un determinado grupo de pacientes con características similares en su patología, no es menos cierto que resulta absolutamente imposible personalizar el manejo clínico de un paciente si su enfermedad no se conoce en profundidad. De este modo, parece imprescindible que el desarrollo de la medicina personalizada se acompañe del conocimiento de cada una de las patologías de forma que permita la diferenciación de entidades hasta ahora identificadas dentro de un mismo grupo. Sólo de esta manera se pueden explicar comportamientos clínicos diferentes y diseñar estrategias terapéuticas adaptadas.

Ello cobra especial relevancia en el campo de la Oncohematología. Son muchos los estudios que demuestran que las neoplasias se asocian a cambios genómicos que alteran las vías de diferenciación y proliferación celulares, de forma que se podría hablar de la necesidad de caracterizar el “genoma de la enfermedad neoplásica” para poder adaptar el tratamiento de la misma. En este sentido, el avance que ha tenido lugar en los últimos años ha sido notable; ha condicionado cambios muy importantes en el manejo de los pacientes con enfermedades hematológicas malignas, ha sentado las bases para la evolución hacia la medicina personalizada y ha comenzado por un cambio en la mentalidad del médico que trata estas enfermedades.

Tomando como modelo la LMA, se aprecia la magnitud de estos cambios. El estudio del cariotipo de las células leucémicas identifica múltiples alteraciones con incidencias muy diferentes y comportamientos clínicos

diversos, y se reconocen entidades nosológicas independientes (Tablas I y II). La citogenética se ha convertido en el factor pronóstico individual más relevante en la LMA; permite estratificar a los pacientes en tres grupos: favorable, intermedio y desfavorable. De acuerdo con estos grupos de riesgo, se observan diferencias significativas en todos los índices de respuesta al tratamiento, incluyendo las tasas de remisión completa, el riesgo de recaída y la supervivencia global, como se aprecia en la Tabla III.

Paralelamente a las alteraciones citogenéticas, se han descrito numerosas alteraciones moleculares de las que se empieza a conocer su papel en el proceso de la leucemogénesis, así como el valor pronóstico que otorgan, especialmente en subgrupos en los que la citogenética no permite profundizar más en este aspecto. Estas alteraciones moleculares se han convertido, además, en dianas potenciales para el tratamiento con agentes terapéuticos específicos (*targeted therapy*), que empiezan a utilizarse en el contexto de ensayos clínicos. Mención especial en el campo de la terapia frente a dianas moleculares merecen la leucemia mielocítica crónica (LMC), paradigma del tratamiento con inhibidores tirosín-cinasa que ha modificado el curso natural de la enfermedad, y la leucemia promielocítica aguda (LPA), en la que el tratamiento con ácido holo-trans retinoico (ATRA) permite alcanzar cifras espectaculares de curación.

Otros estudios como los cambios a nivel epigenético, entendidos como los cambios reversibles a nivel del ADN que hacen que unos genes se expresen o no, o los estudios de análisis masivos de expresión de ADN o micro-ARN ponen de manifiesto que las alteraciones en estas neoplasias son múltiples, abren las puertas al reconocimiento de un número cada vez mayor

de entidades nosológicas independientes y ofrecen múltiples posibilidades para desarrollar nuevos agentes terapéuticos.

Terapia adaptada al riesgo y terapia frente a dianas concretas

El espectacular avance en la investigación a nivel molecular ha consolidado dos conceptos de tratamiento que, aun haciendo referencia a modalidades distintas, suponen una clara aproximación hacia la medicina personalizada; ofrecen una imagen más próxima que se extrae de los modelos de sistemas de prescripción genómica. Son los conceptos de *tailored therapy* y *targeted therapy*.

Aunque su traducción literal al castellano no es sencilla, por *tailored therapy* se podría entender la terapia adaptada al riesgo. Básicamente, se busca integrar toda la información disponible del paciente y su enfermedad

Tabla II. Grupos de pronóstico en función de la citogenética

Grupos de pronóstico	Alteraciones citogenéticas
Favorable	t(8;21) inv(16)
Intermedio	Normal, +8, +21, +22, abn(11q23), del(9q), otras
Desfavorable	–5/del(5q), –7/del(7q), abn(3q), 20q, 21q, 17p, t(6;9), t(9;22), cariotipos complejos con ≥3(5) anomalías

Aparecen en negrita las alteraciones en las que existen discrepancias entre las distintas clasificaciones.

Tabla I. Alteraciones citogenéticas en la leucemia mieloblástica aguda

	MRC (%) n = 1.612	CALGB (%) n = 1.213	SWOG/ECOG (%) n = 609
Normal	680 (42)	582 (48)	244 (40)
t(8;21)	122 (8)	81 (7)	50 (8)
inv(16)	57 (4)	96 (8)	53 (9)
11q23	60 (4)	54 (5)	42 (7)
+8	48 (3)	41 (3)	25 (4)
Otras numéricas	219 (14)	-	-
Otras estructurales	366 (23)	-	-
t(6;9)	-	8 (0,7)	11 (2)
t(9;22)	-	-	7 (1)
abn(3q)	40 (3)	12 (1)	12 (2)
Alto riesgo	163 (10)	248 (22)	106 (30)

MRC: Medical Research Council; CALGB: Cancer and Leukemia Group B; SWOG/ECOG: Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group.

Tabla III. Pronóstico en función del cariotipo

	n	RC (%)	MI (%)	R (%)	RR (%)	SG (%)	Grupo
Favorable	377	91	8	1	35	65	MRC
	177	88	-	-	21	55	CALGB
	121	84	-	-	-	55	SWOG/ECOG
Intermedio	1.072	86	6	8	51	41	MRC
	800	67	-	-	67	24	CALGB
	278	76	-	-	-	38	SWOG/ECOG
Desfavorable	163	63	14	23	76	14	MRC
	147	32	-	-	92	5	CALGB
	184	55	-	-	-	11	SWOG/ECOG

RC: remisión completa; MI: muerte en inducción; R: resistencia; RR: riesgo de recaída; SG: supervivencia global; MRC: Medical Research Council; CALGB: Cancer and Leukemia Group B; SWOG/ECOG: Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group.

para, con las opciones terapéuticas actuales, diseñar una estrategia lo más adaptada posible al paciente. Por tanto, se pretende optimizar al máximo los tratamientos actuales para alcanzar la mejor relación entre riesgo y beneficio. Dicha aproximación al tratamiento de los pacientes oncohematológicos puede considerarse en la actualidad como una herramienta imprescindible y exigible a todos los centros que manejen pacientes con estas enfermedades. Se debe tener acceso a toda la biotecnología necesaria para estratificar el riesgo y predecir la evolución de los pacientes dentro de lo razonable conforme al conocimiento actual. Dentro del grupo cooperativo español PETHEMA, que coordina gran parte de la investigación clínica de las enfermedades oncohematológicas en España, ésta es una estrategia estándar en muchos de sus protocolos terapéuticos.

El concepto de *targeted therapy* supone un paso más hacia la individualización del tratamiento de un paciente en función de las características biológicas de su enfermedad. Traducido como “terapia dirigida a una diana”, busca precisamente explotar las alteraciones específicas de las neoplasias que participan en el proceso de la oncogénesis para evitar sus efectos y controlar la enfermedad. Sin duda alguna, uno de los grandes paradigmas de esta modalidad de tratamiento es la terapia con retinoides de la LPA. Los retinoides actúan uniéndose a receptores nucleares que son factores de transcripción inducibles por ligandos (RAR y RXR) y desempeñan un papel clave en la diferenciación mieloide. Estos receptores forman heterodímeros que se unen a genes concretos de respuesta (RARE) que controlan su expresión (Figura 1) a través de un mecanismo en el que intervienen los procesos de acetilación de histonas.

Como se observa en la Figura 2, la acetilación de histonas induce una conformación más relajada de la cromatina, lo que produce una activación transcripcional.

En condiciones fisiológicas los heterodímeros de RXR-RAR reclutan complejos represores de la transcripción con actividad histona deacetilasa que impiden la acetilación de histonas y, por tanto, generan una represión transcripcional (Figura 3). Dosis fisiológicas de ATRA son suficientes para liberar esos complejos correpresores y reclutar complejos coactivadores que facilitan la acetilación de histonas, el paso a una conformación más relajada de la cromatina y, en definitiva, una activación transcripcional.

En la LPA este mecanismo se ve alterado y produce un bloqueo de la diferenciación celular. La traslocación citogenética característica de la LPA, t(15;17), da lugar a una fusión entre los genes PML y RAR α , y a la correspondiente proteína de fusión PML/RAR α (Figura 4). Estos heterodímeros anómalos de PML/RAR α se caracterizan por que tienen la capaci-

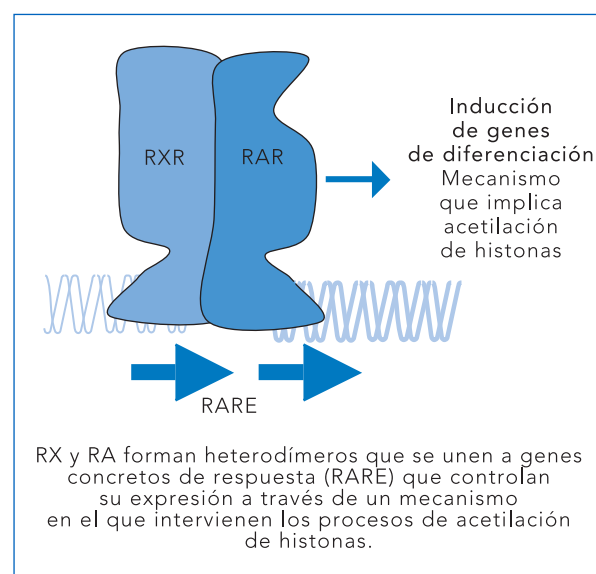


Figura 1. Papel de los receptores retinoides en la transcripción

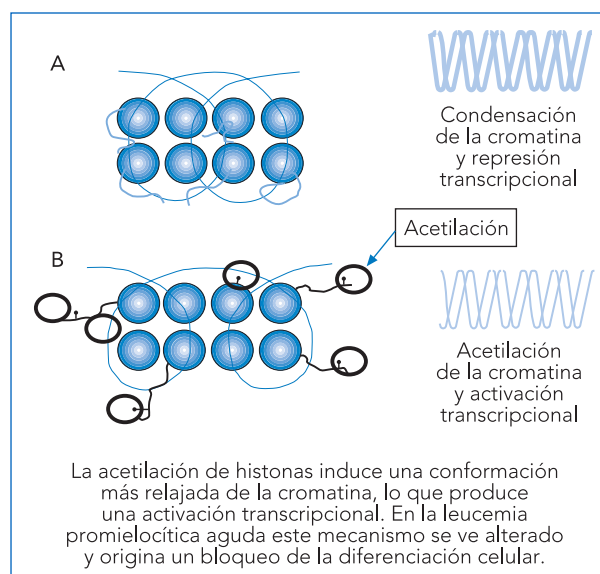


Figura 2. Efectos de la acetilación de histonas sobre la cromatina

dad de fijar con más fuerza el complejo correpresor y las dosis fisiológicas de ATRA no son suficientes para su liberación, por lo que la célula permanece en un estado de represión transcripcional (**Figura 5**). Por tanto, se necesitan dosis farmacológicas de ATRA para desbloquear este proceso, liberar el complejo co-

repressor y llevar a la célula a un estado de activación transcripcional que finalmente permita su diferenciación.

Este impresionante modelo biológico del funcionamiento de una célula neoplásica y su corrección mediante una molécula farmacológica ha visto su traducción en unas tasas de curación definitiva que superan el 80% (frente al 30% de la era pre-ATRA) con una probabilidad extremadamente baja de recaída (**Figuras 6 y 7**). No obstante, la investigación en la LPA ha continuado de forma muy activa, indudablemente estimulada por el conocimiento biológico a nivel molecular, y ha permitido que otro compuesto como el trióxido de arsénico se haya establecido como otro agente terapéutico excelente que alcanza remisiones de la enfermedad sin necesidad de quimioterapia citotóxica. Así, la investigación básica y la investigación clínica se retroalimentan en un verdadero modelo de investigación traslacional que progresivamente conduce a la individualización cada vez mayor del tratamiento de estos pacientes.

Por tanto, se puede concluir que en el campo de la Oncohematología, además del genoma del paciente y sus implicaciones en la prescripción farmacológica, se cuenta con el genoma de la célula neoplásica. Ésta expresa cambios a nivel genético, molecular, proteómico y/o epigenético, constituye su razón de ser y explica su comportamiento. Ambas perspectivas, paciente

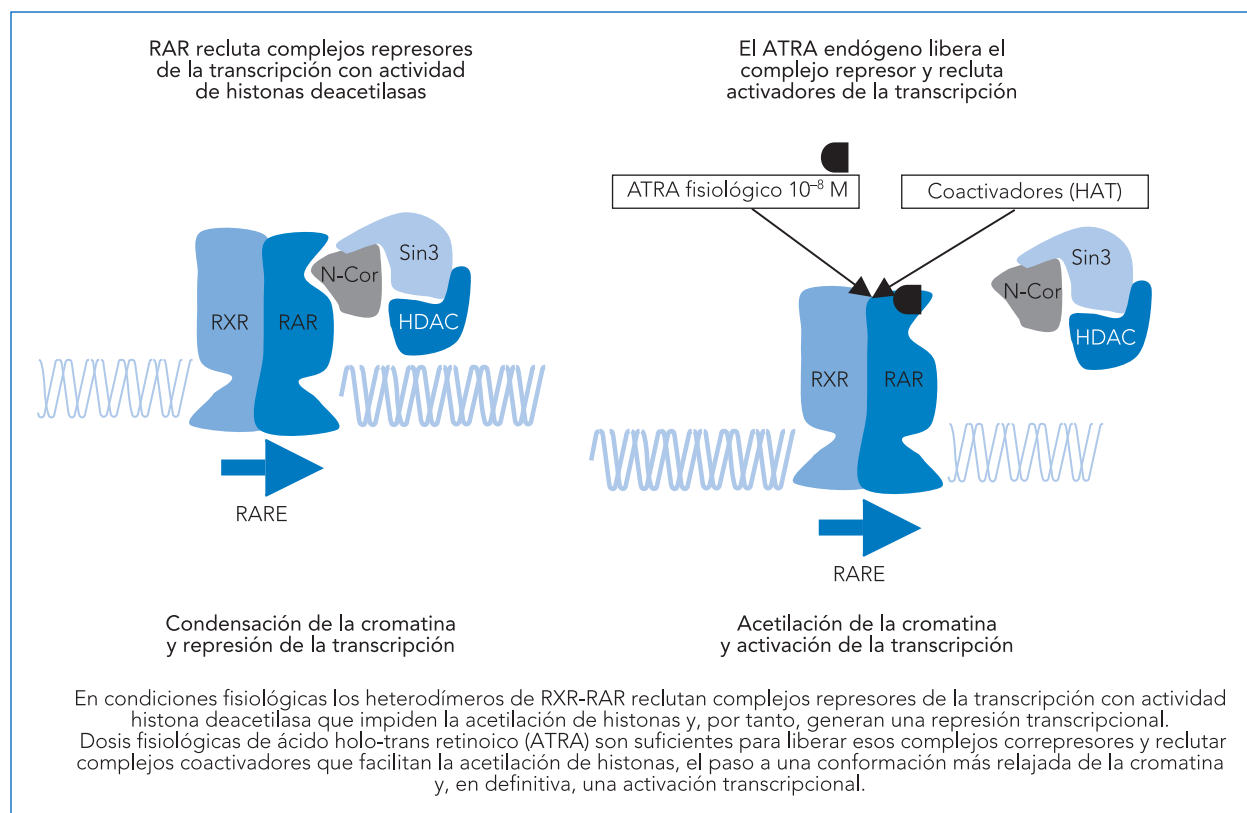


Figura 3. Funcionamiento normal de los receptores retinoides

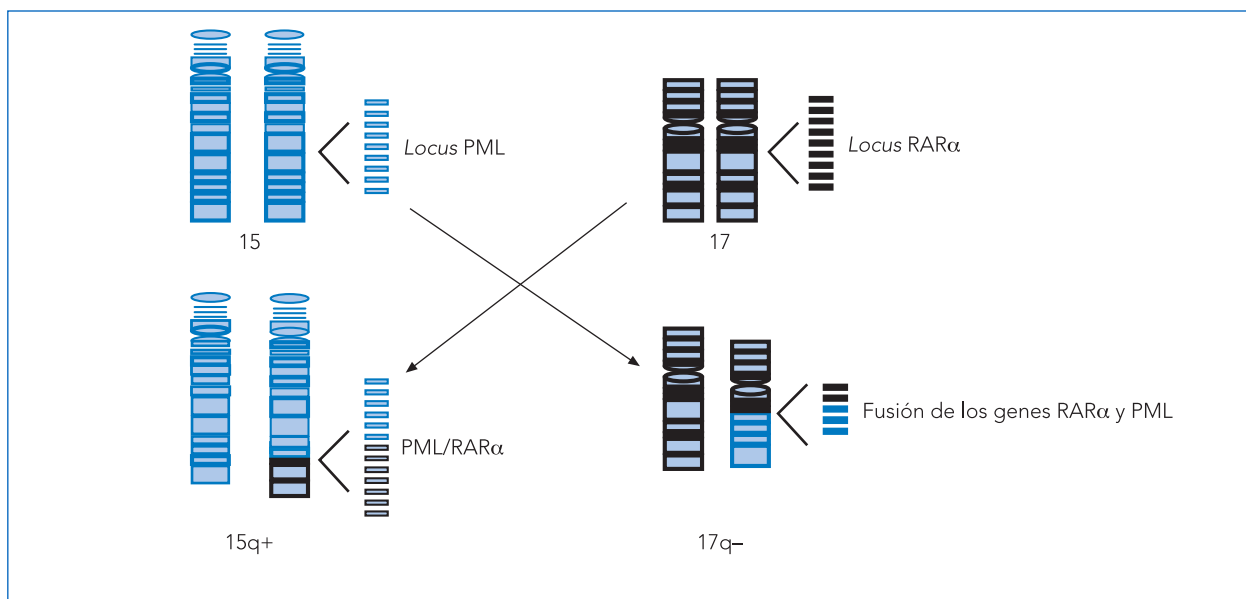


Figura 4. Traslocación t(15;17) y gen de fusión PML/RARα

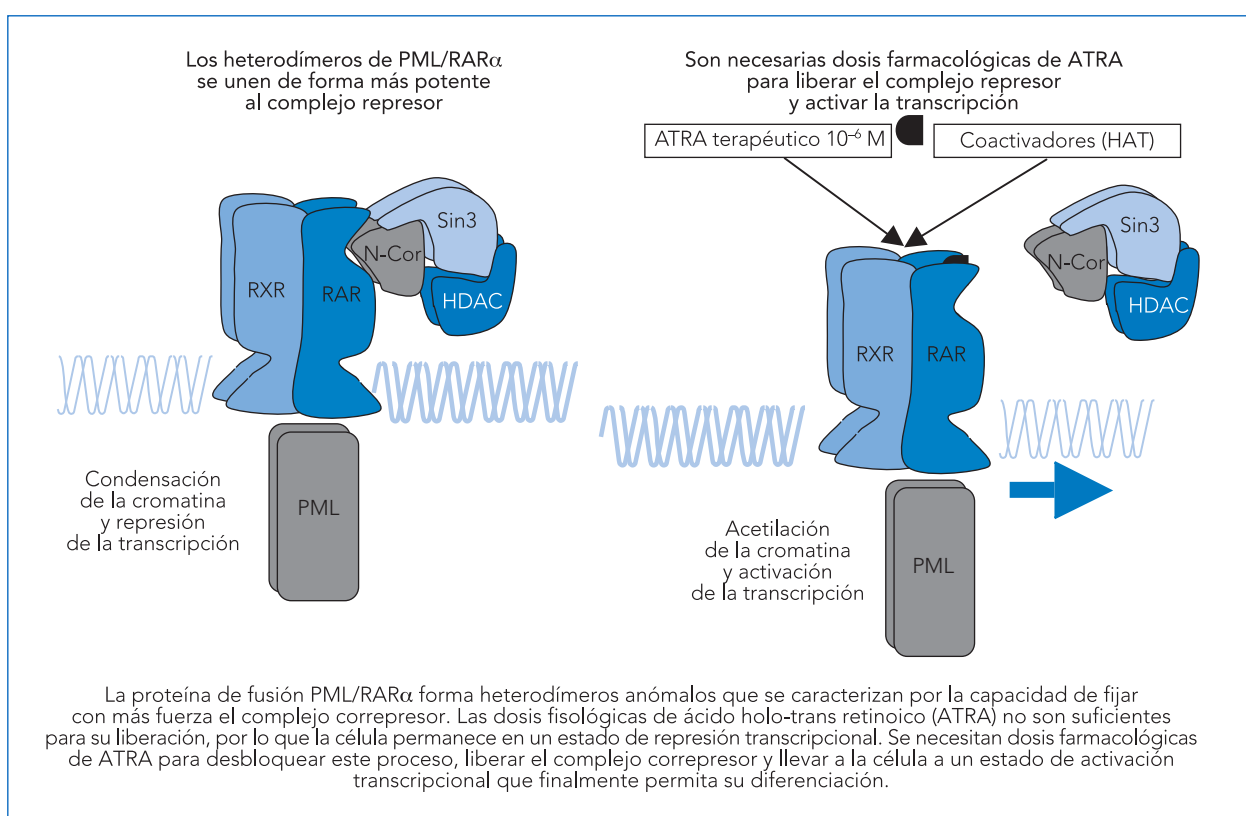


Figura 5. Efectos de PML/RARα

y enfermedad, representan caminos que deben acabar confluyendo para abordar el desafío de la Oncofarmacogenómica. Sin embargo, es innegable que el conocimiento de la biología de las neoplasias hematológicas

cas y su repercusión en la asistencia médica tiene ya en la actualidad un impacto considerable que aún no muestran los sistemas de prescripción genómica en vías de desarrollo.

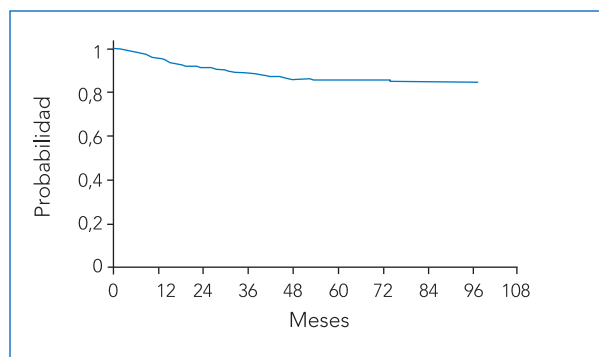


Figura 6. Supervivencia libre de enfermedad en la leucemia promielocítica aguda (PETHEMA)

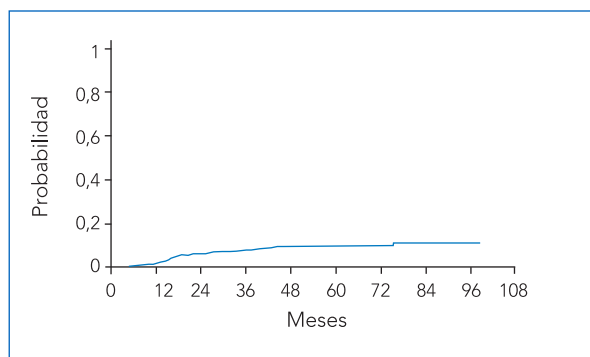


Figura 7. Probabilidad de recidiva en la leucemia promielocítica aguda (PETHEMA)

BIOLOGÍA MOLECULAR DE LAS ENFERMEDADES: IMPACTO EN LOS MODELOS DE INVESTIGACIÓN

La irrupción de todo el conocimiento anteriormente expuesto está trayendo consigo una auténtica revolución en la investigación dentro del campo de las Ciencias de la Salud. La investigación básica y la investigación clínica, ésta orientada a la validación de tratamientos o al análisis del comportamiento de las enfermedades, deben aproximar sus objetivos en una tercera vía denominada investigación traslacional, en la que la información generada en el laboratorio experimental alcanza su aplicación en los pacientes (*from the bench to the bedside*). Este flujo no es unidireccional, dado que el conocimiento de las peculiaridades clínicas de cada enfermedad nutre a su vez de ideas y objetivos al investigador básico, y centra los estudios en aquellas áreas de mayor interés sociosanitario. Por consiguiente, la investigación traslacional traslada ideas, conceptos y resultados desde el laboratorio a la clínica, y viceversa.

A nuestro parecer, el mayor impacto que ha tenido la ampliación del conocimiento de la biología molecular del cáncer en los modelos de investigación ha sido su contribución al desarrollo de la investigación traslacional, hasta el punto de que este concepto se asocia equívocamente en la práctica al estudio del cáncer. Por tanto, toda investigación en Oncohematología debería plantearse desde la perspectiva de la investigación traslacional. No obstante, este atractivo camino de la investigación no está exento de dificultades, algunas condicionadas por el desarrollo tecnológico y por las limitaciones propias de la ciencia; muchas otras, por no decir la mayoría, son de tipo organizativo, conceptual y económico. Sobre estas últimas se puede intervenir de forma eficaz, por lo que un documento de consenso debería trazar las líneas estratégicas básicas requeridas para desarrollar la investigación traslacional, vía indispensable para la medicina individualizada.

En los últimos años la investigación en Ciencias de la Salud ha sufrido una notable expansión, se ha abordado

desde múltiples disciplinas y distintas ubicaciones. Universidades, centros de investigación y hospitales participan activamente en la investigación sanitaria, si bien en múltiples ocasiones sus caminos no convergen, aun cuando el asunto de estudio y los objetivos estén estrechamente relacionados. Por tanto, para desarrollar una buena investigación traslacional es necesaria la coordinación entre todas las instituciones que participan en este proceso.

Puesto que el receptor final de la investigación sanitaria en Oncohematología es el paciente y todos los resultados obtenidos en un laboratorio precisan la correspondiente validación en modelos clínicos, sería deseable que la investigación básica estuviese dirigida a dar soporte a las estructuras hospitalarias, incluso sería recomendable la integración de los centros de investigación básica dentro de los grandes hospitales para desarrollar el trabajo bajo una misma coordinación. En este sentido, nos parece excelente el modelo del *MD Anderson Cancer Center* en EE. UU., que desde el año 2000 dispone de una unidad específica de investigación traslacional desde la que se coordinan multitud de líneas de trabajo bajo la premisa fundamental de su exportación al manejo clínico del paciente. Incluso cuenta con unidades de hospitalización específicas para la investigación de tratamientos con dianas terapéuticas concretas.

Modelos como éste aportan ventajas claras en la gestión de la investigación en la era de la Genómica:

- Establecimiento de líneas de investigación estratégicas en función de las prioridades sociosanitarias.
- Optimización de los recursos humanos mediante la creación de puntos de encuentro estratégicos de múltiples disciplinas científicas.
- Contacto directo con el paciente desde el núcleo mismo del área científica, lo que permite mantener una perspectiva clara de las necesidades de los enfermos.
- Optimización de los recursos económicos destinados a la investigación.
- Optimización de los recursos materiales.

La investigación básica necesita muestras biológicas procedentes de los pacientes. Se facilita, de este modo, toda la logística que rodea a la experimentación básica.

Se favorece el flujo recíproco entre la investigación básica y la investigación clínica, lo que permite el traslado de los hallazgos de laboratorio a modelos clínicos para su validación de una forma más fácil.

Por tanto, el conocimiento de los mecanismos básicos de la biología molecular de las enfermedades ha puesto de relieve la necesidad de la investigación traslacional como modelo fundamental para la investigación en Oncohematología. Especialmente, teniendo en cuenta su relevante papel en distintas facetas de la práctica clínica, como la identificación de entidades nosológicas específicas, la estratificación pronóstica, la identificación de dianas terapéuticas y el desarrollo de nuevos fármacos para tratar estas enfermedades. Se hace necesario dotar a los sistemas de salud de estructuras adecuadas para el desarrollo de dicha investigación.

DISEÑO Y DESARROLLO DE ENSAYOS CLÍNICOS DESDE LA PERSPECTIVA DE LA ONCOFARMACOGENÓMICA

La investigación clínica tiene su máximo exponente en los ensayos clínicos como método de validación de los nuevos tratamientos en modelos clínicos. Mediante estos estudios se procede a establecer los grados de evidencia de las distintas recomendaciones médicas que justifican, posteriormente, su aplicación y el momento apropiado de la misma. Al margen de los ensayos en fase I-II, que ofrecen los datos preliminares en relación con el perfil de seguridad y la eficacia de un determinado tratamiento, son los ensayos aleatorizados en fase III los que otorgan conclusiones más sólidas y grados de evidencia mayores.

Ahora bien, ¿cómo encaja esta forma tradicional de investigación clínica fuertemente consolidada en la era de la Farmacogenómica y en la búsqueda de dianas terapéuticas específicas? Si se analizan el funcionamiento de estos estudios y la metodología empleada para la obtención y extrapolación de conclusiones, se observa que empiezan a surgir ciertas discrepancias que deben obligar a adaptar la metodología y el diseño de estos ensayos al nuevo panorama que se abre en la investigación biomédica.

Se puede afirmar que las conclusiones de los ensayos clínicos aleatorizados en fase III se fundamentan en la validación estadística de las diferencias observadas entre distintos grupos de tratamiento. Esta metodología conlleva algunos problemas, sobre los que se ha debatido ampliamente y que adquieren especial relevancia desde la perspectiva del tema que nos ocupa. Entre ellos destaca el tamaño muestral. La validación estadística de las diferencias encontradas entre distintos grupos para la ocurrencia de un fenómeno concreto está fuertemente influenciada por el tamaño muestral, fundamentalmente en función de cuál sea la incidencia del fenómeno es-

tudiado y la magnitud de la diferencia observada. De esta manera, la estimación del tamaño de la muestra es uno de los primeros escollos con los que se enfrenta el investigador en el diseño de un ensayo clínico.

Ello puede chocar frontalmente con el espíritu de la caracterización genómica de los pacientes y de las enfermedades en la búsqueda de una medicina personalizada mediante el desarrollo de drogas dirigidas contra dianas génicas. Es altamente probable, y de hecho ya sucede en la actualidad, que la individualización de las entidades nosológicas conforme a sus características moleculares proporcione grupos de pacientes realmente pequeños debido a la baja incidencia de determinadas alteraciones que, sin embargo, son especialmente interesantes desde el punto de vista patogénico y como dianas potenciales. Este aspecto puede dificultar significativamente la realización de ensayos clínicos en fase III aleatorizados, más aún cuando se espera que el número de moléculas con potencial actividad frente a las neoplasias oncohematológicas se vaya incrementando en un futuro próximo, lo que indudablemente puede influir en la capacidad económica de la industria para desarrollar productos a través de esta metodología de validación.

Cómo afrontar este problema es uno de los puntos clave en el desarrollo de la medicina personalizada, con grandes implicaciones en la industria farmacéutica, las entidades reguladoras de la aprobación de medicamentos, la investigación clínica y el acceso igualitario de los pacientes con enfermedades o alteraciones de baja incidencia a un tratamiento de calidad técnicamente posible. En este sentido, no es fácil aportar soluciones, aunque a nuestro entender la falta de una validación estadística sólo puede ser suplida por un mayor conocimiento biológico tanto de la enfermedad como de los mecanismos de acción y los cambios que induce el fármaco empleado. La elección de pacientes en los que por la biología de su enfermedad, referida fundamentalmente a los cambios moleculares que la condicionan, se prevé una respuesta clínica al fármaco empleado puede tener como resultado la selección de poblaciones en las que la efectividad de un tratamiento se observe en tamaños muestrales menores, lo que permitiría extraer conclusiones sin necesidad de comparaciones aleatorias de grupos de pacientes.

Los ensayos basados en poblaciones seleccionadas sobre la base de marcadores moleculares indiciarios de respuesta aportarían también otras ventajas a los estudios actuales. Estos estudios se realizan en grandes grupos poblacionales con la posterior extrapolación de los resultados (Figura 8). Muchos pacientes tratados no obtienen beneficio alguno del fármaco, con la consiguiente toxicidad y gastos innecesarios. Si estos grupos de pacientes no se identifican adecuadamente, la extrapolación de los resultados conlleva que reciban de forma estandarizada un tratamiento que no les ofrecerá beneficio alguno.

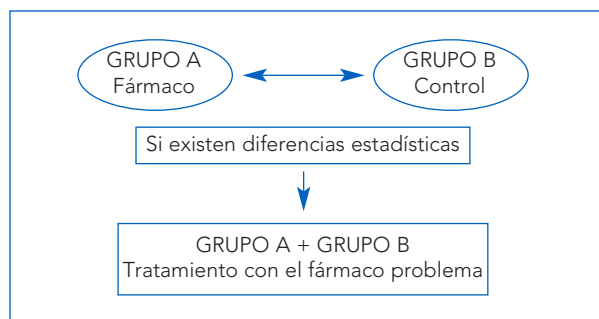


Figura 8. Ensayos clínicos aleatorizados

APROBACIÓN DE NUEVOS FÁRMACOS: PAPEL DE LAS INSTITUCIONES SANITARIAS

Las agencias reguladoras de medicamentos desempeñan un papel clave en la traslación de las investigaciones farmacológicas al uso clínico cotidiano. De ellas depende en último lugar que el medicamento investigado esté disponible para un uso estándar. Si se analizan las misiones que la propia *European Medicines Agency* (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) definen en sus respectivas webs, se puede elaborar una idea del enorme papel que desempeñan y van a desempeñar en la investigación farmacológica, incluida la Farmacogenómica.

La EMA define su misión como “promover la excelencia científica en la evaluación y supervisión de medicamentos para el beneficio de la sanidad pública y animal”. La AEMPS define su misión como “garantizar a la sociedad la calidad, seguridad, eficacia y correcta información de los medicamentos y productos sanitarios en el más amplio sentido, desde su investigación hasta su utilización, en interés de la protección y promoción de la salud de las personas y de los animales”.

Lejos de conceptos tan amplios, la aprobación de medicamentos presenta vertientes distintas y complejas que precisan una sólida metodología de investigación y un análisis detenido de los grupos de pacientes a los que un medicamento va dirigido, ya que la relación riesgo-beneficio puede interpretarse de manera diferente en función de las características de los pacientes. Desde el punto de vista de la Oncohematología, hay aspectos muy importantes que en nuestra opinión deberían tenerse en cuenta y que se detallan a continuación.

Cabe destacar la incorporación de biomarcadores y de sistemas de validación de los mismos que aumenten la calidad de la información disponible en lo que se refiere a eficacia y toxicidad del medicamento estudiado. La EMA considera de forma clara este apartado, que ha tratado en su *workshop* EMA/8645/04 (*EMA/EFGCP Workshop on Ethics in Clinical Development-From Legislation to Implementation*), al que se puede acceder desde la

dirección <http://www.emea.europa.eu/index/indexb1.htm>. En él se aborda la relevancia de la Farmacogenética en la evaluación de los ensayos clínicos. Consideramos que este punto es fundamental a fin de aprobar de forma más rápida el medicamento para su uso cotidiano.

El perfil de la población a la que el fármaco va dirigido es, a nuestro entender, primordial. El conocimiento a nivel molecular de las enfermedades oncohematológicas ha dado lugar a la identificación de distintos grupos de pacientes con características específicas y con comportamientos clínicos muy diferentes, que incluyen desde evoluciones relativamente indolentes a cursos clínicos de alta agresividad y muy corta supervivencia. La consideración de las variables toxicidad y eficacia puede cambiar para cada uno de estos grupos, y se precisa una respuesta adaptada por parte de las autoridades que facilite el acceso rápido a determinados tratamientos.

La seguridad de un medicamento debe evaluarse de forma exhaustiva, evitando la traslación de toxicidades graves a la práctica habitual, pero además debería valorarse en relación con el potencial beneficio que el paciente puede experimentar, dado que el tiempo puede jugar un papel importante. En determinadas poblaciones la efectividad de un medicamento se mide en términos de supervivencia y la tardanza en el acceso a ese medicamento puede influir significativamente sobre la misma. Por tanto, la validación de ensayos clínicos apoyada en el uso de biomarcadores nos parece una estrategia clave para acelerar el traslado de los resultados de la investigación a la práctica clínica.

Estimamos relevante, especialmente en el contexto de la Oncología, la asociación estrecha entre la práctica clínica y la investigación. Se puede considerar que la investigación en su concepción más amplia se prolonga más allá del lanzamiento comercial de un medicamento y forma parte de la asistencia cotidiana en Oncología. Se deben habilitar cauces para facilitar este tipo de investigación no comercial y considerarla como parte del desarrollo de los tratamientos farmacológicos. La dotación de los principales hospitales es adecuada para este propósito y los grandes grupos cooperativos o redes de trabajo ofrecen un marco inmejorable para la investigación en todas sus fases. Valoramos oportuno que se establezca un estrecho contacto entre las autoridades sanitarias y los grandes grupos cooperativos.

Por consiguiente, las autoridades sanitarias y las agencias reguladoras de medicamentos tienen una función de suma importancia y su papel es clave en el desarrollo de la Farmacogenómica. Es imprescindible su implicación en la incorporación de nuevas herramientas de validación de los resultados de los ensayos clínicos para adaptar el diseño de los mismos al escenario que representa la medicina personalizada, así como favorecer otras vías de investigación.

IMPLEMENTACIÓN DE MODELOS BASADOS EN LA TERAPIA PERSONALIZADA: CAMBIOS EN LA ESTRUCTURA DE UNA UNIDAD ASISTENCIAL

Es obvio que el desarrollo de la medicina basada en la Genómica requiere adaptar las estructuras sanitarias y la concepción de la asistencia médica por parte de los profesionales de la salud. De forma esquemática se enumeran los principales requisitos que, en nuestra opinión, son necesarios para abordar la práctica médica desde la perspectiva de la Genómica y de la investigación traslacional.

Cambios en la estructura física y recursos materiales de las unidades asistenciales

- Incorporación de centros y unidades de investigación a los hospitales.
- Aplicación de la nueva biotecnología a la asistencia médica (necesidad de recursos tecnológicos).
- Diseño de unidades centrales de asistencia especializada de alto nivel de excelencia.
- Estructuras para crear biobancos y para su mantenimiento.

Cambios en la gestión de las unidades asistenciales

- Integración de múltiples disciplinas profesionales en las distintas vertientes de las Ciencias de la Salud.
- Diseño de planes estratégicos de investigación a nivel institucional y en las propias unidades asistenciales.
- Integración en grupos cooperativos a nivel nacional e internacional, incluyendo la participación en las redes temáticas de investigación.
- Elaboración de protocolos asistenciales que incorporen el uso de biomarcadores.
- Estructuras organizativas que faciliten el desarrollo y la promoción de ensayos clínicos.
- Colaboración estrecha con la industria farmacéutica y con los centros de investigación básica.
- Educación en investigación y medicina traslacional.
- Incorporación de políticas de calidad a la práctica asistencial diaria.

Además de los cambios en las unidades asistenciales, es necesario elaborar definiciones concretas y en la terminología adecuada de los conceptos relacionados con la medicina personalizada y con la Farmacogenómica. Consideramos que es preciso delimitar el campo de la medicina personalizada y sus plazos previstos de desarrollo e implantación. Los conceptos altamente complejos o la definición de grandes objetivos ex-

clusivamente pueden conducir a la sensación por parte de los profesionales de una visión utópica de la misma. Es preciso definir distintos niveles de medicina personalizada y transmitir las ventajas de su aplicación sobre la base del nivel de desarrollo actual.

ASPECTOS ÉTICOS DE LA MEDICINA INDIVIDUALIZADA EN ONCOHEMATOLOGÍA EN EL CONTEXTO DE LA SANIDAD PÚBLICA

Uno de los puntos más conflictivos en relación con la medicina personalizada guarda relación con los problemas éticos derivados de su aplicación. Distintos grupos de trabajo han tratado ampliamente este punto sin que se haya llegado a un consenso.

Los problemas éticos más destacados ante el reto de la medicina personalizada son:

- ¿Cómo afectará a las poblaciones con menor incidencia de patologías o a los enfermos en los que se predice la falta de respuesta a un determinado tratamiento?
- ¿Qué responsabilidad recae sobre la industria farmacéutica en lo referente al desarrollo de tratamientos para estos pacientes?
- ¿Se puede garantizar la accesibilidad de todos los pacientes a las nuevas biotecnologías?
- ¿Cómo afectará a las distintas responsabilidades derivadas de la gestión, la investigación y la asistencia médica?
- ¿Cómo va a garantizar el sistema de salud la igualdad de los distintos individuos ante el desarrollo de la medicina personalizada?

Son cuestiones que deben abordarse en los distintos documentos de consenso.

CONCLUSIONES

Es preciso definir el marco real de la medicina personalizada. Sólo la Farmacogenómica resulta insuficiente para alcanzar la medicina individualizada, si bien es indudable su utilidad y debe delimitarse su papel.

El genoma del paciente puede aportar información en el sentido de la prescripción de medicamentos, pero, sobre todo en el caso de la Oncología, no es suficiente para una prescripción individualizada. El conocimiento profundo de la biología de la enfermedad es un punto clave que da frutos en la actualidad y que debe considerarse en los modelos de medicina personalizada.

El fundamento de la medicina personalizada en la elaboración de sistemas de prescripción genómica requiere plazos largos para obtener resultados y puede transmitir una visión utópica de la medicina individualizada.

En nuestra opinión, el modelo de investigación más apropiado es la investigación traslacional y se deben adoptar las medidas oportunas para que pueda llevarse a cabo.

El diseño de ensayos clínicos para desarrollar nuevos medicamentos debería incluir dianas terapéuticas y utilizar el conocimiento en Genómica a fin de facilitar la validación de los resultados en tamaños muestrales pequeños.

La aprobación de medicamentos podría incluir el uso de biomarcadores como sistema de validación de resultados. En poblaciones cuyo curso clínico es malo debe fa-

cilitarse la incorporación de nuevas drogas al mercado en tiempos cortos y debe reconocerse la investigación que sucede tras la aprobación comercial.

Son necesarios cambios estructurales en la organización hospitalaria y en las unidades asistenciales encaminadas a facilitar la investigación y la medicina transnacional como camino hacia la medicina personalizada.

Se debe garantizar el acceso igualitario de los pacientes a la curación de sus enfermedades con independencia de su incidencia y del coste del desarrollo de su tratamiento. Debe garantizarse el acceso de todos los pacientes a la nueva Biotecnología Aplicada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gurwitz D, Livshits G. Personalized Medicine Europe: Health, Genes and Society. Tel-Aviv University. Tel-Aviv, Israel. June 19-21, 2005. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 376-80.
2. Collins FS, Green ED, Guttmacher AE, *et al.* A vision for the future of genomics research. *Nature* 2003; 442: 835-47.
3. Flordellis CS. The emergency of a new paradigm of pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2005; 6: 515-26.
4. Ginsburg GS, McCarthy JJ. Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care. *Trends Biotechnol* 2001; 19: 491-6.
5. Frueh FW, Gurwitz D. From pharmacogenetics to personalized medicine: a vital need for educating health professionals and the community. *Pharmacogenomics* 2004; 5: 571-9.
6. Ratain MJ. Personalized medicine: building the GPS to take us there. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81 (3): 321-2.
7. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
8. Pirmohamed M, James S, Meakin S, *et al.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *Br Med J* 2004; 329: 15-9.
9. Krynetsky EY, Schuetz JD, Galpin AJ, *et al.* A single point mutation leading to loss of catalytic activity in human thiopurine S-methyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92 (4): 949-53.
10. Srivastava A, Poonkuzhali B, Shaji RV. Glutathione S-transferase M1 polymorphism: a risk factor for hepatic venoocclusive disease in bone marrow transplantation. *Blood* 2004; 104 (5): 1574-7.
11. Mayor NP, Shaw BE, Hughes DA. Single nucleotide polymorphisms in the NOD2/CARD15 gene are associated with an increased risk of relapse and death for patients with acute leukemia after hematopoietic stem-cell transplantation with unrelated donors. *J Clin Oncol* 2007; 25 (27): 4262-9.
12. The Royal Society. Personalized medicines: hopes and realities. London, UK. 2005.

La medicina traslacional y el perfil clínico de las innovaciones en Oncología (tumores sólidos): cambios que suponen o pueden suponer en la práctica clínica y barreras para su implantación en un servicio hospitalario

Eduardo Díaz Rubio

*Catedrático y Jefe de Servicio de Oncología Médica
Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina
Hospital Clínico San Carlos. Facultad de Medicina (Madrid)*

EL CÁNCER EN ESPAÑA: MAGNITUD DEL PROBLEMA

La situación del cáncer en España se ha analizado detalladamente en la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud, aprobada por el Consejo Interterritorial en el año 2006 y desarrollada por expertos, sociedades científicas, comunidades autónomas, agentes sociales y el propio Ministerio de Sanidad y Consumo.

El cáncer constituye uno de los mayores problemas de salud en el mundo desarrollado y su impacto negativo incide de manera especial en los grupos humanos más desfavorecidos. En los últimos 20 años se ha producido un progreso real en la comprensión y el manejo del cáncer. Desde el comienzo de los años 90 la frecuencia de las muertes producidas por cáncer ha ido disminuyendo a un ritmo medio del 0,7% anual. Este progreso ha llevado a cifras globales de curación próximas al 50%, definidas funcionalmente como supervivencias superiores a cinco años. En todo caso, a pesar de que se ha producido un progreso real, es clara la necesidad de avanzar hacia un objetivo final, que no puede ser otro que prevenir y curar todas las formas de cáncer (Figura 1).

Es una de las enfermedades más prevalentes en España y, de hecho, la primera causa de muerte. En el año 2000 fallecieron por cáncer en España 91.623 personas (57.382 hombres y 34.241 mujeres), lo que supuso el 25,6% de todas las defunciones (*Situación del cáncer en España*. Instituto de Salud Carlos III. Junio de 2003). La incidencia anual de nuevos casos se sitúa en torno a

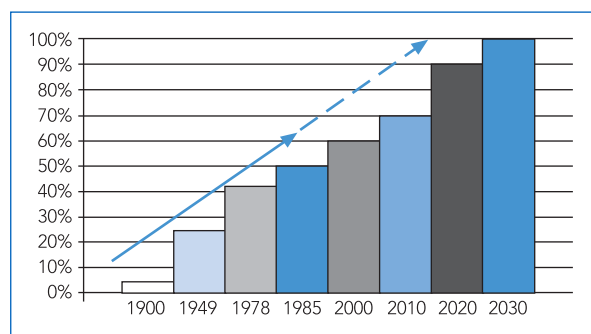


Figura 1. Porcentaje de curación del cáncer desde 1900 hasta 2008 y proyección para los años siguientes

los 155.000. En términos del riesgo individual, uno de cada tres españoles y una de cada cinco españolas serán diagnosticados de cáncer en un momento de su vida.

LA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL EN ONCOLOGÍA CLÍNICA: RETOS Y OPORTUNIDADES

El progreso que se ha realizado en los últimos años en el conocimiento de la Oncología ha sido verdaderamente impresionante. Sin embargo, dicho progreso no se ha traducido en la mayoría de las ocasiones en un cambio del tratamiento, de la prevención o del diagnóstico del cáncer en general, y se ha producido una dicotomía entre lo logrado en el laboratorio y lo conseguido en el paciente.

Lo anterior ha estado determinado por un alejamiento entre la investigación básica y la investigación clínica que es preciso superar; por tanto, hay que pasar desde el estudio a nivel molecular o celular (*bench*) a la cabecera del paciente (*bedside*). Esta aproximación, denominada en inglés *bench to bedside* y en español “del laboratorio a la cabecera del enfermo”, está calando en todas las esferas de la Medicina y, especialmente, en el campo de la Oncología.

En ámbitos científicos y sociales, revistas e incluso prensa general, se viene en denominar investigación traslacional (*translational research*). Tiene como objetivo acelerar el paso de los descubrimientos científicos realizados por la investigación básica hacia su aplicación clínica, es decir, trasladar los conocimientos logrados en el laboratorio hacia una aproximación terapéutica o de prevención de las enfermedades.

Se ha argumentado que quizás su denominación debería ser investigación aplicada (*applied research*), pero ésta se utiliza de manera habitual para definir la investigación clínica realizada a través de ensayos clínicos, es decir, aquella que evalúa la eficacia y la toxicidad de nuevos fármacos. Aún más en términos de la industria farmacéutica, la investigación aplicada es aquella que busca el registro y la comercialización de un fármaco.

A nuestro modo de ver, la investigación aplicada es algo más, ya que, además de la evaluación de fármacos mediante ensayos clínicos, intenta llevar a cabo estudios de pronóstico, de predicción de respuesta y estudios farmacodinámicos en muestras biológicas obtenidas de pacientes que reciben terapia antitumoral y sobre cuya enfermedad y/o respuesta/toxicidad al tratamiento se dispone de información clínica. Dicha investigación clínica aplicada es esencial para que la investigación preclínica y la investigación de los modelos animales se validen en un contexto clínico. El objetivo último es avanzar hacia una terapia individualizada, basada en la biología tumoral, que puede mejorar los resultados terapéuticos y optimizar los recursos disponibles.

Por el contrario, la investigación traslacional pretende ir más allá y está por encima del ensayo clínico al trasladar conceptos, ideas y conocimientos de un modo preliminar, incluso en modelos animales. Quizás la definición más apropiada de la investigación traslacional es la admitida por los *National Institutes of Health* (NIH) y establecida por Hörig: “Proceso de aplicar ideas, nuevos conceptos y descubrimientos generados a través de la investigación básica al tratamiento o a la prevención de enfermedades humanas”.

Aun cuando existen detractores de la denominación de “traslacional” porque se trata de un neologismo y prefieren términos como “transferencia” o “traducción”, creemos que es la más apropiada y extendida, y sólo cabe esperar que la Real Academia Española adopte dicho vocablo en su diccionario. Un excelente análisis del tema ha sido llevado a cabo por M. L. Clark en la revista

Panace@, órgano de expresión de la Asociación Internacional de Traductores y Redactores de Medicina y Ciencias Afines.

En realidad, es preciso considerar la investigación en Oncología como un círculo que comienza con la investigación básica, continúa con la investigación preclínica y tiene su máxima expresión en la investigación clínica a través del desarrollo de los ensayos clínicos. Pero, además, esta última a menudo sugiere hipótesis, ideas y conceptos que son trasladados de nuevo a la investigación preclínica e incluso a la básica. Por lo tanto, todo lo anterior se puede denominar investigación traslacional siempre que esté orientada a obtener un beneficio para el paciente (Figura 2).

La investigación orientada al paciente (traslacional) puede realizarse, al menos en parte, en los centros de investigación, dado que las muestras y los datos pueden viajar, pero es deseable que se haga en los hospitales o, como mínimo, “con” los hospitales. Una investigación sin participación de los clínicos no será jamás una verdadera investigación traslacional. En ella participan de manera integrada los investigadores básicos, los patólogos, otros investigadores, los investigadores clínicos (ya sean oncólogos médicos, cirujanos, oncólogos radioterapeutas, etc.) y, por supuesto, todas aquellas especialidades comprometidas con la investigación. Asimismo, en la investigación traslacional se precisan tecnología, recursos, pacientes y datos. Por último, el ensayo clínico se realiza siempre en los hospitales y se lleva a cabo por investigadores clínicos, que precisan recursos, pacientes, datos y la colaboración estrecha de estadísticos, Enfermería y monitores de los ensayos. También aquí se necesita un nivel de financiación adecuado, tanto del sector privado como del público.

La colaboración de todas las instituciones y de todos los agentes que intervienen en la investigación es absolu-

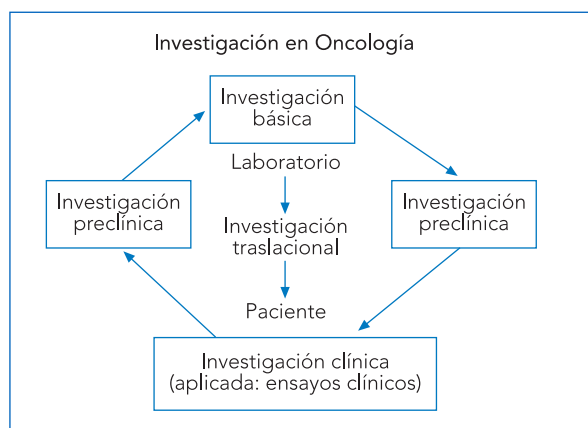


Figura 2. Flujo de la investigación. La investigación básica genera investigación preclínica; y ésta, investigación clínica. A su vez, esta última puede generar un nuevo retorno a la preclínica o a la básica. Cuando toda esta investigación está orientada al paciente, se denomina investigación traslacional

tamente necesaria y prioritaria para la investigación traslacional. A nuestro modo de ver, los centros de investigación (monográficos o no, y las universidades) deberían tener un programa de investigación traslacional extramural que en su importancia, magnitud y financiación fuese muy similar al dedicado a la investigación básica intramural. Sólo así se acercará a la sociedad y al paciente (Figura 3).

Por último, nos parece absolutamente fundamental y necesario que todos los hospitales de nivel III tengan unidades de investigación traslacional, para lo que deben disponer de espacio, dotación, tecnología, medios humanos y financiación. En el momento actual son muy pocos los centros que disponen de estas unidades en España, de modo que son escasas y limitadas; en la mayoría de las ocasiones han sido promovidas por la inquietud de clínicos y básicos, y la participación de la Administración es escasa. No se trata de hacer unidades de investigación traslacional que abarquen demasiados programas, sino dos o tres líneas de investigación que sean de excelencia. No es preciso resaltar su relevancia, ya que es de sobra conocido que hoy por hoy una atención de calidad y de excelencia sólo puede darse en aquellos centros que hacen a la vez asistencia, docencia e investigación. Se trata de un trípode inseparable que, sin duda, se traduce en mejores datos de supervivencia en los pacientes y en una mejor calidad asistencial.

Aplicabilidad y beneficios de la investigación clínica

La implantación de una política de investigación traslacional es absolutamente obligada en el momento actual y compromete a la sociedad, al Estado, a las comunidades autónomas, a los profesionales y a todos los agentes



Figura 3. La cooperación entre los centros hospitalarios y los centros de investigación básica es necesaria para la investigación traslacional. De manera adicional, los hospitales deben tener unidades traslacionales de investigación

que intervienen. Actualmente, en España existen centros de investigación de excelencia (monográficos del cáncer o no, estatales, de las comunidades autónomas, universidades, etc.) que están dando excelentes frutos a la investigación básica. Asimismo, existe una red de centros hospitalarios del máximo nivel con la infraestructura, la tecnología y los medios humanos necesarios para llevar a cabo una investigación clínica de excelencia.

La calidad de la investigación clínica es muy alta en España y es reconocida internacionalmente en las instituciones más sobresalientes; su factor impacto es muy elevado. Por otro lado, existen las máximas garantías legales y éticas en España, lo que la posiciona en un lugar privilegiado en materia de riesgos y seguridad.

Los posibles beneficiarios de una política basada en la investigación clínica son, sin duda, la propia sociedad, la ciencia en general, los pacientes, los investigadores y las instituciones. En cuanto a la sociedad, la investigación traslacional permite abordar problemas de gran relevancia epidemiológica y, en el caso del cáncer, cuya elevada incidencia y mortalidad ya se ha explicado, se trata de algo urgente.

Gracias a la investigación traslacional, la ciencia aumenta su conocimiento e inicia una espiral de programas de desarrollo que pasan por la investigación básica, preclínica y clínica. Además, en el caso de los ensayos clínicos, el paciente tiene la posibilidad de recibir un tratamiento novedoso que puede tener mayor eficacia y que tiene las máximas garantías éticas y legales; el paciente sabe que hay un equipo de expertos detrás de su proceso, tiene acceso a un tratamiento de excelencia y recibe toda la información detallada de los posibles riesgos. En realidad, en Oncología el paciente mejor tratado es aquel que está siéndolo dentro de un ensayo clínico. Asimismo, el resto de los pacientes se benefician de modo indirecto, ya que son tratados en un centro del máximo nivel, y se ha probado que en ellos los resultados de la optimización del tratamiento son superiores.

Para el investigador, el beneficio es también notable en términos de prestigio, factor de impacto, ilusión, complemento de productividad, carrera asistencial, docente e investigadora, y acceso a nuevos estudios. El equipo hospitalario tiene, además, una motivación extra, mayor compromiso de dedicación y formación. Está claro que también el hospital se beneficia, dado que le da prestigio, financia sus fundaciones y, en el caso de los ensayos clínicos, es una notable fuente de ahorro económico en fármacos. Por último, la Administración se enriquece con todo ello y genera un sistema de atención al ciudadano del mayor nivel.

ONCOFARMACOGENÓMICA Y ONCOFARMACOGENÉTICA: HACIA UN FUTURO DE TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO

En el futuro próximo el tratamiento del cáncer deberá basarse en agentes citotóxicos que sean más eficaces y mejor tolerados, además de en el desarrollo de fármacos ci-

tostáticos destinados a controlar la división y la proliferación celulares. Su uso conjunto podrá deparar mejores resultados. Pero, sobre todo, el tratamiento deberá ajustarse a cada paciente, ya que en el momento actual el beneficio se produce en un grupo reducido de pacientes. El tratamiento deberá ser dirigido y guiado gracias a un diagnóstico más preciso de los factores biológicos y moleculares.

Existe una gran heterogeneidad en lo que respecta a la respuesta individual, no sólo en términos de eficacia terapéutica, sino en la toxicidad de los esquemas terapéuticos. Además de los factores clínicos (tipo de enfermedad, interacción farmacológica y factores individuales), hay diferencias en el metabolismo y en la distribución de los fármacos entre los individuos, y también existen factores genéticos (polimorfismos genéticos) en las dianas farmacológicas que influyen en la toxicidad y en la eficacia de los fármacos.

Se conoce con el nombre de Farmacogenómica la aplicación de la tecnología genómica al desarrollo de fármacos mediante marcadores biológicos (ADN o ARN) para predecir la respuesta de un paciente de manera individualizada. La biopsia del tejido tumoral puede permitir el análisis del comportamiento de las células tumorales en modelos animales, los estudios de mutaciones de genes, estudios patológicos más precisos de inmunohistoquímica y M/O, y la individualización del tratamiento gracias al mejor conocimiento de los factores pronósticos y, sobre todo, de los factores predictivos de respuesta. La Farmacogenética es un componente de la Farmacogenómica que conlleva estudiar el efecto de las drogas en la variación genética sobre la toxicidad, la eficacia y el metabolismo de los fármacos.

Es importante señalar que los nuevos fármacos tienen como objetivo fundamental controlar la división o la proliferación celulares y que, en principio, no están destinados (posteriormente podrían estarlo) a destruir las células tumorales. Por lo tanto, los parámetros de eficacia anti-tumoral deben revisarse con estos fármacos y, en su virtud, los ensayos clínicos que se realicen deben dirigirse a obtener la eficacia buscada, lo que implica que la investigación clínica puede ser de naturaleza y fondo diferentes.

No hay que olvidar que los citostáticos se deben administrar probablemente de forma crónica, es decir, durante gran parte de la vida del paciente; por ello, su perfil de toxicidad debe ajustarse para que esta situación de administración crónica sea posible. En definitiva, se consideran fármacos citostáticos y no citotóxicos, ya que su base es la existencia de moléculas específicas (proteínas) que son responsables de la iniciación y progresión del crecimiento de los tumores y, en tanto que inhiben la actividad anormal del producto de un gen o restauran su función normal, podrían ser un tratamiento efectivo contra el cáncer. En suma, los citostáticos son fármacos dirigidos frente a una diana molecular que actúa en una vía específica de los procesos biológicos moleculares: señalización, medio ambiente tumoral e interacciones celulares.

Fármacos frente a dianas moleculares

La incorporación de fármacos basados en dianas moleculares representa un cambio paradigmático en el tratamiento médico del cáncer. Hasta el momento, el mayor énfasis en este enfoque se ha puesto en los receptores de tirosín-cinasa (RTK), bien utilizando anticuerpos monoclonales que impiden la unión con el ligando, bien utilizando pequeñas moléculas inhibitoras de la fosforilización de los residuos de tirosín-cinasa. El motivo es que los RTK están frecuentemente mutados en el cáncer y son una vía clave y única para la transmisión de señales. Los receptores implicados con más frecuencia son: EGFR, PDGFR, KIT, RET y VEGFR.

Gracias a este impresionante desarrollo, hoy están disponibles en el tratamiento médico diversos compuestos como trastuzumab y lapatinib para el cáncer de mama; cetuximab y panitumumab para el cáncer de colon; cetuximab para el cáncer de cabeza y de cuello; bevacizumab para el cáncer de colon, de pulmón y de mama; erlotinib y gefinitib para el cáncer de pulmón; imatinib y sunitinib para los GIST (tumores estromales gastrointestinales); y sunitinib y sorafenib para el cáncer de riñón. Por lo tanto, se trata de una realidad que abre la puerta a nuevos enfoques terapéuticos.

Los resultados obtenidos con estos fármacos son muy llamativos, pero sin duda aún insuficientes. En realidad, en la mayoría de los tumores son varias las proteínas con actividad enzimática tipo cinasa (tirosina cinasa o serina/treonina cinasa) que se encuentran mutadas, por lo que parece algo ilusorio pensar que los tumores se pueden atacar de manera efectiva actuando sólo sobre una de ellas. De ahí que en el momento actual el reto se encuentre en bloquear varias a la vez, bien utilizando varios fármacos que son monodiana, bien utilizando aquellos que son multidiana.

Aspectos que se deben considerar en los estudios de los nuevos agentes no citotóxicos de diana molecular

El desarrollo de los ensayos clínicos del futuro con estos nuevos fármacos debe ser extremadamente cuidadoso, lo que incluye varios aspectos. En primer lugar, es preciso considerar que, aunque los estudios preclínicos orientan hacia el tipo tumoral y el tratamiento más adecuado, no siempre predicen lo que posteriormente se encontrará en la clínica. Ello implica que quizás se inviertan grandes cantidades de dinero y de tiempo, y que se incluyan numerosos pacientes en los ensayos que finalmente van a ser negativos, y que, al contrario, posibles beneficios puedan perderse al no ser explorados en el tumor apropiado.

En segundo lugar, es preciso aproximar la investigación del laboratorio a los estudios clínicos, de modo que pueda determinarse la sensibilidad, la resistencia y la predicción de la respuesta y de la toxicidad, con técnicas como

los *microarrays*, la Proteómica, la Metabolómica, la Farmacodinámica, etc. Es decir, se requieren estudios que garanticen estos aspectos; dicho de otra manera, significa que tiene que haber muestras de tejido y de ADN de todos los pacientes para encontrar los biomarcadores precisos.

En tercer lugar, es preciso definir claramente la máxima dosis tolerable y la dosis óptima biológica, que sin duda son claves para el éxito del fármaco.

En cuarto lugar, se necesita disponer de parámetros de eficacia clínica más precisos, ya que los utilizados con la quimioterapia clásica pueden no ser los más adecuados. Por ejemplo, la respuesta puede no ser el objetivo; y las técnicas de imagen clásicas, inadecuadas. Por el contrario, el tiempo de progresión, la supervivencia y la calidad de vida deben ser parámetros del máximo interés.

En definitiva, se abre un mundo completamente nuevo en el tratamiento del cáncer, pero se debe ser muy escrupuloso en el diseño de los estudios con objeto de caminar por el sendero adecuado.

No debe olvidarse que los fármacos citotóxicos se seleccionan de manera diferente a los citostáticos. Mientras que los primeros se basan en el *screening* de líneas celulares, en los segundos la base radica en la definición y análisis de las dianas terapéuticas previamente establecidas, en la regulación de la división celular, en la inmunestimulación o en la interacción entre las células tumorales y el microambiente (Figuras 4 y 5).

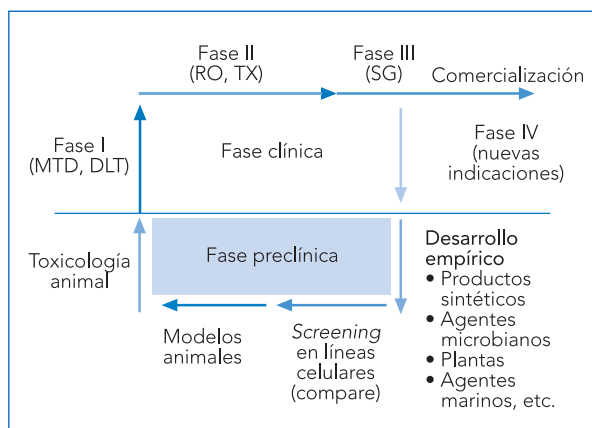


Figura 4. El ensayo clínico con citotóxicos. Su desarrollo es empírico y se basa en productos de origen sintético que provienen de agentes microbianos, marinos y de plantas. El cribado en la fase preclínica se realiza en líneas celulares con un sistema computarizado. Posteriormente, se pasa a los modelos animales, donde se analizan la actividad antitumoral y la toxicología animal. Finalmente, se pasa al desarrollo clínico. En la fase clínica los objetivos de la fase I son conocer la dosis máxima tolerable (DMT) y conocer la toxicidad limitante de dosis (TLD). En la fase II el objetivo es conocer el porcentaje de respuestas y ampliar los datos de toxicidad. Por último, en la fase III se establece la verdadera eficacia al analizar la supervivencia en comparación con el tratamiento considerado como estándar

El desarrollo preclínico basado en dianas moleculares tiene las siguientes ventajas: 1) la posibilidad de realizar un estudio con un gran número de fármacos; 2) la existencia de bases racionales para el desarrollo farmacológico; 3) la posibilidad de añadir agentes en puntos críticos; y 4) una actividad antitumoral selectiva. Sin embargo, también presenta ciertas desventajas, como son: las derivadas de una tecnología muy reciente y, por tanto, poco asentada y con muchos puntos aún conflictivos; la ausencia de garantías respecto a que los fármacos diseñados entren de manera consistente en el interior de la célula; y la resistencia al medio intracelular. Además, no debe olvidarse que raramente existe una sola diana responsable del desarrollo y progresión de los tumores, por lo que quizás es necesario utilizar varios agentes para conseguir la regulación tumoral. Ello implica numerosos ensayos clínicos a fin de precisar un número elevado de pacientes y, en definitiva, una gran inversión económica.

La metodología de los estudios en fase I-II y los objetivos para evaluar la actividad farmacológica son diferentes con los nuevos fármacos de diana molecular. La citorreducción o la citotoxicidad pueden no ser criterios útiles a la hora de seleccionar la dosis eficaz. El mecanismo de acción de los nuevos agentes difiere del de los quimioterápicos citotóxicos clásicos, los cuales actúan

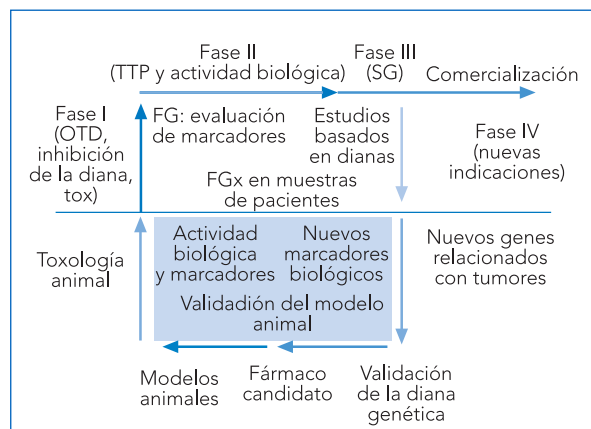


Figura 5. El desarrollo de fármacos citostáticos. Se desarrollan fármacos basándose en las vías moleculares en las que se encuentran involucrados los genes y sus proteínas. Debe establecerse una validación de la diana genética y, sólo en ese momento, se debería pasar al modelo animal. Por tanto, son fármacos de diseños basados en los conocimientos moleculares del cáncer. En la fase clínica el objetivo de la fase I es establecer la dosis terapéutica óptima (aquella que tiene actividad biológica), por lo que es necesario realizar estudios farmacogenómicos en muestras de tejidos para conocer si efectivamente se está consiguiendo la inhibición de la diana. Además, la fase I sirve para conocer el perfil de toxicidad. En la fase II los objetivos son la actividad biológica y la determinación del tiempo de la progresión, ya que estos fármacos no tienen como finalidad las respuestas clínicas. Finalmente, los estudios en fase III determinan el beneficio en la supervivencia

sobre el ADN: interfieren en la división celular, alteran las enzimas del ADN o los microtúbulos. No obstante, los agentes no citotóxicos (agentes citostáticos) inhiben la progresión tumoral sin que se produzca una clara citorreducción tumoral; en este último caso, la dosis necesaria para inhibir una determinada diana molecular no tiene por qué ser una dosis tóxica.

La medida de la actividad frente a la diana precisa la disponibilidad de muestras de tejidos y, probablemente, la realización de biopsias múltiples. Su evaluación se efectúa mediante marcadores de la expresión de proteínas, de la expresión de receptores y del estudio de la apoptosis. Asimismo, sería deseable disponer de parámetros que midieran la eficacia clínica en el paciente. Será preciso redefinir claramente parámetros como el tiempo de la progresión y la estabilización de la enfermedad, además de utilizar los clásicos de supervivencia global y calidad de vida.

El desarrollo clínico de los nuevos fármacos no citotóxicos difiere de los modelos anteriores de los quimioterápicos clásicos. Los investigadores deben tener en cuenta conceptos como la selección de dosis, los métodos para determinar la actividad terapéutica y la validación de las tecnologías básicas. Esta nueva metodología permitirá un rápido desarrollo a medida que vayan surgiendo un mayor número de nuevos agentes antitumorales basados en la inhibición de una determinada diana molecular.

Nunca ha habido tantas oportunidades para convertir los nuevos descubrimientos de la Biología Tumoral en avances terapéuticos. Sin embargo, sólo algunos agentes de inhibición molecular han cambiado la práctica clínica. Puede ser el resultado de nuestras limitaciones en el conocimiento de la biología tumoral y de muchos obstáculos que también aparecen en su desarrollo preclínico y clínico. Estos problemas surgen por aplicar los nuevos agentes en un contexto clínico inapropiado, en pacientes mal seleccionados o cuando no existe un claro entendimiento del efecto antitumoral del fármaco. Quizá se conocerá la verdadera razón de su eficacia mediante la recogida de tejido tumoral de todos los pacientes para determinar el efecto clínico.

En definitiva, la Biología Molecular ha abierto puertas impensables hasta hace bien poco, que ayudarán al desarrollo terapéutico de fármacos con mecanismos de acción que obligan a un desarrollo clínico singular.

El proceso de trasladar un tratamiento antitumoral nuevo del laboratorio a la clínica es largo y costoso, y afronta muchos obstáculos a la hora de diseñar los nuevos ensayos clínicos. A medida que nos adentramos en la era de los tratamientos de diana molecular, es más relevante la medición de sus efectos biológicos. El desarrollo preclínico y clínico cuidadosamente diseñado es de vital importancia para avanzar en el control de las enfermedades neoplásicas.

Papel de las firmas genéticas

La mera clasificación histopatológica de los tumores generalmente resulta insuficiente para predecir la evolución clínica del paciente; por ello, la identificación de marcadores moleculares que ayuden a tomar decisiones terapéuticas ha guiado gran parte de la investigación en el cáncer. Los intentos del pasado para identificar marcadores oncológicos han sido en gran medida frustrantes, lo que ha hecho que todavía no puedan adoptarse en la práctica clínica. Desde que se conoce la secuencia del genoma humano y desde la aparición de los *microarrays*, la situación ha mejorado drásticamente, dado que ahora se dispone de una herramienta eficaz para clasificar los tumores en grupos homogéneos, identificar las alteraciones que los caracterizan, descubrir nuevos genes clave y examinar globalmente cómo se modifican las funciones básicas de la célula.

El cáncer es una enfermedad heterogénea cuyo comportamiento clínico es muy variado. El proceso oncogénico se origina y progresa debido a la combinación de múltiples factores: se producen mutaciones de genes clave; se alteran los mecanismos de reparación del ADN, lo que causa la pérdida de material genético; y se producen cambios en las funciones básicas de la célula, como la proliferación o la apoptosis descontroladas. El cáncer es un problema muy complejo por el que la célula deja de regularse debidamente y pierde su estado de diferenciación.

Hasta hace poco tiempo las técnicas existentes permitían únicamente un análisis muy parcial del proceso, se ceñían al estudio de muy pocos genes y no era posible un examen global combinado de todos los factores que pudieran estar implicados en la patogénesis de la neoplasia. Desde que se conoce la secuencia del genoma humano y desde la aparición de los *microarrays* de ADN, la situación es totalmente diferente, ya que ahora se pueden averiguar todos los genes que están activos en un tumor determinado, analizar las zonas del genoma en las que ha habido pérdida o duplicación de material, identificar nuevos genes clave y examinar globalmente cómo se modifican funciones básicas de la célula para identificar nuevas vías biológicas que resulten alteradas. El análisis de los tumores con *microarrays* está resultando una herramienta esencial para el diagnóstico, el pronóstico y la terapia de las enfermedades, proporciona una información valiosísima sobre la patología, su progresión, su respuesta o resistencia al tratamiento, y el estudio de la influencia microambiental en su génesis o en su evolución.

En varios tipos de cáncer, como el de mama, el de pulmón, los linfomas o las leucemias, se han publicado un gran número de trabajos muy relevantes en los que se han identificado firmas genéticas contrastadas, algunas de las cuales ya se están utilizando en la clínica. No obstante, gran cantidad de trabajos sugieren el posible uso de estas técnicas en un futuro próximo.

Test predictivos moleculares

En la **Figura 6** se detallan los fármacos dirigidos frente a dianas moleculares en el momento actual y que se encuentran disponibles en sus diversas indicaciones para aplicarse en la clínica al ser humano. Estos fármacos actúan inhibiendo uno o varios RTK o sus ligandos, que son proteínas que intervienen en la señalización celular y, por tanto, claves para la proliferación y la división celulares. Pueden ser anticuerpos monoclonales que actúan a nivel extracelular, incluso frente a los ligandos, o bien pequeños inhibidores de la parte intracelular del receptor.

En algunos casos se han identificado marcadores de eficacia, de modo que se puede seleccionar un grupo determinado de pacientes que son los que más se van a beneficiar. En otros no es posible hacer esa selección, de modo que para beneficiar a unos hay que tratar a todos. Se comprende que tal limitación determina que a los pacientes que no se benefician se les administran fármacos con un costo elevado y con posibles efectos secundarios. Por lo tanto, para llevar a cabo una medicina efectiva en un futuro será necesario que todos los fármacos basados en dianas moleculares tengan unos marcadores que permitan seleccionar a los pacientes para tratar.

Entre los fármacos de los que actualmente se dispone de un marcador predictivo se encuentran los siguientes:

- **Trastuzumab y lapatinib en el cáncer de mama:** tanto en el tratamiento adyuvante como en el avanzado, se utilizan en el cáncer de mama cuando los tumores sobreexpresan el receptor HER2, lugar en

el que actúa el fármaco impidiendo su activación y, por tanto, abortando la señalización intracelular. Hoy los test más utilizados son su determinación por inmunohistoquímica y, fundamentalmente, por la técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH).

- **Imatinib y sunitinib en pacientes con GIST:** la sobreexpresión del oncogén c-KIT (responsable de la enfermedad) se detecta por inmunohistoquímica. Sólo en estos pacientes se lleva a cabo el tratamiento. Hoy incluso es posible predecir qué pacientes van a tener una respuesta mejor si se analiza el tipo de mutaciones. Es más, en algunos casos, en función del tipo de mutaciones es posible inclinarse por una dosis determinada o por qué fármaco utilizar.
- **Erlotinib y gefitinib en el cáncer de pulmón:** en este caso, la determinación de ciertas mutaciones del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) permite utilizar un tratamiento selectivo con inhibidores del EGFR. Sin embargo, la evidencia no es tan fuerte como en los casos anteriores, de modo que también algunos pacientes sin mutaciones pueden beneficiarse de este tipo de tratamiento. Sin duda, esto complica la decisión clínica.
- **Anticuerpos monoclonales (cetuximab y panitumumab) frente al EGFR en el cáncer de colon:** recientemente, se ha puesto de manifiesto que los pacientes con mutaciones del gen K-RAS no responden a estos tratamientos. La razón es que en la cascada de señalización EGFR está más arriba (como receptor) y el papel de K-RAS es posterior,

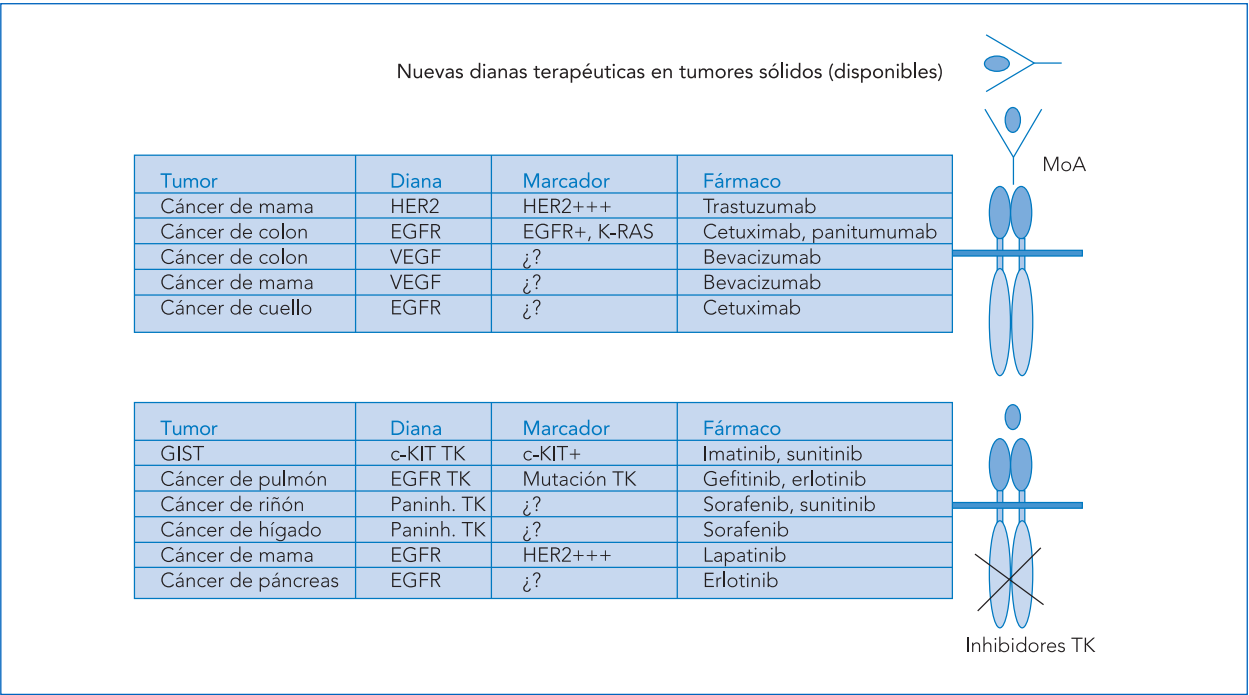


Figura 6. Principales fármacos frente a receptores de tirosín-cinasa (RTK) disponibles en la actualidad, con su indicación más importante en la clínica, el lugar diana y, en su caso, la existencia de un marcador

ya que inicia la señalización intracelular. Se comprende que si hay una mutación de K-RAS, al estar por debajo, es independiente del estado de EGFR. De ahí que en el momento actual se considere que los pacientes para tratar con los fármacos frente al EGFR deben ser exclusivamente los que presentan un K-RAS no mutado (*wild type*). Por consiguiente, se trata de una discriminación negativa.

En cuanto al resto de los fármacos, como bevacizumab (cáncer de colon, de mama, de pulmón y de riñón), sorafenib y sunitinib (cáncer de riñón), sorafenib (cáncer de hígado), erlotinib (cáncer de páncreas), no existen marcadores predictivos positivos o negativos. Lo anterior obliga a tratar a todos los pacientes, a pesar de que muchos no se beneficiarán. Ello aumenta el coste y genera toxicidad no justificada.

COMENTARIOS Y REFLEXIONES DE UN ONCÓLOGO

De acuerdo con todo lo expuesto, resulta complicado trasladar a la práctica clínica y al paciente diversas preguntas que surgen cuando se emplean los nuevos fármacos basados en dianas moleculares, que, aunque sin duda representan por regla general un progreso impresionante desde un punto de vista científico, tienen un beneficio limitado y un elevado coste de utilización. Por añadidura, en la mayoría de las ocasiones no existe un marcador predictivo, por lo que son tratados tanto los pacientes que se benefician como los que no, con lo que supone además en términos de toxicidad sin beneficio.

En este contexto surgen preguntas de difícil contestación que podrían ser las siguientes:

1. ¿Son suficientes los beneficios del tratamiento con las nuevas dianas?
2. ¿Vale la pena cronificar el cáncer?
3. ¿Son rentables estos tratamientos desde un punto de vista económico?
4. ¿Es preciso aplicar conceptos diferentes de Farmacoeconomía en el cáncer?
5. ¿Cuál es el papel de las agencias reguladoras en la aprobación de los fármacos?
6. ¿Qué opinan la sociedad y los pacientes frente a la evidencia científica?

Un axioma en el campo de la Medicina es que un estudio científico se considera positivo cuando el parámetro estudiado alcanza una diferencia estadísticamente significativa y tiene un valor arbitrario de $p < 0,05$. Su significado es que la probabilidad de error es menor del 5% al sacar conclusiones y, por tanto, en principio baja. De dicho valor de p se desprende que la diferencia no se debe al azar, sino a la intervención que se está realizando. En realidad, las diferencias que se deben al

azar son menores del 5% y, por consiguiente, los resultados se encuentran en el 95% de los casos (error alfa y error beta). Por tanto, p es la probabilidad de encontrar un error cuando se comparan dos o más muestras o grupos al asegurar que son diferentes.

Es común que en Oncología se utilicen tanto el término de beneficio absoluto como el de beneficio relativo, lo que puede inducir a errores en personas no expertas en la interpretación de un ensayo clínico. El término de beneficio absoluto se relaciona con la diferencia encontrada en un momento determinado entre dos poblaciones estudiadas y, salvo excepciones, es usualmente pequeño.

Por ejemplo, pensemos en el cáncer de mama o en el cáncer de colon en personas que han sido intervenidas quirúrgicamente y que reciben tratamiento adicional para combatir las posibles micrometástasis que pudieran haber quedado y que determinarán en algunos casos una recaída posterior. Este tratamiento adyuvante tiene como objetivo reducir las probabilidades de recaída (supervivencia libre de enfermedad) y aumentar la supervivencia (supervivencia global). Habitualmente, las diferencias encontradas son del orden del 2%-5% y generan una diferencia de $p < 0,05$, lo que significa que en toda la población estudiada un 2%-5% de los pacientes se pueden beneficiar. Por el contrario, el beneficio relativo analiza sólo los casos en los que se va a producir una recaída, no de toda la población, y en el mismo estudio se observa que dicha diferencia es del 30%-40%. Se comprende que depende de cómo se exprese la diferencia parece impactante o no. Por otro lado, dado que son enfermedades muy frecuentes, pequeños beneficios en las curvas de supervivencia se traducen directamente en un beneficio ostensible de muchas mujeres u hombres.

Por lo tanto, a tenor de esos datos las agencias reguladoras aprueban la utilización de dicho fármaco y el oncólogo lo aplica para no sustraer dicho beneficio a las personas que van a recaer. Es verdad que muchos pacientes no se van a beneficiar de dicho tratamiento, e incluso pueden sufrir efectos secundarios, y no es menos verdad que una enfermedad cancerosa no hay que curarla dos veces: con una basta. Desde luego, la solución no está en no administrar el fármaco, sino, como ya se ha mencionado en varias ocasiones, en encontrar la población que más se beneficia. A través del estudio de factores pronósticos y predictivos se intenta dicha individualización, pero a pesar de todo en muchas ocasiones los grupos son demasiado amplios y comprenden poblaciones muy distintas, por lo que se desconoce si esa persona se va a beneficiar o no. Es el momento de la decisión del médico, pero sobre todo del paciente.

Otro punto del máximo interés es el análisis de los resultados de unas determinadas curvas de supervivencia. Hasta hace poco el factor determinante en una decisión era la mediana de supervivencia libre de enfermedad o de supervivencia global. En realidad, este análisis tan

sólo estudia lo que ocurre en un momento dado de la curva; está influido por lo que ocurre previamente, pero no tanto por lo que ocurre después.

Imaginemos un tratamiento que produce un beneficio en términos discretos, por ejemplo, de ocho meses de supervivencia libre de progresión (SLP) en la rama que recibe tratamiento y de siete meses para el grupo control. El beneficio está en un mes, e inmediatamente surge la pregunta de si este beneficio es suficiente o no. Lo cierto es que estos datos se refieren a la media y, por tanto, hay pacientes que pueden tener una SLP mucho más larga, de 14-15 meses, y que de no haber recibido el tratamiento no habrían obtenido dicho beneficio.

Para hacer una valoración más exacta, se analiza el denominado *hazard ratio* (HR), que estudia toda la curva y no un punto concreto. Genera una idea mucho más exacta de lo que se puede esperar. Si dos tratamientos son iguales, el HR es de 1. Un HR de 0,7 significa que un 30% de los pacientes pueden obtener un beneficio, a pesar de que la mediana sea pequeña. Por otro lado, también es útil utilizar intervalos de corte que pueden dar una idea más concreta de lo que está ocurriendo en un momento dado, como la SLP a los tres meses, a los seis meses, a los nueve meses o al año.

Por lo tanto, la interpretación de los resultados de un ensayo clínico es absolutamente clave y tremendamente difícil. Para complicar más las cosas, es posible que las poblaciones estudiadas en un ensayo clínico no correspondan exactamente con lo que se encuentra en la clínica del día a día, de modo que los resultados son muchas veces impredecibles cuando las diferencias son pequeñas. En realidad, la pregunta es: ¿se pueden trasladar los datos de los ensayos clínicos a la práctica diaria?

Por último, un tema enormemente controvertido cuando las diferencias son pequeñas es si una $p < 0,05$ tiene impacto clínico. Su interpretación es extraordinariamente compleja y más aún cuando el estudio se refiere a datos de calidad de vida muy subjetivos que tienen difícil aplicación en la clínica.

En el momento actual, la decisión de utilizar un determinado tratamiento la toma el oncólogo sobre la base de la evidencia disponible y del beneficio que puede esperarse en un paciente determinado. La existencia de guías y protocolos es fundamental a este respecto, ya que ayuda a la toma de decisiones.

En España la aprobación de un fármaco oncológico pasa por la aprobación de la *European Medicines Agency* (EMA), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y, finalmente, la farmacia de un hospital. En ocasiones, se añade un nuevo factor decisorio: la comunidad autónoma correspondiente. Obviamente, la discusión del precio y si el medicamento será financiado públicamente son factores determinantes. En todo caso, en España todos los fármacos frente al cáncer tienen financiación pública y están,

al menos teóricamente, a disposición de los médicos para que puedan utilizarlo. Es evidente que la medicina debe ser eficaz y que un médico que trabaja en el sector público debe ser consciente de que los recursos son limitados. No obstante, su decisión debe estar basada en la evidencia existente, en el beneficio que se induce y en la participación del paciente. En este contexto pueden producirse inequidades con variaciones injustificadas entre médicos, hospitales y comunidades autónomas que es necesario evitar. Ahí es donde adquieren relevancia los análisis farmacoeconómicos y una política de cohesión que corresponde a los políticos y decisores.

Ahora bien, una vez que se ha decidido el precio y el sistema público lo ha sufragado, el acceso de los pacientes debe ser uniforme.

En algunos países como el Reino Unido se ha adoptado un sistema de evaluación a través de una agencia independiente, denominada NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), que genera guías y recomendaciones para el uso de tecnología sanitaria y medicamentos. A través de este instrumento se decide si un fármaco se financia públicamente o no. Se puede estar de acuerdo o no con este sistema, pero es cierto que es universal para todos los pacientes que se traten en el sector público. Obviamente, puede generar inequidades, puesto que aquellas personas que pueden pagarlo de su bolsillo tienen acceso al fármaco; y aquellas que dependen exclusivamente de una financiación pública, no.

No me corresponde a mí hacer un análisis político o económico de las bondades, perjuicios y perversidades de dicho sistema. Por el contrario, sí es mi obligación como oncólogo llamar la atención sobre los resultados que se obtienen en el Reino Unido respecto de otros países en términos de supervivencia en los diferentes tumores y que se han publicado recientemente. Al estudiar estos datos se observa con sorpresa que la supervivencia a los cinco años es menor que en España en varios puntos, y ello en todos los tumores analizados (**Tablas I y II**).

Por lo tanto, el sistema es coste-efectivo, pero desde luego no creo que sea deseable para el paciente y para la sociedad. No es preciso tener una gran imaginación para pensar que la sociedad española acostumbrada a “la mejor medicina posible” no aceptaría esta rebaja en la supervivencia.

Como profesional que trabaja en el sector público es mi deber tener conciencia ética de que los recursos son limitados, pero como médico es mi obligación dar al paciente el mejor tratamiento posible si ello provoca un beneficio por pequeño que sea. Esta dicotomía es ciertamente peligrosa, porque puede determinar conductas y actuaciones médicas diferentes y, por tanto, inapropiadas, dependiendo de una gran cantidad de factores.

Tabla I. Supervivencia relativa a los cinco años en Europa (%). EUROCARE-4: 2000-2002 (47 países) (*Lancet Oncology* 2007)

	Hombres	Mujeres
Suiza	54,6	NA
Suecia	60,3	61,7
Reino Unido	44,8	52,7
Francia	NA	NA
Alemania	50	58,8
Italia	49,8	59,7
España	49,5	59
Polonia	38,8	48,3
EUROCARE-4	47,3	55,8
US SEER	66,3	62,9

Sustraer tres o cuatro meses de superviencia a un paciente porque el tratamiento no es coste-efectivo, ya que supera los 30.000-40.000 euros en años de vida ajustados por calidad (AVAC), es algo que los médicos no podemos hacer. Esta cifra que hemos leído y oído hasta la saciedad por parte de economistas, profesionales de la salud y políticos es totalmente arbitraria y podría tener sentido en el contexto de otras patologías, pero no en el cáncer. Por otro lado, es una cifra mágica que aparece en las discusiones de los profesionales, pero que jamás ha sido aceptada por el sector político y, en definitiva, por el pagador. Al menos en España.

Una nueva filosofía basada en el riesgo compartido, es decir, financiar sólo los casos en los que el tratamiento sea eficaz o durante un número de ciclos de tratamiento o con una determinada duración en fun-

ción de la eficacia, sería cuando menos más ético y solidario, ya que permitiría tratar a los pacientes que se benefician del tratamiento, si bien la dimensión económica de esta alternativa debe ser motivo de negociación entre los decisores y la propia industria farmacéutica.

Otro punto importante es que jamás se dará un salto cuantitativo mayor si se niegan mínimos progresos. En Oncología todos los beneficios que se han ido produciendo se han generado siguiendo un fenómeno de escalera o de paso a paso. Estos pequeños adelantos, que siempre son discutidos por su magnitud, determinan al cabo de años un paso de gigante.

No es preciso entrar en detalles, pero actualmente no es previsible que en el cáncer se produzcan saltos espectaculares con la incorporación de nuevos fármacos. No es el momento científico para que haya picos que sobrecojan por su dimensión, sino para tendencias que no transforman bruscamente los resultados. De ahí ha nacido la frase de cronificar el cáncer. Hoy los pacientes con cáncer viven un poquito más que hace dos años, algo más que hace cinco años y bastante más que hace diez años. De seguir este ritmo, en 15-20 años la supervivencia será muy similar a la de la población que no padece cáncer, pero a costa de un tratamiento crónico que no puede ser sustraído, ni individualmente al paciente, ni colectivamente a la sociedad.

No obstante, y como se indica en varios lugares de los capítulos dedicados a las nuevas dianas en el tratamiento del cáncer, es preciso hacer un esfuerzo impresionante para conseguir marcadores predictivos de eficacia y de toxicidad. No sólo por un problema de coste, sino fundamentalmente para llevar a cabo una medicina individualizada que determine que únicamente se trate el paciente que se beneficia y evitar los efectos secundarios indeseables y no asumibles para los pacientes que no se benefician.

Tabla II. Supervivencia relativa a los cinco años en Europa (%). EUROCARE-4: 2000-2002 (47 países) (*Lancet Oncology* 2007)

	Cáncer de mama	Cáncer colorrectal	Cáncer de pulmón	Cáncer de próstata	Melanoma
Suiza	84,5	63,8	15,3	87,3	89,7
Suecia	86,3	59,8	13,9	82,5	90,3
Reino Unido	77,8	51,8	8,4	NA	84,8
Francia	NA	59,9	NA	NA	NA
Alemania	78,2	61,2	14,7	85,3	89,4
Italia	83,7	59,4	13,4	85	85,3
España	82,8	61,5	12,2	NA	85,9
Polonia	73,9	46	14	70,7	65,8
EUROCARE-4	79	56,2	10,9	77,5	86,1
US SEER	90,1	65,5	15,7	99,3	92,3

BIBLIOGRAFÍA

1. Hörig H, Marincola E, Marincola FM. Obstacles and opportunities in translational research. *Nat Med* 2005; 11: 705-8.
2. Clark ML. Translational research. *Panace@* 2003; vol. IV, 11: 6-8.
3. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. 2006. Disponible en <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/estratCancerSNS.pdf>.
4. Díaz Rubio E. La nueva Oncología Médica: introducción. En: Díaz Rubio E (ed.). La nueva Oncología Médica: aportación de la Biología Molecular al diagnóstico y tratamiento del cáncer. Madrid: Editorial You and Us 2005; tomo I: III-VIII.
5. Arribas J, Martínez A. La investigación traslacional: su situación en España y las oportunidades. En: Díaz Rubio E (ed.). La nueva Oncología Médica: aportación de la Biología Molecular al diagnóstico y tratamiento del cáncer. Madrid: Editorial You and Us 2006; tomo IV "Del laboratorio a la clínica: una nueva situación": 93-104.
6. Díaz Rubio E, Sastre J. El ensayo clínico en Oncología. En: Díaz Rubio E, García Conde J (eds.). Oncología Clínica Básica. Madrid: Editorial Arán 2000: 345-60.
7. Díaz Rubio E. El ensayo clínico en Oncología. Madrid: Ediciones Ergón 1995.
8. García Sáenz JA, Bueno C, Sampedro T, Díaz Rubio E. En: Díaz Rubio E (ed.). La nueva Oncología Médica: aportación de la Biología Molecular al diagnóstico y tratamiento del cáncer. Madrid: Editorial You and Us 2006; tomo IV "Del laboratorio a la clínica: una nueva situación": 1-24.
9. Tobias JS, Baum M, Thorton H. Clinical trials in cancer: What makes for a successful study? *Ann Oncol* 2000; 11: 1371-3.
10. Newell DR. How to develop a successful cancer drug—molecules to medicines or targets to treatments? *Eur J Cancer* 2005; 41: 676-82.
11. Han C, Braybrooke JP, Deplanque G, *et al.* Comparison of prognostic factors in patients in phase I trials of cytotoxic drugs *vs.* new noncytotoxic agents. *Br J Cancer* 2003; 89: 1166-71.
12. Korn EL, Arbuck SG, Pluda JM, *et al.* Clinical trial designs for cytostatic agents: are new approaches needed? *J Clin Oncol* 2001; 19: 265-72.
13. Rothenberg ML, Carbone DP, Johnson DH. Improving the evaluation of new cancer treatments: challenges and opportunities. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 303-9.
14. Michiels S. Prediction of cancer outcome with microarrays: a multiple random validation strategy. *Lancet* 2005 Feb 5-11; 365 (9458): 488-92.
15. Sherlock GO. Fish and chips. *Nat Methods* 2005 May; 2 (5): 329-30.
16. Manning G, Whyte DB, Martínez R, Hunter T, Sudarsanam S. The protein kinase complement of the human genome. *Science* 2002; 298: 1912-34.
17. Faivre S, Djelloul S, Raymond E. New paradigms in anticancer therapy: targeting multiple signaling pathways with kinase inhibitors. *Sem Oncol* 2006; 33 (4): 407-20.
18. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, *et al.* Cancer survival in Europe: a 2000-2002 period analysis of EURO CARE-4 data. *The Lancet Oncology* 2007 September; volume 8, issue 9: 784-96.
19. Editorial. Does the UK really have an effective cancer plan? *The Lancet Oncology* 2007 September; volume 8, issue 9: 747.
20. Berrino F, de Angelis R, Sant M, *et al.* Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-1999: results of the EURO CARE-4 study. *The Lancet Oncology* 2007 September; volume 8, issue 9: 773-83.

La evaluación de tecnologías sanitarias en Farmacogenética como garantía para la sostenibilidad del sistema sanitario

Pedro Serrano Aguilar¹, María del Mar Trujillo Martín²

¹ Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Servicio Canario de la Salud
Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

² Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS)

NECESIDAD DE CONVERGENCIA ENTRE LA EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS Y LA INVESTIGACIÓN FARMACOGENÓMICA

El incremento continuo y marcado del gasto sanitario, al que contribuyen de forma determinante el envejecimiento poblacional, el aumento de la demanda y de las expectativas por parte de la sociedad respecto de los servicios sanitarios públicos, junto con el cambio del patrón epidemiológico de la enfermedad, constituyen los retos más importantes a los que los sistemas nacionales de salud están tratando de buscar respuestas desde hace casi dos décadas (1).

Para hacer frente a estos retos los Gobiernos han tenido que desarrollar diferentes tipos de políticas, como es el desarrollo e impulso de la evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), a fin de promover el uso más racional (eficaz y coste-efectivo) de las tecnologías sanitarias. La ETS utiliza los procedimientos de síntesis del conocimiento científico (revisiones sistemáticas) para informar la toma de decisiones clínicas, de gestión y de política sanitaria sobre la incorporación, la difusión y el uso apropiado de las tecnologías sanitarias, ya sean farmacológicas, organizativas, procedimentales (técnicas) o de equipamiento.

Es especialmente relevante el papel que la ETS puede desempeñar en la aproximación del conocimiento científico riguroso a la toma de decisiones de la política sanitaria (2); sirve de herramienta para mejorar y hacer más transparente la distribución de los cada vez más limitados recursos sanitarios (3). Con objeto de servir a la toma de decisiones, de forma reproducible y transparente, la ETS debe ejecutarse con el máximo rigor y sintetizar el mejor conocimiento científico disponible sobre seguridad, efica-

cia, costes y coste-efectividad, e informar, además, del posible impacto de la incorporación tecnológica en los servicios sanitarios y en la sociedad (aspectos éticos).

En julio del 2008 la Conferencia Ministerial Europea de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que reunió a los ministros de 53 países, adoptó la Carta de Tallin bajo el título: "Sistemas sanitarios para la salud y la riqueza" (4). Entre los acuerdos incluidos, se recogía que la ETS es una herramienta enormemente relevante y necesaria a fin de obtener recursos para los sistemas sanitarios: "El impulso de las políticas sanitarias desarrolladas a partir de la investigación de los servicios de salud y el esfuerzo por utilizar ética y efectivamente las innovaciones en tecnologías médicas y medicamentos son de la máxima relevancia para todos los países". Para hacer realidad estos objetivos, la ETS debería generalizarse con objeto de dar soporte a un proceso más informado y responsable de toma de decisiones.

La Farmacogenómica es una tecnología sanitaria en desarrollo desde hace más de 50 años, que tiene por objeto predecir la respuesta terapéutica a algunos fármacos y personalizar la prescripción mediante pruebas de diagnóstico genético. La información ofrecida por estas pruebas de diagnóstico genético permitiría ajustar la dosificación a las características individuales de los pacientes. Al menos teóricamente, sería posible reducir la frecuencia y la gravedad de los efectos adversos potenciales mientras se mantiene el efecto terapéutico deseado, y contribuir así a ajustar los costes a los resultados. Sin embargo, los avances alcanzados en este campo, aunque significativos, no han satisfecho las expectativas iniciales de los científicos, de los profesionales y de la sociedad, dado que únicamente se han logrado incorporar a la práctica clínica un reducido volumen de terapias genómicas (5-8).

Las terapias oncológicas, desarrolladas para hacer frente a uno de los principales problemas de salud de la humanidad, se caracterizan por su complejidad, puesto que requieren un amplio grupo de fármacos y presentan variabilidad en sus resultados. A esta variabilidad contribuyen diferentes factores individuales, como la edad, el volumen corporal, la dieta, la absorción gastrointestinal, las características de la neoplasia, las funciones renal y hepática, la adherencia al tratamiento y las características de la diana farmacológica (posibles mutaciones en los receptores de las células tumorales) (9-11). El mayor conocimiento sobre los factores y los mecanismos que modulan la respuesta variable a los medicamentos es especialmente relevante en el campo de la Oncología, en el que los riesgos son elevados, los medicamentos suelen tener un índice terapéutico reducido y un considerable grado de toxicidad potencial (5).

En este escenario, en el que las necesidades de los pacientes y de los profesionales sanitarios convergen con el esfuerzo investigador de la industria y con la responsabilidad de los Gobiernos en cuanto a que los recursos sanitarios se distribuyan de manera justa, equitativa y transparente para hacer frente al conjunto de las necesidades de salud de la población, la ETS puede considerarse una barrera al avance de la medicina, o bien una garantía para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios públicos y universales. Para algunos, la ETS frena el avance y la incorporación de las nuevas tecnologías para satisfacer, lo más rápidamente posible, las necesidades de los pacientes. Para otros, la ETS constituye, mediante procedimientos sistematizados y reproducibles de trabajo, una garantía para que las decisiones sobre la distribución de los recursos se tomen después de haber evaluado la validez del conocimiento científico sobre la efectividad, la seguridad y la coste-efectividad frente a otras alternativas.

La incorporación del enfoque de la ETS a la investigación farmacogenética podría contribuir a reducir las diferencias entre las dos visiones anteriores (barrera *vs.* garantía), al favorecer que la investigación farmacogenética incorpore los objetivos y las metodologías de la ETS a fin de acortar los tiempos requeridos en la obtención de la información necesaria para tomar decisiones basadas en el conocimiento científico de seguridad, efectividad y coste-efectividad.

INCORPORACIÓN DE NUEVAS PRUEBAS FARMACOGENÉTICAS AL SISTEMA NACIONAL DE SALUD: LA PERSPECTIVA DESDE LA EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

La toma de decisiones sobre la incorporación de las pruebas farmacogenéticas, al igual que ocurre con cualquier otra nueva tecnología sanitaria, requiere disponer de información válida y sólida sobre eficacia, efectividad

y eficiencia de la tecnología para su financiación por parte de los sistemas sanitarios, además de la valoración de los aspectos éticos y sociales, y del impacto económico y organizativo previsto en los servicios sanitarios.

Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de EE. UU. han adaptado la metodología de la evaluación de tecnologías diagnósticas a las pruebas genéticas con el programa ACCE. Toma su nombre de las iniciales en inglés correspondientes a los cuatro componentes que se evalúan: validez analítica, validez clínica, utilidad clínica y aspectos éticos, sociales y legales (12). La validez analítica y la validez clínica constituyen aspectos complementarios y consecutivos que evalúan el funcionamiento (rendimiento diagnóstico) de las pruebas farmacogenéticas a partir del conocimiento científico disponible. La utilidad clínica (efectividad, seguridad y coste-efectividad) valora los resultados de las pruebas en términos absolutos y relativos. Deberá seguir la valoración de las consecuencias sociales y de las implicaciones éticas del uso rutinario de las pruebas en la práctica clínica, así como la estimación de las consecuencias para los servicios sanitarios, tanto a nivel organizativo como a nivel económico.

Si bien el abordaje de los tres primeros puntos se basa sobre todo en los estudios realizados, tanto publicados como no publicados (literatura gris), el análisis de los impactos requiere la adaptación al contexto local. Por ello, generalmente utilizará estimaciones y valoraciones para cada ámbito territorial o institucional en el que deba tomarse la decisión. Es fundamental tener claro que las conclusiones del proceso de valoración sobre la incorporación de las pruebas al Sistema Nacional de Salud sólo son aplicables a las indicaciones evaluadas. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía elaboró en el 2004 y en el 2006 sendos informes de evaluación relacionados con estos procedimientos, en los que se exponían con mayor detalle las recomendaciones para llevarlos a cabo (13, 14). La información que sigue ha sido extraída, parcialmente, de estos informes.

Evaluación de las pruebas de validez analítica

La validez analítica es la exactitud con que una prueba de laboratorio es capaz de identificar una determinada variante genética (15, 16). Debe evaluarse antes de su utilización en la clínica e incluye dos tipos de parámetros:

- **Fiabilidad de la prueba:** entendida como la capacidad de obtener resultados similares en el laboratorio cuando se repite la prueba por distintos observadores o centros (17, 18).
- **Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la prueba en relación con el genotipo:** para ello se comparará en el laboratorio la prueba genética con un estándar de referencia en muestras que incluyan individuos con y sin la variante ge-

nética que se está estudiando (16). Los criterios para definir estos genotipos deberían estar claramente definidos y se debería disponer de un estándar de referencia.

Evaluación de las pruebas de validez clínica

La validez clínica es la exactitud con que una prueba predice un resultado clínico determinado. Se expresa por medio de la sensibilidad, de la especificidad y de los valores predictivos para un determinado fenotipo. Su estudio requiere diseños epidemiológicos (cohortes y casos-controles), centrados en la capacidad de la prueba para diagnosticar o predecir riesgos en la población de estudio (16). Es fundamental definir la población de estudio, dado que los valores predictivos pueden cambiar según la prevalencia del problema de salud (17) y la distribución de las mutaciones genéticas.

Para valorar adecuadamente los estudios sobre la validez clínica de las pruebas genéticas, es necesario tener en cuenta:

- **Validez externa:** definición de la población de estudio (criterios de inclusión/exclusión).
- **Validez interna:** diseño utilizado y posibles sesgos debidos al diseño y al análisis (prospectivo o retrospectivo); definición del caso, selección del grupo de comparación, enmascaramiento al medir los resultados, verificación de los resultados negativos y análisis que comprenda posibles factores modificadores de efecto.
- **Relevancia clínica:** tipo de resultados medidos. En ocasiones, una misma variante genética se asocia a diversos resultados y ofrece valores predictivos diferentes para cada uno de ellos.

Evaluación de las pruebas de utilidad clínica

La utilidad clínica es la probabilidad de que la realización de una prueba tenga un efecto en términos de salud, contabilizando los efectos tanto de los resultados positivos como de los negativos. La utilidad clínica incluye la valoración del balance entre beneficios (efectividad) y riesgos (seguridad). Para que se consiga un beneficio en salud, es necesario disponer de una prueba con validez analítica y clínica; de una intervención terapéutica efectiva en los individuos que presentan resultado positivo para la prueba; y/o de un efecto positivo de la información en los casos positivos y/o negativos (15, 16, 19). La prueba genética debe aportar ventajas relevantes desde el punto de vista clínico frente a las alternativas preexistentes.

Dado que los test farmacogenéticos tienen una finalidad predictiva, es preciso que exista una estrategia de seguimiento efectiva para evaluar la respuesta terapéuti-

ca en términos de supervivencia, calidad de vida u otros resultados de salud, frente a los resultados obtenidos sin que se haya empleado el test farmacogenético.

Un aspecto clave es definir cuál es el nivel de evidencia que debería exigirse para aceptar el paso desde la investigación al uso en la práctica clínica de las pruebas farmacogenéticas. Una opción es diseñar modelos de decisión que no sean tan rígidos como para impedir la innovación, ni tan flexibles que permitan repetir lo que ya ha ocurrido con otras muchas tecnologías emergentes, que se han utilizado sobre la base de expectativas y razonamientos clínicos sin que existiese una evaluación adecuada del balance entre los beneficios y los riesgos (15). A fin de valorar la evidencia sobre la utilidad clínica de una prueba genética, el tipo de estudio ideal es el ensayo clínico que evalúa la estrategia completa de intervención (pruebas farmacogenéticas y tratamiento individualizado), con un periodo de seguimiento lo suficientemente largo como para valorar los resultados finales más relevantes para los pacientes y para los sistemas sanitarios.

Los parámetros que definen la calidad de un ensayo clínico son:

- **Validez externa:** definición de la población en la que se ha probado la estrategia (criterios de inclusión y de exclusión). Es importante tener en cuenta que a veces una misma variante genética se asocia a diversos problemas de salud, por lo que existe utilidad clínica para unos y no para otros.
- **Definición clara de las alternativas que se comparan.**
- **Validez interna:** posibilidad de que existan sesgos debidos al diseño y al análisis (ocultación de la asignación, enmascaramiento al medir los resultados, verificación de los resultados negativos, tratamiento de las pérdidas en el análisis, etc.).
- **Relevancia de los resultados:** medición de todos los resultados importantes desde el punto de vista clínico y tamaño de la diferencia de los resultados entre los dos brazos del ensayo.

Con frecuencia, las decisiones se toman a partir de evidencias parciales, procedentes de estudios aislados —la mayor parte de las veces financiados por la industria farmacéutica— sobre la validez de las pruebas y de la efectividad del tratamiento. En estos casos, la decisión de introducir o no en la práctica una prueba farmacogenética debe exigir niveles de evidencia y de consistencia máximos. Por esta razón, los estudios deberán tener una validez interna alta, ofrecer resultados relevantes (buenos valores predictivos, alta magnitud de los efectos beneficiosos del tratamiento, seguridad del tratamiento) y permitir conocer en qué circunstancias son generalizables los resultados al contexto donde se va a utilizar la prueba.

Además, en determinados casos podría ser conveniente que algunas pruebas pasaran por un periodo de introducción condicional, ligado a sistemas de información y vigilancia postintroducción. Este tipo de estrategia haría posible la monitorización de la práctica clínica mediante estudios observacionales (cohortes y casos-contróles), que permitirían obtener información sobre un seguimiento largo y resultados de mayor relevancia clínica. Algunos autores han sugerido que este tipo de opciones posibilitarían realizar un análisis que aunara información de diversos estudios mediante una revisión sistemática y, si procede, metaanálisis (15, 16).

En la actualidad, se han publicado un número creciente de ejemplos que ponen de manifiesto diferencias en la respuesta farmacológica como resultado del conocimiento de los polimorfismos genéticos, pero la mayoría de los estudios que dan lugar a esta información carecen de criterios explícitos para guiar la traslación de esta información al ajuste farmacológico con objeto de hacer frente a situaciones clínicas concretas. Sigue siendo necesario, por tanto, disponer de recomendaciones clínicas específicas y claras para facilitar a los médicos la toma de decisiones sobre la individualización de las dosis de los medicamentos de acuerdo con los resultados de las pruebas farmacogenéticas. Sin embargo, la importante y cada vez mayor disponibilidad de conocimiento farmacogenético contrasta con la falta de reconocimiento y de utilización de esta información en el ejercicio clínico diario (20).

Existe una clara necesidad de disponer de herramientas específicamente desarrolladas para evaluar la calidad de la investigación sobre las pruebas farmacogenéticas. Herramientas tales como STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*) (21) y QUADAS (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Assessment*) (22) ofrecen criterios metodológicamente apropiados para guiar las decisiones en cuanto a la utilización de pruebas diagnósticas en la gestión clínica de pacientes y en la interpretación de metaanálisis.

No obstante, ninguna de estas dos herramientas responde a las necesidades de evaluación de la investigación sobre pruebas farmacogenéticas (23). Sus principales debilidades para ser útiles en el contexto de la investigación farmacogenética tienen que ver con la sobrevaloración de su capacidad predictiva (calidad) y con las características analíticas y preanalíticas de las pruebas (24). Si bien los aspectos analíticos están parcialmente cubiertos por STARD o QUADAS, las especificidades de los métodos de investigación farmacogenética hacen conveniente estandarizarlos de forma más estricta (23).

Otras iniciativas específicamente diseñadas para contribuir a mejorar la validez de la investigación sobre pruebas genéticas, tales como MIAME (*Minimum Information About a Microarray Experiment*) (25) o MIAPE (*Minimum Information About a Proteomics Experiment*) (26), también

presentan algunas limitaciones. Estas dos herramientas se centran específicamente en las características analíticas de las pruebas, esto es, se trata de un estadio muy preliminar en la validación clínica de las nuevas pruebas genéticas (23).

Sin embargo, para llevar a cabo revisiones sistemáticas y metaanálisis —dos de los procedimientos metodológicos más comunes en la ETS—, hay que tener la precaución de evaluar separadamente los estudios correspondientes a las diferentes fases de la investigación, debido a que al dar respuesta a preguntas de investigación diferentes pueden estar sujetos a diferentes requisitos de calidad.

Para tratar de dar respuesta a estas exigencias y ofrecer una alternativa a la evaluación de la calidad de la investigación sobre pruebas genéticas, un grupo de investigadores de CIBERESP han desarrollado recientemente QUADOMICS. Se trata de una escala que procede de la adaptación de QUADAS a las exigencias y requerimientos metodológicos de las nuevas pruebas diagnósticas de carácter genético. Con ello se ha logrado una adaptación más apropiada a las diferentes fases de la investigación en el desarrollo y validación de este tipo de pruebas diagnósticas genéticas (23).

Evaluación de las consecuencias sociales y de las implicaciones éticas

La evaluación de las pruebas genéticas no debe limitarse a los resultados de laboratorio y clínicos, dadas sus potenciales implicaciones sociales y éticas. Por esta razón, a pesar de las dificultades de medición de dichos aspectos, es necesario incluir su valoración en las fases de investigación aplicada (15).

Una de las mayores preocupaciones de la sociedad respecto del uso de pruebas genéticas es la utilización de la información con fines de discriminación, ya sea en relación con el empleo, ya sea en relación con el aseguramiento médico (15, 27, 28). No obstante, este tipo de problemas potenciales derivados del acceso a la información genética de otros, son, además de controvertidos, difíciles de estudiar y de predecir.

Valoración del impacto económico y organizativo

Para tomar decisiones sobre la incorporación de nuevas pruebas genéticas a la práctica clínica, es necesario estimar los costes relacionados con la adquisición, los posibles cambios requeridos por la organización y el mantenimiento de todos los servicios asociados. Estos costes incluirían tanto los de las propias pruebas genéticas como los de los circuitos de atención y tratamiento de las personas que presentan un resultado positivo. La variedad y la complejidad de estos componentes económicos hacen que la estimación del impacto de introducir las pruebas genéticas en términos económicos no sea fácil de establecer.

A pesar de la relevancia de estimar los costes relacionados con la incorporación de una nueva tecnología, el parámetro fundamental de cara a informar la toma de decisiones sobre la incorporación de las nuevas tecnologías sanitarias es la relación coste-efectividad de la estrategia de diagnóstico con la nueva prueba genética en relación con otras alternativas. La incorporación de la evaluación económica (coste-efectividad) podría efectuarse, bien desde la perspectiva social, bien desde la perspectiva de los servicios sanitarios. El análisis conjunto de los efectos sobre la salud (preferiblemente a largo plazo) y los costes aporta información imprescindible para favorecer la incorporación de estas tecnologías, al permitir comparar las ganancias en salud ofrecidas por las tecnologías sanitarias para un determinado nivel de gasto.

Otro aspecto clave tras decidir incorporar una nueva prueba genética a partir de la evaluación y comprobación de su validez y utilidad clínica es garantizar que las condiciones de su realización en la práctica sean adecuadas. Para ello habrá que incorporar controles de calidad en los laboratorios acreditados para efectuar análisis genéticos, establecer circuitos de tratamiento y seguimiento de los pacientes y de los familiares, e instaurar mecanismos que garanticen la accesibilidad de la población.

NECESIDADES DE MEJORA EN LA INVESTIGACIÓN FARMACOGENÉTICA

Al revisar la literatura sobre investigación en Farmacogenética se observan algunos déficits que, de resolverse, podrían contribuir a facilitar las tareas de la ETS y, muy probablemente, a mejorar las posibilidades de transferencia de los resultados de esta investigación a la práctica clínica.

En este apartado se abordan cuatro aspectos clave que están limitando las actividades de la evaluación de tecnologías y de la investigación evaluativa en Farmacogenética: las dificultades de localizar y de acceder a los estudios genéticos incluidos en bases de datos electrónicas, el problema del tamaño de la muestra utilizada en estos estudios, las características de los diseños más comúnmente utilizados por la investigación farmacogenética y la incorporación de la perspectiva de los pacientes.

Problemas en la búsqueda de literatura científica sobre Genética en bases de datos electrónicas

La investigación, en general, y la ETS, en particular, descansan sobre las aportaciones previas al conocimiento científico almacenadas en las bases de datos bibliográficas. Sin embargo, la identificación de estudios genéticos en las bases de datos electrónicas afronta dificultades superiores a las correspondientes a otros campos del conocimiento, debido, fundamentalmente, a dos factores. En primer lugar, al descubrimiento de considerables cantidades de genes; y, en segundo lugar, a la com-

plejidad y a la variabilidad de la nomenclatura utilizada para identificar a los genes en la literatura biomédica.

Esta heterogeneidad se explica por la falta de una ontología específica que haga posible la estandarización de la nomenclatura de los genes. La ausencia de una nomenclatura estandarizada propicia la aparición de notables problemas en las actividades de búsqueda y de acceso a la información genética relevante. Uno de estos problemas es la sinonimia, que se refiere a que el mismo nombre de un gen puede tener varios sinónimos. Otro problema relacionado es la generación de ambigüedades, entendiéndose por ambigüedades que con el mismo nombre de un gen se podría hacer referencia a diferentes genes o incluso ser la abreviatura de términos no genéticos completamente diferentes (por ejemplo, PSA se refiere a *prostate specific antigen*, pero también a *puromycin-sensitive aminopeptidase*, *phosphoserine aminotransferase* o incluso *Poultry Science Association*, términos que no tienen nada que ver entre sí) (29).

La solución a este problema contribuiría a mejorar la estructura de los dominios de la investigación genética a través de las relaciones gen-documento y a descubrir el conocimiento oculto en el seno de las bases documentales de la literatura biomédica. Expertos documentalistas han propuesto aplicar técnicas basadas en patrones de apareamiento adaptadas a partir del proceso natural del lenguaje para facilitar la búsqueda y el filtrado de posibles variantes genéticas (29).

Tamaño de la muestra en la investigación farmacogenética

Debido probablemente a que el diagnóstico farmacogenético no es un requisito obligado para el desarrollo y la aplicación clínica de los fármacos, la mayor parte del conocimiento científico sobre Farmacogenética procede de la investigación producida por instituciones académicas. Este origen explica algunos déficits en la validez de la información disponible hasta la actualidad, tales como los pequeños tamaños de muestra utilizados y su reducido poder estadístico, especialmente importantes en los estudios sobre grupos de genotipos de frecuencias bajas. Dichas limitaciones en el diseño y/o ejecución de los estudios hacen que bastantes estudios que ofrecen resultados positivos sobre marcadores genéticos con capacidad predictora de la respuesta farmacológica no hayan podido replicarse en la clínica posteriormente (30). Este problema cobra aún mayor relevancia por la frecuente utilización de procedimientos estadísticos exploratorios y la elección de medidas de resultado múltiples, o bien de subgrupos o combinaciones de genotipo-genotipo, habitualmente no previstos en la etapa de diseño del estudio.

El tamaño de la muestra en los estudios farmacogenéticos debería ajustarse a los objetivos específicos de cada estudio (Tabla I). Generalmente, el tamaño de la muestra requerido por los estudios para validar las pruebas diagnósticas farmacogenéticas debe ser, al menos, el mismo que el que utilizan los ensayos clínicos diseñados para probar

Tabla I. Diseño de estudio farmacogenético en desarrollo clínico

Tipo de estudio farmacogenético	Aplicación en el desarrollo de medicamentos	Ventajas	Desventajas	Tamaño típico de la muestra (sujetos)	Validez*
Estudio farmacogenético controlado con voluntarios	Fase I	Frecuencias poblacionales de fenotipo y de genotipo	Tamaño de muestra grande en caso de genotipos raros	50-1.000 (voluntarios sanos)	Alta validez interna/moderada validez externa
Estudio en panel**	Fase I	Alta potencia	Acumulación de genotipos raros. Rara vez refleja resultados clínicos	12-50 (voluntarios sanos)	Alta validez interna/baja validez externa
Estudio de cohorte farmacogenético	Fase II-III	Evaluación del riesgo relativo para la falta de respuesta o los efectos adversos y el número de sujetos necesarios para ser genotipados	Costes altos. Requiere una elevada tasa de reclutamiento	300-3.000 (pacientes)	Alta validez interna y externa
Casos clínicos y series de casos relacionados con un polimorfismo	Vigilancia poscomercialización	Alta sensibilidad para detectar un posible problema importante para la seguridad del medicamento	No hay pruebas de relación causal	1-10 (pacientes)	Relación de causalidad habitualmente no válida
Estudio de casos-contróles	Vigilancia poscomercialización	Viabilidad razonable y potencia estadística	Sesgo de selección. Otros tipos de error sistemático	20-500 (pacientes)	Moderada validez interna y externa
Estudio de casos-contróles "anidado"	Fase II-III	Viabilidad razonable y potencia estadística, pero mayor validez que el estudio de casos-contróles simple	No es posible si no se han obtenido los datos, los materiales biológicos y el consentimiento	20-500 (pacientes)	Alta validez interna y externa
Ensayo diagnóstico controlado y aleatorio basado en la farmacogenética	Diagnósticos basados en la farmacogenética	Prueba del beneficio de los diagnósticos concomitantes basados en la farmacogenética	Estudio caro	200-2.000 (pacientes)	Validez interna y externa más alta

* Alta validez interna significa que los factores de confusión se han eliminado con éxito. Alta validez externa significa que los resultados de un estudio pueden extrapolarse a la población general. El juicio sobre la validez de estos diseños de estudio diferentes sólo puede ser estimado y dependerá del objetivo específico del estudio; este juicio se basa en el prerrequisito de que cada estudio se lleva a cabo bajo las condiciones óptimas establecidas para estos diseños de estudio (por ejemplo, un ensayo diagnóstico controlado y aleatorio basado en la farmacogenética que se realiza mal puede ser incluso menos válido que un estudio de casos-contróles realizado de forma excelente).

** Estudio en panel es un término que se usa específicamente para describir un estudio que compara subgrupos que fueron preseleccionados sobre la base de marcadores farmacogenéticos (fenotípico o genotípico).

Tabla extraída con permiso de Kirchheimer et al. (8).

la eficacia de los medicamentos, si no superior, debido a que no sólo se debe medir la respuesta, sino compararla, con frecuencia, entre diferentes grupos de genotipos.

La magnitud del tamaño de la muestra debería ajustarse para los estimadores de efectos asociados a cada fármaco y para los objetivos o preguntas de investigación

clínica perseguidos. Estas magnitudes deberían tenerse en cuenta a la hora de identificar las acciones con objeto de disponer de información de la máxima validez científica que pruebe el valor real de los test farmacogenéticos en los regímenes terapéuticos evaluados, tanto para los pacientes como para los servicios de salud (31).

Tipos de diseño de estudios farmacogenéticos

Para contribuir a un desarrollo más rápido y a una incorporación amplia de los resultados de la investigación farmacogenética a la práctica clínica, es necesario seleccionar el tipo de estudio más apropiado que haga posible, de forma eficiente, la consecución de los objetivos específicos perseguidos por los investigadores. Tanto los objetivos como la metodología requerida deben estar claramente definidos desde la primera fase de la investigación clínica.

Idealmente, antes de que un determinado polimorfismo farmacogenético pueda utilizarse en la selección y en el ajuste farmacológico en la clínica rutinaria, éste debería caracterizarse ampliamente. Esta caracterización incluye: la evaluación de su función *in vitro*; la evaluación funcional de sus efectos sobre la farmacocinética y la farmacodinámica en ensayos clínicos con voluntarios sanos; y la evaluación de los efectos de interés clínico relacionados con la eficacia y con los acontecimientos adversos potenciales del fármaco mediante la monitorización de las medidas de resultados (a medio-largo plazo) de interés para los profesionales y para los pacientes.

Pero incluso tras la validación y la comprobación de la contribución al resultado clínico de un determinado tratamiento mediante la incorporación de las pruebas farmacogenéticas, el valor potencial de estas tecnologías debería evaluarse económicamente para informar de manera adecuada la toma de decisiones y la distribución de los recursos sanitarios a partir de la disponibilidad de información clínica y económica. A fin de disponer de información básica, clínica o económica del valor de los resultados de salud tras la incorporación de la Farmacogenética, hay que hacer uso de diferentes tipos de estudios, cada uno de los cuales requiere un tipo de diseño específico, tal como se expone en la Tabla I.

Se acepta una jerarquía en la validez científica para las diferentes opciones de diseño de investigación posibles (32). La toma de decisiones sobre la incorporación de estas tecnologías a la cartera de servicios financiados con fondos públicos debería basarse en estudios que hayan utilizado los diseños que garantizan la mayor validez científica. Los profesionales sanitarios deberían aplicar el mismo criterio a la hora de indicar las pruebas o establecer un programa terapéutico.

Si bien la fase de desarrollo de nuevos medicamentos utiliza habitualmente el diseño de estudio más válido, correspondiente al ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego, son otros tipos de diseño de menor validez científica los que suelen emplazarse en las actividades de investigación farmacogenética. Normalmente, en los ensayos clínicos en fase I los voluntarios participantes no son genotipados.

Sin embargo, cuando el genotipado en las muestras compuestas de voluntarios se lleva a cabo durante o después del estudio, es posible que algunos aspectos farma-

cocinéticos de los medicamentos, tales como su eficacia y sus efectos adversos, dependientes de la variabilidad genética, puedan quedar documentados desde los primeros estadios de la investigación. Es posible, incluso, que puedan analizarse las frecuencias de determinados genotipos en la población de estudio. Estos estudios pueden reconocerse como estudios farmacogenéticos controlados con población voluntaria (véase Tabla I). En ellos, las necesidades de tamaño muestral dependen, predominantemente, de las frecuencias de los alelos de interés, que pueden ser relativamente grandes en aquellos casos en los que se investiguen variantes poco frecuentes (8).

Para que los estudios farmacogenéticos con voluntarios sean representativos del conjunto de la población, el reclutamiento de voluntarios requiere una cuidadosa ejecución, especialmente en los casos en los que se quieran tener en consideración los aspectos étnicos. En este último caso, podría ser necesario estudiar separadamente diferentes genotipos dentro de cada uno de los grupos étnicos existentes a fin de diferenciar la variabilidad genética interindividual de la variabilidad potencialmente relacionada con la etnicidad (8).

Otro tipo de diseño de estudio útil en Farmacogenética, que reduce la necesidad de tamaños muestrales muy amplios, es el estudio en panel. Los participantes se incluyen en el estudio tras llevar a cabo el genotipado. La selección de los participantes debe efectuarse con el objeto de obtener un tamaño de muestra similar para cada uno de los grupos de genotipo en estudio. La preselección de genotipos facilitará la ejecución de los estudios en los que se quieran incluir genotipos poco frecuentes, evitando, a la vez, el exceso de participantes portadores de genotipos frecuentes. Este tipo de diseño es relativamente económico y permite analizar de forma optimizada los efectos funcionales de genotipos predefinidos.

No obstante, en contraste con los estudios que utilizan voluntarios sanos no preseleccionados, este tipo de diseño podría dar lugar a una sobreestimación del efecto de un determinado polimorfismo genético sobre la población de estudio. Aunque los resultados obtenidos a partir de este tipo de estudios sobre los efectos de la variabilidad genética no pueden generalizarse al conjunto de la población general, sí que contribuyen al rápido descubrimiento de las posibles consecuencias de variaciones genéticas concretas en los humanos.

Los estudios de cohorte que incluyen a todos los pacientes que reciben un determinado tratamiento, combinado con el análisis subsiguiente de las posibles diferencias en los resultados más relevantes de salud relacionados con el genotipo, son, en la actualidad, los más efectivos y válidos en la investigación farmacogenética. Habitualmente, este abordaje requiere tamaños de muestra relativamente amplios, pero son más factibles, al poder añadirse como prolongación de los estudios farmacogenéticos iniciados como ensayos clínicos en

fases II o III. Cuando es posible obtener el consentimiento informado de todos los pacientes incluidos en los ensayos para el genotipado, se logra reducir notablemente la posibilidad de sesgo de selección (8, 33).

A partir de este tipo de estudios de cohorte, el riesgo relativo real de ausencia de eficacia o de acontecimientos adversos derivados de las variaciones genéticas, así como las consideraciones económicas del genotipado, pueden estimarse con una precisión y una validez razonables. Actualmente, este tipo de diseños se llevan a cabo mayoritariamente como estudios complementarios a los ensayos. Como consecuencia, en aquellas circunstancias en las que no se logra la participación de más del 80% de la población inicial de estudio (seleccionada para el ensayo inicial), existe un mayor riesgo de sesgo de selección.

A fin de llevar a cabo estudios farmacogenéticos sobre acontecimientos adversos poco frecuentes, el mejor tipo de diseño corresponde a los estudios de casos y controles, en los que los pacientes con un determinado resultado clínico (efecto adverso o ausencia de respuesta) se comparan con otro grupo de sujetos o controles que no presentan dicho resultado. En algunos casos, debido a la muy baja frecuencia de los eventos en estudio, este tipo de diseño es el único posible. Para este tipo de diseño también es posible estimar el *odds ratio* como indicador de la fuerza del efecto del genotipo. Si bien el diseño de casos y controles puede ser el más apropiado para la investigación farmacogenética sobre aspectos poco frecuentes relacionados con la seguridad (acontecimientos adversos raros), es importante tener presente que está sujeto a la posibilidad de diferentes tipos de sesgos (33). A pesar de estas limitaciones, cuando se consigue llevar a cabo correctamente el estudio de casos y controles, constituye uno de los mejores tipos de diseño, debido a que tanto los estudios de cohorte prospectivos como los ensayos clínicos requerirían incluir más de 100.000 sujetos para estudiar eventos adversos con frecuencias próximas a 1/5.000 o inferiores.

Los estudios de casos y controles “anidados” (véase Tabla I) se caracterizan por que sólo los sujetos de la cohorte que presentan un determinado factor o característica (o padecen un determinado problema, tal como un evento adverso relacionado con los medicamentos) se someten a estudio. Estos sujetos incluidos en el estudio se comparan con los sujetos del grupo control, que se seleccionan aleatoriamente a partir de la misma cohorte. De esta manera, los estudios de casos y controles “anidados” alcanzan una alta reproducibilidad, similar a la correspondiente a los estudios de cohorte, pero con la ventaja del menor tamaño de muestra que caracteriza a los estudios de casos y controles. Este tipo de estudios constituyen una opción atractiva para la investigación farmacogenética, especialmente cuando se dispone previamente de cohortes procedentes de ensayos clínicos sobre medicamentos (8, 33).

Si bien hemos encontrado muy pocos ensayos clínicos al revisar la literatura científica sobre investigación farmacogenética, otras áreas de investigación sobre procedimientos diagnósticos han mostrado que tales estudios son factibles y pueden ofrecer resultados que contribuyan a cambiar la práctica médica. El desarrollo de nuevos fármacos en combinación con procedimientos de diagnóstico farmacogenético, tales como los que de forma exitosa tuvieron lugar en el caso del trastuzumab, podría ser una opción que reproducir y parece ser el camino por el que están optando, cada vez más frecuentemente, las compañías farmacéuticas (8).

De manera ideal, el mejor diseño de investigación para el caso que nos ocupa corresponde al ensayo clínico aleatorizado y controlado de tres brazos: el primer brazo estaría expuesto al tratamiento convencional o placebo; un segundo brazo estaría expuesto al nuevo fármaco sin prueba farmacogenética diagnóstica; y, por último, el tercer brazo incluiría el nuevo fármaco con la prueba farmacogenética.

Por otro lado, cuando no es posible disponer de todos los datos necesarios procedentes de ensayos clínicos para acometer la evaluación económica de los procedimientos en Medicina, es posible utilizar modelos de decisiones para estimar la relación coste-efectividad de los procedimientos sanitarios (34, 35). Este tipo de procedimientos pueden ayudar a satisfacer varios tipos de necesidades a partir de la síntesis de información procedente de diferentes fuentes o de la extrapolación desde fuentes de datos primarias.

Incorporación de la perspectiva de los pacientes

La evaluación de los resultados de salud autopercebidos por los pacientes mediante el empleo de cuestionarios genéricos y/o específicos de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) no se ha difundido en el caso de los tratamientos oncológicos en general. Es probable que la limitada sensibilidad de los instrumentos desarrollados para captar los cambios asociados a las terapias, por un lado, y la frecuencia e intensidad de los efectos adversos, así como la toxicidad que conllevan los fármacos citostáticos, por otro lado, reduzcan el valor informativo de este tipo de instrumentos y medidas cuando se evalúa la efectividad autopercebida de los tratamientos frente al cáncer.

Sin embargo, en las fases avanzadas de la investigación farmacogenética (estudios en fase III-IV), este tipo de instrumentos que incorporan la perspectiva del paciente podrían ser de utilidad para medir el valor de la posible reducción de toxicidad y/o eventos adversos que pueden aportar las pruebas farmacogenéticas para ajustar y personalizar, según las características de los pacientes, los programas terapéuticos en Oncología.

Los cuestionarios genéricos de CVRS, tales como el Euroqol-5D (36) o el *Health Utility Index* (37), cumplimentados por los pacientes, son precisos para obtener la información sobre utilidades que, conjuntamente con la información económica, permitirá llevar a cabo la estimación y la comparación de la relación coste-utilidad de estas nuevas tecnologías sanitarias frente a los procedimientos alternativos (procedimiento estándar), mediante la obtención del indicador de años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados.

Otra dimensión de la participación de los pacientes tiene que ver con la interacción con los investigadores para informarles sobre los resultados que son relevantes desde su propia perspectiva, al objeto de que se incorporen, como objetivos o variables, en los proyectos de investigación. Otra actividad de interés consiste en la participación de los pacientes en la fase de adaptación del informe final de la investigación para garantizar su comprensión y posible utilización a fin de favorecer la toma de decisiones compartida entre médicos y pacientes (38-40).

MEDIDAS DE RESULTADO EN LA INVESTIGACIÓN FARMACOGENÉTICA

En apartados anteriores se han explicitado las medidas de resultado necesarias y su secuencia a partir de la investigación básica, clínico-epidemiológica y evaluativa para disponer del conocimiento científico que favorezca la financiación pública de las pruebas farmacogenéticas y su incorporación a la práctica clínica.

Cabe insistir en que para que los procedimientos de genotipado sean clínicamente aceptados deberán tener un valor predictivo alto. Sin embargo, más allá de las asociaciones que se han demostrado entre determinados fenotipos y genotipos, ningún estudio ha logrado probar que los resultados de los pacientes puedan predecirse o modificarse a partir del conocimiento ofrecido por las pruebas farmacogenéticas en ausencia de otras variables de confusión. Los estudios disponibles ponen de manifiesto la complejidad que entraña predecir la respuesta de los fármacos, así como los posibles riesgos que se asumen al centrarse en un número reducido de las abundantes variables que pueden tener un papel en la modulación de la respuesta de los pacientes a los medicamentos.

Medidas de resultado sobre la efectividad

Las medidas de resultado sobre la eficacia más comunes que han podido identificarse a partir de la revisión de la literatura especializada sobre investigación clínica y evaluativa en Farmacogenética pueden clasificarse como medidas de resultado que informan sobre la respuesta precoz al tratamiento y como medidas de resultado más a medio y largo plazo.

Las medidas de la respuesta terapéutica precoz tienen un valor predictivo o pronóstico y son, consecuentemente, de gran interés clínico. No obstante, su valor es limitado para la ETS, más interesada por la obtención de resultados de salud relevantes medidos en el plazo más largo posible. Entre las medidas de resultado utilizadas para conocer la respuesta precoz tras el inicio del tratamiento quimioterápico en el caso particular de las leucemias linfobásticas agudas (LLA) (41), se encuentra la determinación del cambio en la tasa de síntesis *de novo* de purinas a partir del inicio de la quimioterapia; posteriormente, en diferentes momentos durante los 2-3 primeros días de tratamiento. La inhibición completa de la síntesis *de novo* de purinas se asocia a una reducción marcada de los leucocitos circulantes, en comparación con la inhibición parcial o la ausencia de inhibición (42).

En el caso particular de las leucemias, una de las patologías hematológicas más relevantes, es posible emplear la evaluación citomorfológica en sangre periférica o en muestras de médula ósea (43-45), como otra alternativa para evaluar la respuesta terapéutica precoz durante las dos primeras semanas tras el inicio del tratamiento.

En comparación con la evaluación citomorfológica, el análisis de la enfermedad residual mínima por medio de la detección de la inmunoglobulina leucémica clon-específica, bien en los receptores genéticos de las células T, bien por citometría de flujo, parece constituir un abordaje más sensible para evaluar la respuesta terapéutica precoz. Estudios recientes muestran que la medida de la enfermedad residual mínima en los momentos de la inducción-consolidación terapéutica predice, de forma muy sensible y específica, la recidiva de la enfermedad (46-48). La evaluación de la enfermedad residual mínima para analizar la dinámica de las células leucémicas puede determinarse en momentos variables a lo largo de los primeros meses del inicio del tratamiento (48).

A más largo plazo se obtienen las medidas de resultado más relevantes para comparar la efectividad, la seguridad, la relación coste-efectividad y el impacto sobre los servicios sanitarios que las pruebas farmacogenéticas incorporan frente al modelo terapéutico tradicional (sin pruebas farmacogenéticas). Entre estas medidas se encuentran la tasa de remisión completa determinada en diferentes momentos a lo largo del seguimiento; las tasas de supervivencia libre de enfermedad a corto, medio y largo plazo; las tasas de recaídas globales o para órganos específicos (tal como ocurre en la LLA); y las tasas de supervivencia general a medio y largo plazo.

El parámetro utilizado hasta fechas recientes para interpretar el comportamiento de la supervivencia ha sido la mediana de la supervivencia libre de enfermedad, o bien la mediana de la supervivencia global. Sin embargo, el valor informativo de este parámetro se limita al momento en el que se evalúa la curva y, además, está intensamente influenciado por los acontecimientos previos.

Estas limitaciones han favorecido la cada vez mayor utilización del *hazard ratio*, que aporta una valoración más global y precisa de los indicadores de supervivencia. Cabe señalar la necesidad de ajustar la estimación de estas medidas de resultado teniendo en consideración la interacción o los posibles factores de confusión provocados por otras variables relevantes, tales como la edad, la raza, la edad en el momento del diagnóstico, el recuento de células blancas en el momento del diagnóstico, etc. (49-52).

Con frecuencia, la investigación farmacogenética que consigue publicarse en revistas científicas incorpora algunas limitaciones metodológicas que restringen la validez de los hallazgos sobre las medidas de efectividad o seguridad obtenidas (52). Así, por ejemplo, a pesar de que algunos autores han explorado el papel que desempeñan los polimorfismos de línea germinal frente a los resultados terapéuticos de las LLA (49, 53-58), han examinado únicamente unos pocos polimorfismos conjuntamente sin tener en cuenta el efecto de otros posibles factores de riesgo ni distinguir el riesgo de recaída frente a otros tipos de resultados adversos. Otra limitación frecuente tiene que ver con el control insuficiente de los posibles sesgos de selección, así como con la ausencia de evaluación de las posibles interacciones gen-gen sobre las relaciones entre los polimorfismos de línea germinal y los resultados.

En relación con los tumores sólidos, recientemente gefitinib, que es el factor epidérmico de crecimiento (EGFR) inhibidor de la tirosín-cinasa, ha sido aprobado por las autoridades sanitarias de Japón y EE. UU. para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas (59). El argumento original que ha favorecido su utilización ha sido la constatación de que el EGFR se expresa más intensamente en el tejido tumoral del pulmón que en los tejidos adyacentes normales (60). No obstante, la presencia de EGFR determinada mediante inmunohistoquímica no es un predictor efectivo de la respuesta terapéutica a gefitinib (61), y en ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparaba gefitinib frente a otras terapias citotóxicas no se han observado diferencias en la supervivencia de los pacientes afectos de cáncer de pulmón de células no pequeñas (62, 63).

A pesar de ello, algunos autores consideran que gefitinib puede ser efectivo en el tratamiento del cáncer de pulmón en el que se detecten mutaciones somáticas del EGFR. Para probar esta hipótesis, deberían efectuarse ensayos clínicos que inhibiesen el EGFR en pacientes con mutaciones del EGFR. La identificación de mutaciones del EGFR en otras neoplasias, tales como los glioblastomas, en los que se han observado previamente alteraciones en este factor (64), podría ser de utilidad para identificar a otros pacientes susceptibles de un beneficio potencial de los inhibidores del EGFR (59).

Pese a los avances realizados en la investigación farmacogenética, se necesita profundizar en el análisis de otros posibles polimorfismos genéticos que puedan coexistir con los previamente identificados y que puedan afectar a la acción de los fármacos antineoplásicos. La información farmacogenética deberá integrarse junto con el resto de las variables que inciden en la farmacocinética y en la farmacodinamia de los medicamentos en grupos de pacientes diferentes, para ser después evaluada, idealmente en ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes afectos de enfermedad neoplásica en sus diferentes variantes.

Estos ensayos deberían evaluar el impacto sobre la toma de decisiones clínicas tras la incorporación de estas nuevas tecnologías. Sin esta información, no será posible predecir la respuesta terapéutica con seguridad ni ofrecer a los médicos la información y las recomendaciones precisas que necesitan para ajustar las dosis e individualizar los tratamientos según los pacientes. Hasta ahora, son muy pocas las líneas de investigación que han logrado completar este camino y ofrecer a los médicos recomendaciones concretas y científicamente sólidas para ajustar o individualizar las terapias oncológicas y mejorar los resultados de la supervivencia a largo plazo de los pacientes con cáncer.

Medidas sobre los efectos adversos

La investigación farmacogenética ha ofrecido información relevante para identificar algunos factores de riesgo genómicos que predisponen a determinados individuos a padecer eventos adversos severos inducidos por la exposición a fármacos antineoplásicos. En el caso de las LLA, algunos de estos eventos adversos graves son la toxicidad hematopoyética (65, 66), el desarrollo de leucemia mieloide aguda secundaria (67-69), tumores cerebrales (70, 71), infecciones graves, hemorragias y osteonecrosis de la cabeza femoral (72). Prácticamente todos estos hallazgos necesitan ser validados antes de que las pruebas farmacogenéticas reciban financiación por parte de las autoridades sanitarias y pasen a formar parte de las guías de práctica clínica que orienten la práctica médica habitual (51, 73).

Es importante tener en consideración que las propias técnicas de genotipado incorporan riesgos específicos, entre los que se encuentran los derivados de la incorrecta identificación de los genotipos que puede propiciar la notificación de casos falsos positivos o falsos negativos, o bien la interpretación inapropiada de los resultados. A su vez, los fallos instrumentales o procedimentales (fallos en el manejo de datos o en los programas informáticos) podrían dar lugar a la obtención de datos imprecisos o a la pérdida de resultados. Hasta que se disponga de estudios que evalúen tanto los beneficios como los riesgos potenciales de estas tecnologías para guiar la selección y el ajuste de dosificación de los fármacos antineoplásicos, no se

podrán conocer ni la frecuencia ni la magnitud de las consecuencias sobre la salud de las personas o de los servicios sanitarios de los acontecimientos adversos relacionados con las decisiones terapéuticas basadas en las pruebas farmacogenéticas.

La mayoría de los estudios farmacogenéticos que han investigado la incidencia de eventos adversos no han logrado reclutar a un número suficiente de sujetos a fin de disponer del poder estadístico requerido para evitar errores de tipo I. En consecuencia, la información disponible sobre la toxicidad asociada a los fármacos citostáticos guiados por los test farmacogenéticos sigue siendo incierta. Además de las incertidumbres derivadas del estado actual del conocimiento de la investigación farmacogenética, hay que tener en consideración posibles problemas incorporados por los diseños de los estudios, las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los pacientes, las posibles repercusiones relacionadas con la etnicidad, los esquemas terapéuticos que pueden combinar diferentes fármacos y dosis, etc. Han sido muy pocos los estudios que han tenido en cuenta, como una medida de resultado secundaria, la evaluación de los pacientes expuestos a interacciones farmacológicas, independientemente de los factores farmacogenéticos específicos (74).

Sin embargo, se han ido produciendo algunos cambios favorables a partir de la información más consistente disponible en la actualidad. Recientemente, un estudio prospectivo diseñado para analizar los efectos de irinotecán ha comunicado un riesgo alto de neutropenia en pacientes caucásicos tratados aisladamente con el mismo. Este fenómeno adverso tuvo lugar en el 50% y en el 12,5% de los homocigotos y de los heterocigotos para el UGT1A1*28, respectivamente, y en el 0% de los homocigotos para el UGT1A1*1 (75). Los resultados han servido para que la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE. UU. decidiera modificar los contenidos del prospecto de irinotecán, en el que advierte que las personas homocigóticas para el alelo UGT1A1*28 presentan un riesgo superior de neutropenia cuando se inicia el tratamiento con este medicamento. Por el momento, ni las autoridades de la Unión Europea ni las de Japón han decidido incorporar esta advertencia (76).

Relación coste-efectividad

Muy pocos estudios han incorporado la evaluación económica (coste-efectividad) en la evaluación del valor de las nuevas tecnologías de diagnóstico farmacogenético. La ausencia de datos procedentes de evaluaciones económicas se está percibiendo como una de las barreras que obstaculizan la difusión y la utilización de las pruebas farmacogenéticas para mejorar la seguridad de los medicamentos, especialmente entre las autoridades sanitarias y los gestores.

Un estudio reciente liderado por el Instituto Tecnológico de Estudios para la Prospectiva ha incluido una revisión exploratoria sobre la relación coste-efectividad de las estrategias terapéuticas que incorporan las pruebas farmacogenéticas en comparación con la práctica médica tradicional en la Unión Europea. Para ello se analizó la relación coste-efectividad de la utilización del genotipado de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) antes de indicar el tratamiento con tiopurina en niños con LLA. La evaluación económica se efectuó mediante modelos basados en simulación matemática; los parámetros incorporados en el modelo se obtuvieron a partir de la revisión de la literatura científica y de consultas a expertos de cuatro países europeos (Alemania, Irlanda, Países Bajos y Reino Unido).

Este ejercicio exploratorio e incompleto de modelización informaba de que la evaluación previa mediante el test de la TPMT ofrecía una ratio coste-efectividad favorable en los pacientes con LLA. Los parámetros incorporados en el modelo fueron: los costes requeridos para el genotipado de la TPMT, la frecuencia de valores esperados de déficit de TPMT, las tasas de mielosupresión asociada a tiopurina en los individuos con déficit de TPMT, y los costes asociados a la hospitalización debida a la mielosupresión en cada uno de los cuatro países participantes. Los costes medios obtenidos por año de vida ganado cuando se utilizó el genotipado para la TPMT en los pacientes afectos de LLA fue de 2.100 euros (4.800 euros tras aplicar una tasa de descuento del 3%) (77). En este modelo se estimó un coste medio de genotipado por paciente de 150 euros.

Cabe esperar una mejora de la ratio coste-efectividad para esta prueba farmacogenética a partir de la incorporación más amplia de este test de genotipado en la práctica clínica, debido tanto a una reducción de los costes de adquisición como al más que probable desarrollo de nuevos métodos de genotipado menos costosos. No obstante, mientras no se disponga de procedimientos simples y de alto rendimiento que faciliten las rutinas del genotipado a gran escala, los costes se mantendrán en niveles altos.

DIFUSIÓN Y UTILIZACIÓN DE LAS PRUEBAS FARMACOGENÉTICAS

A pesar de las limitaciones en la disponibilidad de conocimiento científico válido y consistente sobre la efectividad y la seguridad derivadas de la utilización de las pruebas farmacogenéticas, es posible que la validez analítica y clínica de las pruebas farmacogenéticas sea, en términos relativos, más fácil de alcanzar que la transferencia de este conocimiento a la práctica clínica cotidiana. Existen diferentes barreras a dicha transferencia de conocimiento desde el laboratorio y desde el ensayo

clínico a la práctica clínica diaria. Este fenómeno no afecta de forma aislada a las pruebas farmacogenéticas, sino que, por el contrario, es un fenómeno bastante habitual relacionado con la plétora de información científica que se produce en la actualidad y las dificultades que los profesionales tienen para incorporarla a su práctica clínica. Por consecuencia, las agencias de ETS nacionales e internacionales han desarrollado una nueva línea de actividad centrada en la evaluación del valor de diferentes tipos de procedimientos para mejorar la transferencia de conocimiento.

Woelderink *et al.* publicaron una revisión en el 2005 sobre la utilización de pruebas farmacogenéticas en Europa. Si bien la muestra de profesionales entrevistados era reducida, los resultados informan de que el 53% de los médicos que empleaban tiopurina en el tratamiento de la LLA no realizaban test farmacogenéticos previamente para individualizar el régimen terapéutico. Además, un 35% adicional utilizaban pruebas farmacogenéticas únicamente en algunos pacientes que recibían tiopurina (7). Este mismo estudio evidencia que el 25% de los encuestados valoraban poco la utilidad clínica de este tipo de pruebas, mientras que el 50% valoraban como muy alta la utilidad de las mismas. Los mismos autores identificaban algunas de las razones que explican el bajo nivel de implantación de las pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica. Para llevar a cabo este análisis utilizaron un cuestionario que preguntaba sobre dos test farmacogenéticos diferentes: el test del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y el test para determinar la actividad TPMT.

Se eligieron estas dos pruebas por ser los primeros ejemplos de desarrollo de pruebas farmacogenéticas y por estar presentes en los cuatro países incluidos en el estudio. Además, se refieren a dos dimensiones relevantes en Farmacogenética, como son: la identificación de pacientes con buena respuesta potencial para reducir el uso ineficaz (HER2) y la prevención de efectos adversos de los fármacos mediante la identificación de pacientes con baja capacidad metabolizadora (TPMT) (78-80).

El grado de utilización global para el test HER2 fue del 84% (utilización constante y comprometida), mientras que para el test TPMT alcanzó sólo el 12%, con resultados similares entre los países participantes. De las respuestas obtenidas en relación con HER2, el 8% de los participantes administraba trastuzumab sin prueba farmacogenética previa y otro 8% usaba la prueba, pero no la aplicaba a todos los pacientes a los que indicaba este tratamiento. Entre los médicos que empleaban tiopurina, el 53% indicaba el tratamiento sin aplicar previamente el test farmacogenético y el 35% adicional utilizaba el test, pero no en todos los pacientes a los que les indicaba el tratamiento.

BARRERAS A LA INCORPORACIÓN Y DIFUSIÓN DE LAS PRUEBAS FARMACOGENÉTICAS

La incorporación, difusión y utilización apropiada de las pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica cotidiana está resultando más lenta de lo inicialmente esperado por todos los sectores interesados. Los diferentes tipos de barreras —estructurales, financieras, de utilidad clínica, relacionadas con la formación y con el entrenamiento profesional, o bien sociales, legales o reguladoras— parecen interactuar y contribuir a ello (7, 81).

Barreras estructurales

Un aspecto que puede contribuir a limitar la difusión de las pruebas farmacogenéticas es la disponibilidad de laboratorios con la infraestructura y con el personal entrenado necesarios. Además, la comunicación adecuada entre los médicos clínicos y los profesionales del laboratorio que llevan a cabo las pruebas farmacogenéticas también puede actuar como factor facilitador o como barrera a la implantación y a la difusión. La existencia de procedimientos de envío y de almacenamiento de muestras adecuados también puede ser un elemento modulador de la difusión de estos test (82). Finalmente, la ausencia de protocolos que promuevan la homogeneidad en el procesado de muestras genéticas se ha identificado como un problema real de cara a la implantación de este tipo de tecnologías (83).

Barreras financieras

Están directamente relacionadas con la aprobación previa por parte de las autoridades reguladoras. El carácter experimental de la mayor parte de las pruebas farmacogenéticas o, en menos casos, el que estén sujetas a investigaciones evaluativas limita la decisión de financiación de las autoridades sanitarias. Desde una perspectiva clínica y de gestión, es importante tener en consideración que las tecnologías sanitarias susceptibles de ser financiadas con fondos públicos deberían demostrar con claridad el valor añadido sobre la práctica clínica habitual. Esto es, deben haber superado las fases de investigación experimental, clínica y evaluativa, y ofrecer resultados sobre la efectividad y la seguridad a largo plazo, sobre su coste-efectividad frente a otras alternativas disponibles y sobre el impacto previsible en los sistemas sanitarios (81, 84).

Además, los costes constituyen en sí mismos una barrera común a la difusión de las nuevas tecnologías. Los costes de estas pruebas se perciben como altos, lo que favorece que los médicos los identifiquen como un problema para su difusión. Sin embargo, es un aspecto sobre el que se podría reflexionar, dado que se dispone de unas pocas evaluaciones económicas que informan de la favorable ratio coste-efectividad tanto del test HER2 como del test TPMT

(85, 86). Independientemente de la calidad científica de las evaluaciones económicas, ello pone de manifiesto posibles problemas en el acceso a esta literatura, a su comprensión o a su utilización por parte de los médicos y de las autoridades sanitarias.

Pruebas de utilidad clínica

La utilidad clínica es, probablemente, uno de los condicionantes más notables que modulan la toma de decisiones sobre la incorporación, difusión y uso de las innovaciones. Un volumen importante de médicos justifican no utilizar los test genéticos debido a que la investigación en curso no ha terminado de aclarar el valor real de las pruebas genéticas frente a las fenotípicas a más largo plazo (7). La mayoría de los médicos encuestados conceden una utilidad clínica alta o bastante alta tanto al test HER2 como al test TPMT, si bien únicamente en el caso del HER2 se admite que los beneficios superan claramente a los costes. Ello puede explicar el mayor grado de implantación del HER2 y pone de manifiesto la necesidad de mejorar la disseminación de la información sobre la relación de costes y resultados (coste-efectividad) del test TPMT entre médicos y gestores.

Hasta el momento, entre los investigadores ha ejercido una mayor atracción la búsqueda de conocimientos sobre la identificación de los determinantes genéticos que explican la variabilidad interindividual de la respuesta terapéutica y la validación analítica de nuevos alelos que el análisis de posibles asociaciones entre genotipo y fenotipo clínico o la búsqueda de correlaciones entre el fenotipo clínico y las alteraciones en la dosificación de los fármacos o recomendaciones farmacológicas alternativas. Para favorecer la adopción de las pruebas farmacogenéticas en la práctica, debería disponerse de estudios cuyos resultados relacionaran inequívocamente un determinado genotipo con los fenotipos clínicos habituales en la clínica al objeto de facilitar e individualizar las decisiones de prescripción a partir de la información farmacogenética. Una vez que esté disponible dicha información, sería conveniente favorecer el consenso profesional mediante la elaboración de estándares para su incorporación en las guías de práctica clínica.

Una notable dificultad para acometer estas tareas reside en que actualmente el conocimiento científico válido disponible para elaborar estándares y guías es reducido. A pesar de que desde los laboratorios se puede llevar a cabo hoy en día y con relativa facilidad la detección e identificación de numerosos polimorfismos genéticos, se dispone de información insuficiente (cuantitativa y cualitativamente) para guiar o establecer recomendaciones que ayuden a los médicos a gestionar a sus pacientes de forma óptima desde el punto de vista farmacológico y genético. Tal como se

ha indicado con anterioridad, a fin de satisfacer esta necesidad se requieren ensayos prospectivos, comparativos y, probablemente, multicéntricos que prueben la utilidad clínica y la relación coste-efectividad de estas nuevas tecnologías (8, 82).

Barreras en el conocimiento entre los profesionales

Para superar esta barrera se precisan actividades de información, de formación y de entrenamiento adecuado con objeto de dar a conocer la utilidad y el uso apropiado de estas nuevas tecnologías por parte de los profesionales (87). La constatación de dificultades en la interpretación de los resultados de estas pruebas por parte de los profesionales es un buen indicador de las necesidades de formación y de entrenamiento. A esta situación está contribuyendo de forma notable la ausencia de información sobre los cambios en la dosificación que deberían efectuarse en pacientes con genotipos concretos. Dicha falta de información constituye uno de los retos a los que la investigación farmacogenética debe seguir dando respuestas. Aproximadamente el 20% de los médicos encuestados consideran difícil la interpretación de la información que ofrece el test HER2. En relación con el test TPMT se observan menos dificultades respecto de la interpretación de sus resultados (82).

Barreras sociales

La aceptación por el público no suele ser uno de los factores más relevantes a la hora de incorporar la mayoría de las tecnologías sanitarias. En el caso particular del test HER2 existen intereses expresados por las asociaciones de pacientes para promover un mayor uso de la prueba, sin que esta información haya llegado a todos los pacientes. El consentimiento informado y el desarrollo de herramientas informativas adaptadas a los pacientes para favorecer la toma de decisiones compartidas con los médicos pueden desempeñar un papel relevante en el futuro inmediato. Otros aspectos sociales tienen que ver con la posibilidad de que los test de genotipado pongan de manifiesto diferencias fundamentales entre grupos étnicos, o bien faciliten la exclusión de determinados pacientes de algunos tratamientos o de las coberturas de seguros médicos (88).

Barreras legales y reguladoras

No existen mecanismos reguladores que exijan la consistencia de los resultados procedentes de la investigación sobre las pruebas diagnósticas. Hay que señalar que hasta finales del 2007 la FDA sólo había aprobado dos productos diferentes para que pudieran utilizarse como pruebas farmacogenéticas. Además, la legislación recientemente propuesta desde el Senado de EE. UU. su-

giere incorporar mecanismos reguladores adicionales para las pruebas de laboratorio. Estas tendencias describen un ambiente menos favorecedor de cara a lograr la incorporación de las pruebas farmacogenéticas a la práctica clínica (81).

Otro aspecto mencionado con cierta frecuencia en la literatura es la preocupación sobre posibles demandas legales a partir de la utilización de las pruebas genéticas (89). Las consecuencias para algunos de los pacientes que no reciben la prueba TPMT antes de instaurar el tratamiento con tiopurina pueden ser graves; ésta puede ser la razón por la que la mitad de los profesionales encuestados señalan, como preocupación, la posibilidad de denuncias médicas en relación con estas pruebas (7). Los aspectos relacionados con la suscripción de seguros se valoran como potencialmente inhibidores para la difusión de las mismas.

Se sugiere otra barrera que tiene que ver con que algunas compañías farmacéuticas interesadas en promover la venta de fármacos antineoplásicos tengan pocos incentivos para promover tecnologías dirigidas a identificar pacientes que podrían tener que reducir o evitar un determinado medicamento a fin de obtener un beneficio de salud o evitar algún efecto adverso. Esta situación está cambiando debido a que los programas de desarrollo de fármacos centrados en dianas específicas están empezando a ofrecer resultados prometedores en algunas de las medidas de resultados intermedias e incluso en la supervivencia (90). Mientras que es posible que la industria muestre un interés creciente en la mejora y en la validación de pruebas farmacogenéticas para favorecer el uso individualizado de los fármacos en desarrollo o de los medicamentos cuya patente pueda estar protegida, no existen incentivos en el caso de los medicamentos sin patentes.

Otra de las barreras a la difusión del conocimiento procedente de la investigación farmacogenética en la práctica clínica es la limitada disponibilidad de marcadores biológicos para los diferentes tipos de cáncer. A pesar de los éxitos alcanzados en el desarrollo de marcadores moleculares para algunas neoplasias, tales como la leucemia mieloide crónica, los tumores gastrointestinales estromales, el cáncer de pulmón y el glioblastoma multiforme, la capacidad para aplicar estos desarrollos está muy limitada por la ausencia de estrategias eficaces en la evaluación de sus efectos sobre los pacientes. El problema reside en las dificultades para seleccionar pacientes con neoplasias definidas molecularmente al objeto de poder incluirlos en ensayos clínicos en los que se evalúen los nuevos medicamentos. La solución requiere biomarcadores que identifiquen de forma precisa a los pacientes que más beneficio puedan obtener. Son varias las barreras, de tipo logístico, científico y comercial, que impiden este progreso (91).

RESTRICCIONES A LA FINANCIACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EVALUATIVA EN FARMACOGENÉTICA

Los estudios diseñados exclusivamente para evaluar pruebas diagnósticas farmacogenéticas resultan relativamente costosos, por lo que difícilmente podrían ejecutarse fuera del ámbito de la industria farmacéutica. Lamentablemente, las compañías farmacéuticas tampoco parecen mostrar un gran interés por financiar este tipo de estudios, ya que su mayor disposición está en el desarrollo de medicamentos de interés para grandes grupos de población, siguiendo el principio de “algo que sirva para muchos”.

El sector industrial interesado en las tecnologías diagnósticas sí que parece mostrar una mayor inclinación a desarrollar nuevos procedimientos de diagnóstico farmacogenético, pero, con frecuencia, carece de los recursos suficientes para financiar grandes ensayos clínicos y del hábito de evaluar sus propios productos mediante este tipo de diseños, que tampoco le exigen las Administraciones competentes.

Otro aspecto relevante consiste en que los propios Gobiernos orientan mayoritariamente sus políticas de investigación hacia la financiación de investigación básica y dedican presupuestos menores a la investigación clínica o a la investigación de servicios de salud.

LIMITACIONES DEL VALOR DE LA INFORMACIÓN SOBRE EL DIAGNÓSTICO FARMACOGENÉTICO

Las bases científicas de las recomendaciones terapéuticas disponibles en la actualidad con objeto de individualizar la dosificación de los fármacos frente a las enfermedades oncológicas o hematológicas son fundamentalmente exploratorias. La mayoría de los resultados ofrecidos en los estudios hasta la actualidad son poco consistentes y proceden, en gran parte, de pequeñas muestras de pacientes. Por ello, se requieren ensayos clínicos aleatorizados de tamaño muestral suficientemente amplio, adecuadamente diseñados y ejecutados, cuyos periodos de seguimiento sean prolongados en el tiempo y que ofrezcan información sobre las medidas de resultado relevantes para que los médicos, las autoridades sanitarias y los pacientes puedan valorar la eficacia, la efectividad y la relación coste-efectividad de estas tecnologías.

Es necesario disponer de información para responder a la pregunta: ¿cuáles son el *odds ratio* y el nivel de evidencia científica (validez del estudio) a partir de los que debería ser obligatorio llevar a cabo algún test farmacogenético antes de prescribir un determinado fármaco antineoplásico? Existen algunos ejemplos en el área de conocimiento de la terapia on-

cológica (92-94) que permiten documentar el concepto de selección terapéutica basada en el diagnóstico farmacogenético y que demuestran que este procedimiento puede llegar a formar parte de la práctica clínica rutinaria (8).

Otro aspecto que hay que tener en cuenta es que muchos de los estudios farmacogenéticos se han llevado a cabo entre voluntarios sanos y, consecuentemente, han tendido a utilizar bajos niveles de dosificación para analizar principalmente los parámetros farmacocinéticos. Además, la ausencia de información farmacocinética en relación con posibles cambios de dosificación y de concentración podría explicar algunas discrepancias que se han evidenciado entre los datos farmacogenéticos experimentales y las observaciones realizadas tras la utilización terapéutica en la práctica clínica (8).

CONCLUSIONES

La ETS mediante procedimientos sistematizados y reproducibles de trabajo contribuye a que la toma de decisiones sobre la distribución de recursos sanitarios tenga lugar a partir de la evaluación de la validez del conocimiento científico sobre la efectividad, la seguridad y la relación coste-efectividad frente a otras alternativas, y constituye una garantía para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios públicos y universales.

La incorporación del enfoque de la ETS a la investigación farmacogenética podría favorecer que se acortaran los tiempos requeridos para obtener la información necesaria en la toma de decisiones basada en el conocimiento de la seguridad, la efectividad y la relación coste-efectividad.

La evaluación de las pruebas genéticas debe incluir la evaluación de la validez analítica, la evaluación de la validez y de la utilidad clínicas, además de los posibles impactos organizativos, éticos, sociales y legales.

Se necesitan herramientas para evaluar la calidad de la investigación sobre las pruebas farmacogenéticas. QUADOMICS es una escala que procede de la adaptación de QUADAS a las exigencias y requerimientos metodológicos de las pruebas diagnósticas genéticas.

A pesar de la relevancia de estimar los costes relacionados con la incorporación de las nuevas tecnologías, el parámetro fundamental para informar de la incorporación de las nuevas tecnologías sanitarias es la relación coste-efectividad de la estrategia de diagnóstico con la nueva prueba genética en relación con otras alternativas.

La identificación de estudios genéticos en las bases de datos electrónicas afronta dificultades superiores a las correspondientes a otros campos del conocimiento, debido a la ausencia de una nomenclatura estandarizada para denominar a los genes.

Las limitaciones en cuanto a los tamaños de muestra utilizados en los estudios farmacogenéticos consti-

tuyen una de las causas que más frecuentemente determinan la validez de los resultados, al verse muy reducido el poder estadístico.

La evaluación de los resultados de salud autopercebidos por los pacientes mediante cuestionarios genéricos y/o específicos de CVRS podría ser de notable interés para analizar, desde la perspectiva del paciente, el impacto de las pruebas farmacogenómicas sobre la CVRS.

La incorporación, difusión y utilización apropiada de las pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica cotidiana está dificultada por diferentes tipos de barreras: estructurales, financieras, de utilidad clínica, relacionadas con la formación y con el entrenamiento profesional, o bien sociales, legales o reguladoras.

Ni las compañías farmacéuticas, ni el sector industrial interesado en las tecnologías diagnósticas, ni las Administraciones sanitarias responsables de financiar la investigación parecen estar comprometidos con la investigación evaluativa requerida por las agencias de evaluación de tecnologías para informar la toma de decisiones.

Si bien es evidente que la era de la individualización de las terapias frente al cáncer ha empezado, se requieren mayores esfuerzos en investigación antes de implantar los procedimientos de predicción de riesgo sobre la toxicidad para los pacientes y sobre la probabilidad de respuesta terapéutica. La mayoría de los resultados ofrecidos en los estudios hasta la actualidad son poco consistentes y proceden, en su mayor parte, de pequeñas muestras de pacientes. Por ello, se precisan ensayos clínicos aleatorizados de tamaño muestral suficientemente amplio, adecuadamente diseñados y ejecutados, cuyos periodos de seguimiento sean prolongados en el tiempo y que ofrezcan información sobre las medidas de resultado relevantes para que los médicos, las autoridades sanitarias y los pacientes puedan valorar la eficacia, la efectividad y la relación coste-efectividad de estas tecnologías.

Mucha información disponible en Farmacogenética Oncológica se centra en asociaciones entre polimorfismos genéticos y resultados terapéuticos poco relevantes clínicamente. Para avanzar se precisan medidas significativas del riesgo de acontecimientos adversos y de los beneficios clínicos. El valor predictivo y la utilidad clínica de las pruebas farmacogenéticas deben confirmarse mediante ensayos con medidas de resultados predefinidas y evaluadas a largo plazo, en el seno de estudios comparativos de mayor poder estadístico que incluyan a miles de pacientes. Esta necesidad es especialmente relevante en el momento actual, en el que la necesidad de contención de costes y de transparencia hacia los pacientes obliga a los servicios sanitarios a evitar la financiación con fondos públicos de las tecnologías sanitarias cuyo valor no esté científicamente probado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Banta D. ISTAHC Journal on HTA Europe Reports. International Journal of Technology Assessment in Health Care 2000.
2. Carlsson P, Hultin H, Törnwall J. The early experiences of a national system for the identification and assessment of emerging technologies in Sweden. International Journal of Technology Assessment in Health Care 1998; 14 (4): 687-94.
3. Banta HD. Introduction to the Eur-Assess report. International Journal of Technology Assessment in Health Care 1997; 13 (2): 133-43.
4. Conferencia Ministerial Europea de la OMS. Sistemas sanitarios para la salud y la riqueza. Julio del 2008 (<http://www.euro.who.int/document/E91438.pdf>).
5. Davies SM. Pharmacogenetics, Pharmacogenomics and Personalized Medicine: Are we there yet? Hematology 2006: 111-7.
6. Health Council of the Netherlands. Pharmacogenetics. The Hague: Health Council of the Netherlands 2000; publication n.º 2000/19E.
7. Woelderink A, Ibarreña D, Hopkins MM, Rodríguez-Cerezo E. The current clinical practice of pharmacogenetic testing in Europe: TPMT and HER2 as case studies. The Pharmacogenomics Journal 2006; 6: 3-7.
8. Kirchheiner J, Fuhr U, Brockmüller J. Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations ready for clinical practice? Nature Review 2005; 4: 639-47.
9. Lilleyman JS, Lennard L. Non-compliance with oral chemotherapy in childhood leukaemia. Br Med J 1996; 313: 1219-20.
10. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, *et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med 2004; 350: 2129-39.
11. Paez JG, Janne PA, Lee JC, *et al.* EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science 2004; 304: 1497-500.
12. <http://www.cdc.gov/Genomics/gtesting/ACCE.htm>. Evaluation of Genetic Testing. ACCE: A CDC-Sponsored Project Carried Out by the Foundation of Blood Research. Acceso: 25 de junio de 2008.
13. Márquez Calderón S, Briones Pérez de la Blanca E. Marco para la evaluación de las pruebas genéticas en el sistema sanitario público de Andalucía. Sevilla. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias 2005. Informe 2/2005.
14. Márquez Calderón S, Castilla Alcalá JA, Briones Pérez de la Blanca E, Carriazo Pérez de Guzmán A. Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía GEN). Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Sevilla. 2006.
15. Burke W, Atkins D, Gwin H, Gutmacher A, Haddow J, Lau J, *et al.* Genetic test evaluation: information needs of clinicians, policy makers, and the public. Am J Epidemiol 2002; 156: 311-8.
16. Gwinn M, Khoury MJ. Epidemiologic approach to genetic tests: population-based data for preventive medicine. In: Khoury MJ, Little J, Burke W (eds.). Human genome information to improve health and prevent diseases. Oxford: Oxford University Press 2004: 195-206.
17. US Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins 1996.
18. Harris RP, Helfand M, Wolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teustsch SM, Atkins D; for the Methods Work Group, Third US Preventive Services Task Force. Current methods of the US Preventive Services Task Force. Am J Prev Med 2001; 20 (3S): 21-35.
19. Haddow JE, Palomaki GE. ACCE: a model process for evaluating data on emerging genetic tests. In: Khoury MJ, Little J, Burke W (eds.). Human genome epidemiology. A scientific foundation for using genetic information to improve health and prevent disease. Oxford: Oxford University Press 2004: 217-33.
20. Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetic testing for drug metabolizing enzymes: is it happening in practice? Pharmacogenet Genomics 2005; 15: 365-9.
21. Zhang H, Niu Y, Feng J, Guo H, Ye H, Cui H. Use of proteomic analysis of endometriosis to identify different protein expression in patients with endometriosis *versus* normal controls. Fertil Steril 2006; 86: 274-82.
22. De Noo ME, Deelder A, van der Werff M, Ózalp A, Mertens B, Tollenaar R. MALDI-TOF serum protein profiling for the detection of breast cancer. Onkologie 2006; 29: 501-6.
23. Lumbrales B, Porta M, Márquez S, Pollán M, Parker LA, Hernández-Aguado I. QUADOMICS: An adaptation of the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Assessment (QUADAS) for the evaluation of the methodological quality of studies on the diagnostic accuracy of "-omics" technologies. Clinical Biochemistry. In press.
24. Kong F, White CN, Xiao X, *et al.* Using proteomic approaches to identify new biomarkers for detection and monitoring of ovarian cancer. Gynecol Oncol 2006; 100: 247-53.
25. Bradford TJ, Wang X, Chinnaiyan AM. Cancer immunomics: using autoantibody signatures in the early detection of prostate cancer. Urol Oncol 2006; 24: 237-42.
26. Zhang H, Kong B, Qu X, Jia L, Deng B, Yang Q. Biomarker discovery for ovarian cancer using SELDI-TOF-MS. Gynecol Oncol 2006; 102: 61-6.
27. McNally E, Cambon-Thomsen A, Brazell C, Cassiman JJ, Kent A, Lindpaintner K, *et al.* Ethical, legal and social aspects of genetic testing: research, development and clinical applications. Brussels: European Commission/Community Research 2004.

28. Burgermeister J. Switzerland has opened door to genetic discrimination, say ethicists. *BMJ* 2004; 329-70.
29. Gálvez C, Moya-Anegón F. Identificación de nombres de genes en la literatura biomédica. En: Guerrero-Bote VP (ed.). *Current research in information sciences and technologies. Multidisciplinary approaches to global information systems. Vol. II. InSciT2006: Proceedings of the I International Conference on Multidisciplinary Information Sciences and Technologies. 2006 Oct 25-28. Mérida, Spain. Badajoz: Open Institute of Knowledge 2006: 344-8.*
30. Kirchheiner J, *et al.* Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 442-73.
31. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323: 334-6.
32. Lessard E, *et al.* Influence of CYP2D6 activity on the disposition and cardiovascular toxicity of the antidepressant agent venlafaxine in humans. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 435-43.
33. Rothman K, Greenland S. *Modern Epidemiology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 1998.
34. Brigg A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998 Apr; 13 (4): 397-409.
35. Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, *et al.* Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess* 2004; 8 (36).
36. Brooks R, Rabin R, de Charro F (eds.). *The measurement and valuation of health status using EQ-5D: A European perspective. Evidence from the EuroQol BIO MED Research Programme*. Rotterdam: Kluwer Academic Publishers 2003.
37. Torrance GW. Preferences for health outcomes and cost-utility analysis. *Am J Manag Care* 1997; 3 Suppl.: S8-20.
38. Serrano Aguilar P, Trujillo Martín MM, Mahtani Chugani V, Perestelo Pérez L, Ramos Goñi JM, Posada de la Paz M. Patient involvement in health research: a contribution to a systematic review on the effectiveness of treatments for degenerative ataxias. En revisión por *Social Science and Medicine*.
39. Nilsen ES, Myrhaug HT, Johansen M, Oliver S, Oxman AD. Methods of consumer involvement in developing healthcare policy and research, clinical practice guidelines and patient information material. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19; 3: CD004563.
40. Sakala C, Gyte G, Henderson S, Neilson JP, Horey D. Consumer-professional partnership to improve research: the experience of the Cochrane Collaboration's Pregnancy and Childbirth Group. *Birth* 2001; 28 (2): 133-7.
41. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, *et al.* Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIIB at St. Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004; 104: 2690-6.
42. Dervieux T, Brenner TL, Hon YY, Zhou Y, Hancock ML, Sandlund JT, Rivera GK, Ribeiro RC, Boyett JM, Pui CH, Relling MV, Evans WE. *De novo* purine synthesis inhibition and antileukemic effects of mercaptopurine alone or in combination with methotrexate *in vivo*. *Blood* 2002; 100 (4): 1240-7.
43. Schmiegelow K, Björk O, Glomstein A, Gustafsson G, Keiding N, Kristinsson J, Mäkipernaa A, Rosthøj S, Szumlanski C, Sørensen T, Weinshilboum R. Intensification of mercaptopurine/methotrexate maintenance chemotherapy may increase the risk of relapse for some children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1332-9.
44. Lennard L. Assay of 6-thioinosinic acid and 6-thioguanine nucleotides, active metabolites of 6-mercaptopurine, in human red blood cells. *J Chromatogr* 1987; 423: 169-78.
45. Fabre G, Matherly LH, Favre R, Catalin J, Cano JP. *In vitro* formation of polyglutamyl derivatives of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate in human lymphoblastic leukemia cells. *Cancer Res* 1983; 43: 4648-52.
46. Cave H, van der Werff ten Bosch J, Suciu S, *et al.* European Organization for Research and Treatment of Cancer-Childhood Leukemia Cooperative Group. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 591-8.
47. Dworzak MN, Froschl G, Printz D, *et al.* Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002; 99: 1952-8.
48. Stanulla M, Schaeffeler E, Flohr T, *et al.* Thiopurine methyltransferase (TPMT) genotype and early treatment response to mercaptopurine in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2005; 293 (12): 1485-9.
49. Davies SM, Bhatia S, Ross JA, Kiffmeyer WR, Gaynon PS, Radloff GA, Robison LL, Perentesis JP. Glutathione S-transferase genotypes, genetic susceptibility, and outcome of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002; 100 (1): 67-71.
50. Holleman A, Cheok MH, den Boer ML, Yang W, Veerman AJP, Kazemier KM, Pei D, Cheng Ch, Pui Ch, Relling MV, Janka-Schaub GE, Pieters R, Evans WE. Gene-expression patterns in drug-resistant acute lymphoblastic leukemia cells and response to treatment. *N Engl J Med* 2004; 351 (6): 533-42.
51. Relling MV, Pui Ch, Cheng Ch, Evans WE. Thiopurine methyltransferase in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 107 (2): 843-4.
52. Rocha JC, Cheng Ch, Liu W, Kishi S, Das S, Cook EH, Sandlund JT, Rubnitz J, Ribeiro R, Campana D, Pui Ch, Evans WE, Relling MV. Pharmacogenetics of outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005; 105 (12): 4752-8.
53. Lennard L, Lilleyman JS, van Loon J, Weinshilboum RM. Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1990; 336: 225-9.

54. Stanulla M, Schrappe M, Brechlin AM, Zimmermann M, Welte K. Polymorphisms within glutathione S-transferase genes (GSTM1, GSTT1, GSTP1) and risk of relapse in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: a case-control study. *Blood* 2000; 95: 1222-8.
55. Lauten M, Asgedom G, Welte K, Schrappe M, Stanulla M. Thymidylate synthase gene polymorphism and its association with relapse in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2003; 88: 353-4.
56. Chen CL, Liu Q, Pui CH, *et al.* Higher frequency of glutathione S-transferase deletions in black children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997; 89: 1701-7.
57. Krajcinovic M, Costea I, Chiasson S. Polymorphism of the thymidylate synthase gene and outcome of acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2002; 359: 1033-4.
58. Krajcinovic M, Labuda D, Mathonnet G, *et al.* Polymorphisms in genes encoding drugs and xenobiotic metabolizing enzymes, DNA repair enzymes, and response to treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 802-10.
59. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE, Meyerson M. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304 (4): 1497-500.
60. Rusch V, Baselga J, Cordon-Cardo C, Orazem J, Zaman M, Hoda S, McIntosh J, Kurie J, Dmitrovsky E. Differential expression of the epidermal growth factor receptor and its ligands in primary non-small-cell lung cancers and adjacent benign lung. *Cancer Res* 1993; 53 (10 Suppl.): 2379-85.
61. Bailey R, Kris M, Wolf M, Kay A, Averbuch S, Askaa J, Janas M, Schmidt K, Fukuoka M. Gefitinib (Iressa®, ZD1839) monotherapy for pretreated advanced non-small-cell lung cancer in IDEAL 1 and 2: tumor response is not clinically relevantly predictable from tumor EGFR membrane staining alone. *Lung Cancer* 2003; Vol. 41 (Suppl. 2): S71. Abstract O-242.
62. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, Natale RB, Schiller JH, von Pawel J, Pluzanska A, Gatzemeier U, Grous J, Ochs JS, Averbuch SD, Wolf MK, Rennie P, Fandi A, Johnson DH. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22 (5): 777-84.
63. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Oliff I, Reeves JA, Wolf MK, Krebs AD, Averbuch SD, Ochs JS, Grous J, Fandi A, Johnson DH. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22 (5): 785-94.
64. Yamazaki H, Fukui Y, Ueyama Y, Tamaoki N, Kawamoto T, Taniguchi S, Shibuya M. Amplification of the structurally and functionally altered epidermal growth factor receptor gene (c-erbB) in human brain tumors. *Mol Cell Biol* 1988 Apr; 8 (4): 1816-20.
65. Evans WE, Relling MV. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* 2004; 429: 464-8.
66. Krynetski E, Evans WE. Drug methylation in cancer therapy: lessons from the TPMT polymorphism. *Oncogene* 2003; 22: 7403-13.
67. Relling MV, Yanishevski Y, Nemec J, *et al.* Etoposide and antimetabolite pharmacology in patients who develop secondary acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1998; 12: 346-52.
68. Yeoh EJ, Ross ME, Shurtleff SA, *et al.* Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell* 2002; 1: 133-43.
69. Bogni A, Cheng C, Liu W, *et al.* Genome-wide approach to identify risk factors for therapy-related myeloid leukemia. *Leukemia* 2006; 20: 239-46.
70. Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK, *et al.* High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet* 1999; 354: 34-9.
71. Edick MJ, Cheng C, Yang W, *et al.* Lymphoid gene expression as a predictor of risk of secondary brain tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2005; 42: 107-16.
72. Relling MV, Yang W, Das S, *et al.* Pharmacogenetic risk factors for osteonecrosis of the hip among children with leukemia. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3930-6.
73. Kager L, Evans WE. Pharmacogenomics of acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Hematol* 2006; 13: 260-5.
74. Senn S. Individual response to treatment: is it a valid assumption? *BMJ* 2004; 329: 966-8.
75. Rouits E, Boisdron-Celle M, Dumont A, *et al.* Relevance of different UGT1A1 polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: a molecular and clinical study of 75 patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5151-9.
76. Kim TW, Innocenti F. Insights, challenges, and future directions in irinogenetics. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 265-70.
77. Van den Akker-van Marle ME, Gurwitz D, Detmar SB, Enzing CM, Hopkins MM, Gutiérrez de Mesa E, Ibarreta D. Cost-effectiveness of pharmacogenomics in clinical practice: a case study of thiopurine methyltransferase genotyping in acute lymphoblastic leukemia in Europe. *Pharmacogenomics* 2006 Jul; 7 (5): 783-92.
78. Leyland-Jones B. Trastuzumab: hopes and realities. *Lancet Oncol* 2002; 3: 137-44.
79. Stefan C, Walsh W, Banka T, Adeli K, Verjee Z. Improved HPLC methodology for monitoring thiopurine metabolites in patients on thiopurine therapy. *Clin Biochem* 2004; 37 (9): 764-71.
80. Rokea A. Azathioprine: Current status and future considerations. *Int J of Dermatology* 2003; 43: 335-41.

81. Baudhuin LM, Langman LJ, O'Kane DJ. Translation of pharmacogenetics into clinically relevant testing modalities. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2007; 82 (4): 373-6.
82. Isaacson BC. Role of the laboratory in leveraging adoption of pharmacogenetics. *Am Clin Lab* 2001; 20: 35-7.
83. Ibarreta D, Elles R, Cassiman JJ, Rodríguez-Cerezo E, Dequeker E. Towards quality assurance and harmonization of genetic testing services in the European Union. *Nat Biotechnol* 2004; 22: 1230-5.
84. Grossman I. Routine pharmacogenetic testing in clinical practice: dream or reality? *Pharmacogenetics* 2007; 8 (10): 1449-59.
85. Elkin EB, Weinstein MC, Winer EP, Kuntz KM, Schnitt SJ, Weeks JC. HER2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22 (5): 854-63.
86. Veenstra DL, Higashi MK. Assessing the cost-effectiveness of pharmacogenomics. *AAPS Pharmsci* 2000; 2 (3): 1-11.
87. Weinshilboum R, Sladek S. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenetic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 651-2.
88. Service RF. Pharmacogenomics. Going from genome to pill. *Science* 2005; 308 (5730): 1858-60.
89. Marshall E. Preventing toxicity with a gene test. *Science* 2003; 302: 588-90.
90. Stebbing J, Bower M. Comparative pharmacogenomics of antiretroviral and cytotoxic treatments. *Lancet Oncol* 2006; 7: 61-8.
91. Shah NP, *et al.* Potent transient inhibition of BCR-ABL by dasatinib leads to complete cytogenetic remissions in patients with chronic myeloid leukemia: implications for patient management and drug development. *Blood* 2006; 108. Abstract 2166.
92. De Laurentiis M, *et al.* Targeting HER2 as a therapeutic strategy for breast cancer: a paradigmatic shift of drug development in oncology. *Ann Oncol* 2005; 16 (Suppl. 4): iv7-iv13.
93. Gorre ME, *et al.* Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001; 293: 876-80.
94. Kobayashi S, *et al.* EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352: 786-92.

Nuevos medicamentos y nuevas formas de financiación: contratos de riesgo compartido

José Luis Segú Tolsa

*Director de la Unidad de Consultoría
Consortio Hospitalario de Cataluña*

INTRODUCCIÓN

Los mecanismos de selección de la oferta y de la financiación de los medicamentos por parte de aseguradoras públicas o privadas se han centrado tradicionalmente en mecanismos de tipo macro que permiten gestionar la inclusión o exclusión de un determinado producto en las listas de prestaciones cubiertas. Se valoran sus ventajas terapéuticas y se negocia un precio coherente con las mismas y con el volumen de población susceptible de ser tratada.

Estos sistemas de decisión adolecen de limitaciones e incertidumbres (1):

- **Impacto económico real del producto:** suele ocurrir que los escenarios previstos por el financiador acaban por no cumplirse, ya que una vez que el producto está en el mercado su utilización suele superar las previsiones, normalmente por una extensión de su uso a ámbitos terapéuticos no previstos. En general, los mecanismos actuales no acotan la incertidumbre del impacto presupuestario que los nuevos medicamentos tendrán en el sistema.
- **Impacto sanitario del producto:** el financiador, que a la hora de decidir debe integrar inclusión y precio, el “a cambio de qué” o los beneficios derivados para establecer el precio, tiene un amplio margen de incertidumbre también a este nivel. Los nuevos productos disponen de una evidencia limitada y necesariamente acotada por el entorno metodológico de la investigación clínica. No se sabe qué pasará con el medicamento en el mercado cuando lo utilicen individuos diferentes a los seleccionados en los ensayos y en condiciones poco similares. Tampoco se sabe si su uso derivará a otras indicaciones para las cuales no se dispone ni siquiera de evidencia primaria. En definitiva, la relación riesgo-beneficio del nuevo producto se desconoce en la práctica real y, en consecuencia, es difícil estimar qué aportaciones genera (en costes y en beneficios) sobre las alternativas ya existentes.

- **Productos con eficacias diferenciales:** muchos productos presentan beneficios diferenciales según se apliquen a unas poblaciones u otras (por ejemplo, fármacos para la prevención de la cardiopatía coronaria). La relación coste-efectividad de estos productos varía sustancialmente según las tipologías o los factores determinantes de la población en la que se aplican. Es difícil que un proceso regulador cuyo objetivo es decidir simplemente la inclusión o no de un producto y su precio permita incorporar desde el punto de vista operativo esas diferencias.
- **Productos efectivos dirigidos a poblaciones minoritarias o reducidas:** este problema podría ser el que se produce con los fármacos “huérfanos”. Su valoración global proporciona una relación coste-efectividad poblacionalmente baja, dado que, aun siendo efectivos, la prevalencia de los problemas a los que se dirigen es muy pequeña. Los mecanismos habituales de financiación difícilmente se pueden permitir discriminar positivamente estos productos. Los elementos de valoración en la toma de decisiones sobre selección y financiación de productos normalmente tienen una perspectiva poblacional y no incluyen, en general, posibles respuestas diferenciales de individuos o subpoblaciones, que en algunos casos podrían beneficiarse de productos con un escaso valor añadido poblacional.

Otro elemento perverso derivado de los mecanismos actuales es que los ingresos del proveedor se basan, una vez conseguidos el precio y la inclusión, en vender el mayor número de unidades posibles. El incentivo no se centra en la utilización adecuada o en el resultado, o bien en cooperar en la sostenibilidad económica, se centra en la cantidad.

Si la situación actual ya es compleja, el Proyecto Genoma Humano y la Farmacogenética abren un marco de juego mucho más complicado. La innovación tecnológica ha generado expectativas de nuevas formas de diag-

nóstico y tratamiento basadas en la información genética propia del individuo, y ha abierto el camino a una medicina individualizada para cada paciente.

El desarrollo de la Genómica y la automatización de las tecnologías para el análisis geonómico permiten prever grandes avances en el diagnóstico preventivo, en la predicción de respuesta a tratamientos terapéuticos y en la generación de terapias génicas específicas. Con esta tecnología se puede definir una enfermedad en el ámbito molecular para predecir una terapia óptima y reducir los efectos secundarios (Toxicogenómica). A medio plazo dicha tecnología abrirá un abanico de posibilidades, ahora difícilmente previsibles, en el diagnóstico y tratamiento de individuos y en el desarrollo de nuevos medicamentos (2).

La irrupción de la medicina individualizada y, por tanto, de fármacos que son efectivos en determinadas condiciones genéticas de la enfermedad o del individuo y cuya aplicación segura y efectiva está condicionada por tecnología analítica de alto coste hace que las formas actuales de relación entre financiador y proveedor sean de difícil aplicación.

Se abre, pues, un campo interesante que requiere necesariamente de innovación en las relaciones de tipo micro entre financiador y proveedor. Los conceptos vinculados a que ambos agentes compartan las incertidumbres económicas y sanitarias que conllevan los productos y la terapia y, por consiguiente, sus riesgos introducen las posibilidades de las fórmulas contractuales de riesgo compartido.

OBJETIVOS

Este trabajo persigue analizar las utilidades que los contratos de riesgo compartido (CRC) pueden aportar a las relaciones entre financiador y proveedor en el campo de la regulación o de la financiación de los medicamentos.

Asimismo, pretende revisar las experiencias en que estos mecanismos se han empleado y sus resultados. Finalmente, abre el debate en cuanto a las posibilidades de utilización de este tipo de relación en nuestro entorno.

RESULTADOS

Los nuevos medicamentos comercializados responden normalmente a dos perfiles: productos que aportan poco o nada (modificaciones químicas de productos ya existentes) y productos que objetivamente añaden valor terapéutico a la realidad existente, ya sea poblacional o individualmente. Curiosamente, ambas situaciones, con independencia del valor añadido que generan, suelen ir acompañadas de mayores costes. En cuanto al primer grupo de productos, los mecanismos de selección de oferta tradicionales deberían ser suficientes para minimizar el problema derivado de incrementar el gasto a cambio de casi nada. Lo que no aporta valor no debe, como míni-

mo, ser pagado por encima de lo que ya se paga. No obstante, ¿qué sucede con el segundo grupo?

Respecto de los fármacos efectivos en una determinada indicación o en una determinada subpoblación que aportan ventajas relevantes y costes elevados al sistema: ¿cómo deben incluirse?, ¿cómo deben financiarse?, ¿a qué precio?, ¿cómo se puede modular que un producto que se ha seleccionado para una indicación concreta para la cual su efectividad diferencial es indudable y al que, sobre la base de ese valor añadido, se le ha dado un elevado precio no incremente exponencialmente su utilización esperada en poco tiempo, destrozando cualquier previsión económica?, ¿cómo se puede modular la incertidumbre en los resultados?, ¿el financiador debe asumir todo el riesgo o el proveedor ha de participar en el mismo?, ¿de qué manera se financia un producto que aporta valor a pocos individuos?, ¿deben pagarlo finalmente igual todos los individuos que lo utilicen, independientemente del beneficio marginal que les aporte?

Mecanismos tradicionales para limitar la incertidumbre en las decisiones sobre financiación

Los sistemas sanitarios han diseñado estrategias normativas para reconducir las incertidumbres derivadas de sus mecanismos de financiación, de forma normalmente posterior a las decisiones sobre inclusión de productos y precio. Así, por ejemplo, se identifican algunas fórmulas de regulación directiva que atañen a un solo producto o mecanismos que contemplan acuerdos generales que afectan al conjunto de la cartera de productos de un proveedor o de la totalidad de los proveedores.

Individuales

La autorización previa a la dispensación de un producto o “visado” es una herramienta que se emplea en muchos sistemas de salud, ya sean públicos o privados, y que pretende limitar las incertidumbres del financiador. Los mecanismos individuales llevan años funcionando en nuestro entorno como formas de prevenir o reconducir las consecuencias de la extensión de uso no previsto de algunos productos, o bien como formas de reducir las incertidumbres vinculadas al resultado (beneficios o riesgos) de otros (3).

Dichos modelos, simples desde el punto de vista conceptual, tienen un impacto objetivo en la utilización. No obstante, pueden llegar a ser complejos en su aplicación y tener un coste de transacción elevado. Tampoco están exentos de riesgos, como impedir o retardar el acceso a una terapia necesaria para determinados pacientes.

Generales

También se han utilizado otros mecanismos compensatorios más globales que no afectan a un solo producto, sino al conjunto de la cartera, como los acuerdos

generales para la devolución parcial de ingresos sobre la base de límites acordados de ventas, de beneficios o de crecimiento del gasto. Tienen como única misión abordar de forma global las incertidumbres económicas y la sostenibilidad del sistema, pero no tienen nada que ver con el uso y con los resultados individuales (4).

Estos mecanismos normativos no deben confundirse con las fórmulas de CRC, puesto que no suponen ningún tipo de contrato, sino que son una limitación reguladora previa a la dispensación. No implican a las partes y sus consecuencias no tienen efecto sobre el precio que se paga por el medicamento.

Nuevas fórmulas. CRC: concepto y tipologías

Desde una perspectiva genérica, un CRC es cualquier tipo de acuerdo que distribuye los riesgos asociados a los resultados de una relación entre las partes implicadas, de forma que ante las incertidumbres derivadas el que paga y el que cobra comparten beneficios y riesgos (1, 5).

Aplicado a la financiación de medicamentos, este concepto incluye un conjunto de mecanismos de relación económica en los que el riesgo es compartido entre financiador y proveedor, de forma que el proveedor verá modificados sus beneficios, no en función (o no únicamente) de cuántas unidades venda, sino en función de las consecuencias de la utilización y de los resultados del producto (5).

Por tanto, el planteamiento implica que el proveedor no es indiferente a las consecuencias de la utilización del producto o, dicho de otra forma, que su beneficio va paralelo a los beneficios que el producto genera en el sistema de salud, con lo que los intereses de los agentes implicados confluyen (6).

Este tipo de relaciones contractuales obliga a las partes implicadas (financiadores, industria y, por qué no en algunos casos, profesionales y usuarios) a que:

- Aclaren y consideren previamente las incertidumbres derivadas de los nuevos productos tanto desde la perspectiva económica como desde la perspectiva sanitaria.
- Orienten la financiación y las decisiones sobre inclusión hacia la relación coste-efectividad de los productos y, por tanto, hacia su valor añadido real en el mercado en el que participan.
- Integren las consecuencias derivadas de la utilización de los productos, de forma que todas las partes observen objetivos similares y tengan los incentivos adecuados para conseguirlos; en definitiva, que la industria farmacéutica sea corresponsable de las consecuencias reales que sus productos generan en el sistema.
- Modulen los pactos en función de lo que se obtenga e integren un mecanismo dinámico de regulación de las relaciones de acuerdo con los resultados.

Desde esta perspectiva, cualquier tipo de acuerdo entre la industria farmacéutica y los financiadores públicos o privados que condicione los ingresos de la primera a la obtención de unos objetivos pactados, ya sea de volumen de consumo, ya sea de condiciones de utilización o de resultados, podría considerarse un CRC. Aquí se incluirían desde los contratos más simples que condicionan, por ejemplo, precios a volúmenes de venta hasta los contratos más complejos que comprenden como condicionantes de precio o de cobertura la efectividad o los resultados (*outcomes guarantee*). En la [Tabla I](#) se describen las diferentes modalidades según una complejidad creciente.

CRC del tipo precio-volumen en la financiación de medicamentos

Los modelos menos complejos de CRC, que vinculan precio y volumen, son aquellos que podrían generar una menor utilidad en el campo de la medicina individualizada. Este tipo de CRC combina condicionantes de precio y de volumen, que pueden ir de mayor a menor complejidad. Desde la mera fijación de un volumen de unidades consumidas por encima del cual el precio varía globalmente (precio unitario) hasta compromisos de topes anuales de prescripciones a un paciente, pasando por escalas de modificación del precio sobre la base de volúmenes diferenciales o escalados en función de dosis medias diarias.

Este tipo de relaciones puede ser útil en diferentes escenarios:

- **Productos con efectividad o eficacia diferencial según las tipologías de población:** por ejemplo, fármacos con indicaciones en la prevención de eventos cardiovasculares, que tienen una relación coste-efectividad diferencial según el riesgo cardiovascular de los pacientes. Así, no será igual el beneficio del tratamiento con antiagregantes plaquetarios en la prevención secundaria (pacientes que ya han padecido un evento cardiovascular) que en la prevención primaria y, dentro de ésta, no es igual un paciente diabético que un paciente que no lo es. Por consiguiente, la estimación del volumen de población susceptible de obtener el máximo beneficio del medicamento marcará los límites a partir de los cuales el precio se deberá adecuar a las marginalidades producidas.
- **Productos con indicaciones múltiples que generan beneficios diferenciales:** por ejemplo, no se debería pagar lo mismo por un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina en el tratamiento de un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva, para el cual el beneficio esperado es alto, que en el de un

Tabla I. Tipologías de relación de riesgo compartido

Tipología	Descripción	Objetivo	Complejidad	Ventajas
Descuentos por utilización fijos a partir de un volumen	Reducción del precio unitario si se supera un cierto volumen de ventas	Limitar la incertidumbre del impacto económico derivado de un volumen de uso mayor que el esperado	Baja: únicamente requiere controlar el número de unidades vendidas y decidir el volumen a partir del cual se aplicará	• Minimizar el impacto de las desviaciones en volumen • Generar incentivos para no incrementar el volumen de ventas fuera de lo razonable
Descuentos paralelos al volumen de ventas (bonificación en precios)	Modificación dinámica del precio unitario en función del volumen de ventas	Igual que en el caso anterior, pero con un mecanismo más elaborado y no estático, que modifica el precio unitario en paralelo al crecimiento de las ventas	Baja: igual que en el caso anterior, pero con más reglas de decisión	Las mismas que en el caso anterior
Modificación de precio en función de la utilización	El precio de cada unidad de producto no es único y varía en función de criterios de utilización (población, patología, indicación, etc.)	Adecuar el precio y los beneficios del producto a su valor añadido, de forma que se pague más en aquella utilización del mismo con una mejor expectativa de beneficio o de eficacia	Alta: supone definir previamente ámbitos de utilización diferenciados, y su aplicación requiere la información necesaria para identificar el ámbito de utilización	• Adecuar el precio al valor del producto • Incentivar el uso eficaz • Modular la inclusión y la financiación de productos con eficacias diferenciales según el ámbito de aplicación
Acuerdos de garantía de resultados (no cura, no se paga)	Pago diferenciado en la aplicación del producto en función del resultado clínico obtenido	Pagar por lo que realmente se obtiene en la aplicación real del producto	Muy alta: ya que requiere predefinir resultados aceptables, pero sobre todo poder medir los resultados de la aplicación	• Reducir las incertidumbres derivadas de los resultados sanitarios • Sería el paradigma de relación en la que se paga por lo que realmente se obtiene

paciente que únicamente presenta hipertensión arterial.

- **Productos con un alto riesgo de sobreutilización:** por sobreconsumo o por falta de adecuación de las dosificaciones. Podría ser el caso de antidepresivos, ansiolíticos o antipsicóticos indicados en trastornos conductuales asociados a la demencia, en el que podrían aplicarse esquemas vinculados al consumo de dosis diarias medias o incluso a cantidades individuales topadas.

Se encuentran buenos ejemplos de la aplicación de este tipo de relaciones en las experiencias de la *Pharmaceutical*

Management Agency de Nueva Zelanda (PHARMAC) (7, 8), que las aplica a diferentes tipos de productos, como los genéricos (acuerdos simples precio-volumen), atorvastatina (presupuesto global topado sobre la base del volumen de población en la que su aplicación genera más valor añadido), paroxetina (precio por dosis media diaria) o aciclovir (tope máximo de prescripciones anuales por paciente).

CRC vinculados a la utilización y a los resultados: algunas experiencias

Esta tipología de acuerdos económicos supone una mayor complejidad en la definición y en el seguimiento.

CRC que limitan la indicación:

“No se usa bien, no se paga”

En el año 2001 el [estado de Ontario \(Canadá\)](#) estableció un sistema de CRC para financiar la terapia de reemplazo enzimático en la enfermedad de Gaucher (9). Si bien esta terapia se demostró efectiva y capaz de mejorar la calidad de vida, era extremadamente cara. La enfermedad de Gaucher tiene, además, una prevalencia muy baja; por tanto, la relación coste-efectividad incremental superaba en mucho el límite marcado de los 100.000 dólares canadienses por años de vida ajustados por calidad (AVAC), considerado por las autoridades como el dintel a partir del cual no era aceptable plantearse la financiación.

Para obviar este problema plantearon una financiación selectiva de los tratamientos en función de las condiciones clínicas que pudieran predecir un alto grado de severidad de la patología (que en muchas ocasiones no llega a producir una sintomatología relevante). La medida permitió que la subpoblación más necesitada accediera a la medicación y, a la vez, garantizó una estimación del gasto que permaneció relativamente estable durante tres años. Este ejemplo está muy próximo a los mecanismos de restricción de subsidio de un CRC (10).

Otro ejemplo de este tipo de relaciones de riesgo compartido es el acuerdo que acompañaba a la inclusión de un fármaco antiasmático (montelukast) en el sistema sanitario del [estado de Victoria \(Australia\)](#) (11). El fármaco se financiaba y se incluía en la oferta de prestaciones a cambio de que la industria fabricante financiase un programa para mejorar la utilización de los medicamentos por los pacientes asmáticos. El *National Asthma Council* llevó a cabo dicho programa, que incluía elementos clínicos para la utilización adecuada del producto.

Siguen un esquema parecido los programas de Medicaid en [Florida \(EE. UU.\)](#) (1). En el 2001 esta entidad firmó un acuerdo con un laboratorio farmacéutico, mediante el cual se comprometía a mantener sus productos al precio pactado en las listas a cambio de que el laboratorio contratase personal de Enfermería especializado para un programa de gestión de casos (12.000 pacientes con un coste farmacéutico más elevado). Este programa se dirigía a promover el uso adecuado de los medicamentos, el cumplimiento de las medidas farmacológicas y no farmacológicas, y la garantía del seguimiento sanitario.

Pactaron unos resultados del programa, que se determinaron en unos ahorros económicos. En caso de no alcanzarlos, daría lugar a una penalización económica al laboratorio del doble del importe estimado, que se trasladaría en forma de una rebaja de precios de sus productos.

CRC que vinculan financiación

a resultados: “No cura, no se paga”

Las experiencias de mecanismos de relación basados en “si no cura, no se paga” (12) no son nuevas y se dis-

pone de ejemplos en los últimos 20 años, tanto en EE. UU. como en Europa. El primer ejemplo data de 1994 y se localiza en EE. UU., donde una industria farmacéutica garantizaba devolver el coste de un medicamento para tratar la hiperplasia benigna de próstata (finasterida) al paciente si éste requería cirugía después de un año de tratamiento (13). Este pacto incluía a pacientes individuales y a aseguradoras.

En 1995 otra industria farmacéutica introdujo el concepto de devolución garantizada del dinero pagado por un antipsicótico (clozapina) en el tratamiento de la esquizofrenia resistente en función del resultado del mismo. La devolución se realizaría a las aseguradoras americanas (HMO) y, en caso de no obtenerse respuesta alguna, incluiría los costes del producto, los de dispensación y los del seguimiento analítico de los efectos adversos hematológicos (14).

En 1998 y también en EE. UU., la misma industria farmacéutica del ejemplo anterior se comprometió a devolver a pacientes y aseguradoras los costes del tratamiento con simvastatina en el caso de que en seis meses y con este fármaco más dieta no se consiguiesen unos niveles de colesterol pactados. Los médicos que proveen atención al paciente definen en cada caso los objetivos de reducción de los niveles de colesterol a los seis meses a partir de los cuales se valora la eficacia del producto.

En el año 2004 otra industria farmacéutica lanzó una iniciativa del tipo “si no cura, no se paga” para un antihipertensivo (valsartán) dentro del marco de un programa sanitario de alcance nacional en EE. UU. sobre la tensión arterial. También en este caso se produciría la devolución del dinero a pacientes y aseguradoras en caso de no conseguir los objetivos de control pactados. Este acuerdo incluía la opción de probar la medicación durante 30 días y la financiación por parte del laboratorio de aparatos ambulatorios de medida de la tensión arterial para mejorar el autocontrol. Incorporaba también acciones de soporte para el cumplimiento terapéutico. El mismo año dicho laboratorio inició en Dinamarca una iniciativa igual, aunque independiente, con el mismo producto.

También en el 2004 se puso en funcionamiento un sistema de devolución garantizada en EE. UU. vinculado al producto tadalafil para la disfunción eréctil. Se trataba, asimismo, de un acuerdo de devolución garantizada, en este caso a los pacientes, en función de los resultados obtenidos.

Se ha descrito una experiencia en Dinamarca en relación con la utilización de chicles de nicotina para la deshabituación tabáquica, que incluía unos condicionantes de responsabilidad individual respecto de la terapia y de la selección de pacientes por parte de los profesionales sobre la base del cumplimiento de condiciones previas para someterse a la terapia (15).

A pesar de que el tabaquismo es un factor de riesgo relacionado con las primeras causas de mortalidad en prácticamente todos los países desarrollados, no se financian tratamientos farmacológicos, aunque existen y son efectivos, incluso más eficaces que los tratamientos de otros factores de riesgo. No obstante, el tabaquismo no es únicamente una enfermedad crónica (depende de quién lo defina), es un hábito tóxico con una elevada responsabilidad individual en su adquisición y curación. El tratamiento farmacológico no funcionará si el fumador no pone algo de su parte y, por tanto, la terapia requiere determinados condicionantes individuales para ser efectiva. Debido a este planteamiento, en casi ningún entorno sanitario se financian estas terapias, con excepción de las experiencias llevadas a cabo en el *National Health Service* (NHS) (16, 17). Dichas terapias se han postulado como un buen marco para la realización de CRC entre industria, financiadores y pacientes. Mediante este tipo de relaciones la financiación podría asociarse a unos criterios de selección de los pacientes (indicación) y a los resultados de la misma (18).

Entre las experiencias más generales vinculadas a entornos públicos y que incluyen la relación entre proveedores y agencias financiadoras destaca, en primer lugar, la iniciada por la *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) de Australia. Esta entidad es, seguramente, una de las más innovadoras en cuanto a trasladar la teoría a la práctica (19, 20). Fue pionera en incorporar la evaluación económica estandarizada a las decisiones sobre inclusión y precio, determinando mediante una metodología estandarizada el valor (relación coste-efectividad incremental) de cada producto a la hora de decidir su financiación, su precio y las restricciones de subsidio. Así, por ejemplo, estableció restricciones que permitían subsidiar productos de manera diferencial en función de aquellas indicaciones en las que su valor añadido era mayor o de aquellos grupos de pacientes que podían obtener el máximo beneficio (21).

Esta agencia también ha generado iniciativas interesantes en modelos de CRC que involucran no sólo a financiadores y a industria, sino también a pacientes y a médicos (20). El primer fármaco que se sometió a una relación de financiación basada en un CRC fue un producto para el tratamiento de la artritis reumatoide, etanercept. Posteriormente, le han seguido otros inhibidores del factor alfa de necrosis tumoral como adalimumab e infliximab, y también un antagonista de los receptores de la interleucina 1 (anakinra).

Los CRC que se establecen entre la PBAC australiana y la industria incluyen protocolos detallados para la autorización del inicio de tratamientos según test diagnósticos específicos y la evidencia de la falta de respuesta de los pacientes a los tratamientos existentes. Asimismo, una vez autorizado el inicio del tratamiento, su continuidad se evalúa de acuerdo con medidas de resul-

tado pactadas respecto de evidencias de beneficio a los tres meses.

Los acuerdos implican a médicos, pacientes (firman un acuerdo para retirar el medicamento en caso de no obtener el beneficio deseado), industria (se compromete a promocionar los productos de acuerdo con las restricciones de acceso aprobadas) y financiadores (garantizan un presupuesto específico para financiar estos productos). También incluyen la necesaria valoración de los resultados y, por consiguiente, el acúmulo de experiencia en la aplicación y en la reducción de la incertidumbre.

Otro modelo de CRC que vincula decisiones sobre financiación (precio) a resultados (eficacia, efectividad) es el acuerdo firmado entre la *NHS North Staffordshire* y una industria farmacéutica. Con arreglo a este acuerdo, la financiación de una estatina (atorvastatina) para tratar la dislipemia se asociaba a los resultados medidos en forma de reducción de niveles por debajo de 3 mmol/L en un determinado porcentaje de pacientes tratados, correspondientes a cuatro subpoblaciones con riesgo cardiovascular diferencial (22, 23).

La industria firmante debía reintegrar al sistema parte de la financiación recibida (modulación de los precios en función del coste diferencial de las diversas dosis de la estatina) si no se alcanzaban los objetivos fijados. El acuerdo se desarrolló de forma piloto en 27 grupos de Atención Primaria, cuyos médicos podían prescribir cualquier estatina comercializada.

Esta tipología de acuerdo vincula financiación y resultados, e incentiva a la industria a promocionar el uso de este fármaco en aquellos grupos de pacientes cuyo beneficio marginal sea mayor; confluyen, por tanto, el beneficio sanitario esperado y los beneficios industriales generados.

Otro programa iniciado en el NHS británico es el acuerdo para el tratamiento de la esclerosis múltiple con interferón beta y acetato de glatiramer (24, 25). Estos dos productos fueron evaluados por el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), que consideró que no eran coste-efectivos en el tratamiento de dicha patología de forma general (el coste por AVAC superaba las 70.000 libras). A partir de ahí se estableció un mecanismo de riesgo compartido que permitiera financiar estos productos en pacientes que presentaran una eficacia relativa más aceptable. Se seleccionaron como pacientes susceptibles aquellos que recibían tratamiento ambulatorio y que hubieran sufrido dos o más recidivas en los últimos dos años (representaban alrededor del 15% de los pacientes).

Mediante el acuerdo establecido el tratamiento de esta patología se financiará mientras los pacientes seleccionados presenten un coste por AVAC inferior a 36.000 libras. El programa incluye protocolos de diagnóstico, inclusión y selección de pacientes, y medida de resultado a

largo plazo (diez años). Durante este periodo se monitorizan los pacientes y se ajusta el coste para el NHS en función de los beneficios sanitarios obtenidos. A parte de poder contemplarse como un macroacuerdo de riesgo compartido, este programa es, de hecho, un estudio clínico poscomercialización, mediante el cual se obtendrá información clínica relevante para el tratamiento de la esclerosis múltiple además de los beneficios derivados de los acuerdos.

Existe bastante bibliografía sobre esta iniciativa, tanto a favor como en contra. Los argumentos más repetidos por sus críticos se centran en la dificultad de medir los resultados, en el escenario a largo plazo considerado y en la controversia de combinar un modelo de financiación con lo que parece más un estudio de evaluación en fase IV (26, 27).

A partir de esta experiencia, el NHS ha multiplicado en los últimos años los mecanismos de riesgo compartido con otros medicamentos, la mayoría de los cuales se asocian con el tratamiento de procesos oncológicos. Se basan en los mismos mecanismos que los descritos en la experiencia inicial, pero se han planteado en un horizonte temporal más corto.

Algunos de los fármacos se incluyen en estos esquemas (28):

- **VELCADE® Response Scheme (VRS):** de acuerdo con la evaluación realizada por el NICE, bortezomib (VELCADE®) no es una alternativa coste-efectiva para el tratamiento del mieloma múltiple. Con objeto de financiar su uso, se establece un acuerdo de riesgo compartido mediante el cual los pacientes seleccionados se someten a cuatro ciclos de tratamiento con este producto. Si el paciente no responde al cuarto ciclo, abandona el tratamiento y la compañía reembolsa el precio del producto. En caso de respuesta, el NHS financia la totalidad del tratamiento al precio pactado.
- **Tarceva® Access Programme (TAP):** afecta a erlotinib en la indicación del cáncer de pulmón de células no pequeñas y se incluiría en un esquema similar al anterior, pero que no está vinculado únicamente a los resultados específicos del medicamento, sino a sus resultados en comparación con docetaxel. Por consiguiente, la financiación respondería a un precio que contemplara el valor añadido real entre el nuevo medicamento y su comparador.
- **Sunitinib (Sutent®):** afecta al fármaco sunitinib en el cáncer de células renales metastásico. Incorpora reducciones de precio en función de los ciclos de quimioterapia necesarios (5% de reducción en el precio en ciclos adicionales al primero).
- **Programa de soporte del linfoma folicular:** afecta a rituximab en el tratamiento del linfoma foli-

cular e incluye el seguimiento de un esquema y precio cero para los primeros 300 pacientes.

- **Programa de coste compartido con cetuximab:** afecta a cetuximab en la indicación del cáncer colorrectal metastásico. El sistema está vinculado al resultado acordado previamente que se obtiene después de seis semanas de tratamiento; se fijan criterios de inclusión y dosis máximas (3.200 mg). Si no se consigue el resultado pactado, no se paga.
- **Pemetrexed:** en la indicación del mesotelioma y del cáncer de pulmón de células no pequeñas, se trataría de un CRC que vincula precio y volumen, y que incluye descuentos en función del gasto incurrido.

Todas estas iniciativas del NHS se aplican normalmente a fármacos en indicaciones en las que el NICE ha considerado que no deberían ser incluidos en listas abiertas sobre la base de su relación coste-efectividad. Cabe destacar que existen documentos de sociedades médicas y farmacéuticas (28) que, si bien reconocen las aportaciones de dichos esquemas a la mejora de la accesibilidad de las terapias para algunos pacientes, identifican problemas asociados a la información necesaria, a los mecanismos de retorno a los proveedores de servicios de salud (ya que tienen una responsabilidad directa en la gestión del presupuesto de los fármacos), a los esquemas utilizados e incluso a la idoneidad de la inclusión de algunos fármacos en este tipo de relaciones.

Consecuencias de los CRC para los diferentes agentes implicados

La financiación de innovaciones farmacéuticas debería estar guiada por criterios objetivos asociados con la aportación marginal del fármaco a la mejora del estado de salud y con la relación coste-efectividad incremental (29).

En términos generales, y a efectos de la financiación pública, debería distinguirse el tratamiento regulador de las innovaciones con una elevada efectividad marginal del resto (con una reducida efectividad marginal y con una elevada relación coste-efectividad incremental). Para las primeras es recomendable establecer la disposición a pagar de la Administración Pública sobre la base de criterios relativos a la ratio coste-efectividad incremental.

Todo ello es necesario ahora, sin contar con que el escenario en cuanto a la oferta de productos innovadores puede cambiar sustancialmente en un futuro con la aparición de la medicina individualizada derivada de la Genómica. La respuesta a preguntas como las que se planteaban al inicio de este trabajo es esencial para redefinir los mecanismos y los papeles de cada uno en el juego de la regulación y de la financiación de medicamentos. Los mecanismos actuales no son los correctos para en-

frentar estos retos y su aplicación generará más problemas que beneficios a todas las partes.

Los CRC ofrecen un escenario que, si bien no es fácil de implementar, puede ayudar a que las incertidumbres asociadas a los nuevos productos sean compartidas por las partes, todas las cuales se beneficiarían y aprenderían de esta relación. Según la forma actual de actuación, es imposible que sólo una de las partes asuma todo el riesgo: el financiador si acaba aceptando el producto o el productor si no acaba incluyendo su producto. No es necesario hablar de las deficiencias que estas situaciones extremas ofrecen al conjunto del sistema, a su sostenibilidad, a los pacientes que podrán o no acceder a una terapia efectiva y a los profesionales cuya misión es utilizar racionalmente los recursos, pero no racionarlos.

La ventajas que podrían aportar estos modelos de relación a la Farmacogenómica y, en general, a la innovación farmacéutica son las siguientes:

- **Financiadores:**

- Limitar las incertidumbres de impacto económico y sanitario de las innovaciones farmacéuticas.
- Generar incentivos a la promoción del consumo y a la utilización coste-efectiva de los medicamentos.
- Dar accesibilidad a las nuevas terapias a aquellas subpoblaciones que más pueden beneficiarse.
- Generar experiencia y conocimientos en resultados de aplicación.
- Alinear los incentivos de la industria con los del sistema de salud.

- **Profesionales:**

- Participar en la definición y en la aplicación de los modelos clínicos vinculados a estos esquemas.
- Disponer de alternativas terapéuticas eficaces.

- **Pacientes:**

- Acceder y corresponsabilizarse en las decisiones sobre financiación.

- **Industria:**

- Acceder a la financiación de productos que en condiciones normales sería difícil incluir.
- Conocer y garantizar los ingresos.
- Minimizar los costes en ámbitos promocionales.
- Seleccionar de manera más eficiente las líneas de innovación.
- Cooperar en la sostenibilidad económica del sistema.
- Obtener información y conocimiento sobre sus productos innovadores en un entorno real y parcialmente financiados.

Aplicabilidad y perspectivas de los CRC en el Sistema Nacional de Salud

En el Estado español el ámbito de financiación y regulación de los precios de los medicamentos es una fun-

ción estatal vinculada al Ministerio de Sanidad y Consumo. Dicho ámbito regulador no ha destacado nunca por ser especialmente innovador. Tampoco existe ninguna experiencia destacable a este nivel que incorpore, al menos conceptualmente, algún elemento de los considerados en lo que se refiere a compartir riesgos entre los diferentes agentes implicados.

La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, contiene pocos cambios respecto a lo que ya establecía la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. El continuismo en las medidas de selección de la oferta y fijación de precios es evidente y no parece estar en la perspectiva del financiador central del sistema abrir la puerta a nuevas formas de relación hasta ahora no consideradas en España, pero que, como ya se ha visto, sí han empezado a desarrollarse en otros entornos.

Por tanto, a no ser que se produzcan cambios relevantes en la forma de entender las políticas de financiación de los medicamentos, la incorporación de estos esquemas parece complicada a nivel estatal, a pesar de que, en nuestra opinión y como ya hemos comentado anteriormente, es absolutamente necesario plantearse nuevas vías que no sólo den respuestas a los planteamientos de la medicina individualizada, sino también a la actual innovación farmacéutica. Las acciones llevadas a cabo hasta ahora no han conseguido ni siquiera contener el crecimiento de los costes y, mucho menos, garantizar una utilización adecuada de los medicamentos.

No obstante, no todos los ámbitos en el entorno sanitario español deben responder de forma pasiva al continuismo, en momentos en que las necesidades en la gestión del medicamento apuntan hacia otros caminos. El sistema dispone, por lo menos, de dos agentes con capacidad y necesidad de implementar cambios.

Desde hace unos pocos años, las 17 **comunidades autónomas** (CC. AA.) tienen las competencias de gestión y ordenación de su mercado sanitario en coordinación, obviamente, con el resto del Sistema Nacional de Salud. Respecto a la farmacia, la situación hasta el año 2002 implicaba para algunas CC. AA. un elevado nivel de capacidad de gestión, pero un bajo nivel de responsabilidad presupuestaria. A partir del 2002, en que se transfirieron a todas las CC. AA. las competencias en materia sanitaria, éstas no sólo reciben los recursos para gestionar, sino que asumen la responsabilidad presupuestaria en toda su magnitud, tanto en los resultados como en las decisiones sobre dónde dirigir los recursos. Por ello, gastar más de lo previsto en farmacia tiene un coste de oportunidad relevante para la C. A. Evidentemente, si la partida de farmacia ya no es responsabilidad final del Estado central y las CC. AA. no sólo tienen la responsabilidad de gestionarla, sino también de decidir cuánto van a dirigir a la misma y del resultado,

no pueden permanecer indiferentes a las decisiones de modificar la cartera de prestaciones o los precios de los productos que en ella se incluyen. Dicho de otra manera, difícilmente se puede responsabilizar a alguien del gasto generado por la prestación de una cartera de servicios (en cantidad y en calidad) si ese alguien no tiene nada que decir de su contenido.

¿De qué forma participarán las CC. AA. en las decisiones, hasta ahora limitadas al nivel del Estado, sobre la cartera de prestaciones y los precios? Es una pregunta difícil de responder en cuanto al cómo, pero necesariamente abierta en cuanto a la necesidad expresada de participación, ya sea a través de los mecanismos de coordinación del sistema, ya sea a través de decisiones de actuación más radicales.

Las entidades proveedoras descentralizadas, fundamentalmente los **hospitales**, son *de facto* en España un financiador independiente con capacidad de establecer su propia cartera de prestaciones. Seleccionan aquello que más les convenga de la oferta registrada y pactan o negocian los precios directamente con los proveedores. Efectivamente, a través de sus Servicios de Farmacia y sus Comisiones de Farmacia y Terapéutica, estas entidades son con mucho el sector más dinámico del entorno regulador.

Tanto las CC. AA. como los hospitales han demostrado en los últimos años que están dispuestos a tomar decisiones en referencia a la financiación y al precio.

El contenido conceptual de las herramientas de relación que permiten compartir riesgos entre financiadores y proveedores puede no estar muy lejano de experiencias particulares desarrolladas en España o de propuestas que en algún momento se han lanzado para conseguir la financiación de terapias excluidas. Se detallan a continuación algunos ejemplos propios cercanos.

Como mecanismo adicional de regulación del acceso a las prestaciones, se han establecido comisiones de autorización de uso y continuidad de tratamiento en algunas CC. AA. En prácticamente todas las CC. AA. se han conformado desde hace años comités de expertos al amparo de la Administración Pública que han tenido y tienen como objetivo garantizar que la financiación de un producto farmacéutico esté vinculada a un uso adecuado sobre la base de criterios clínicos predefinidos y que la continuidad del tratamiento se establezca en función de la respuesta del paciente. Productos como la hormona de crecimiento, el interferón, la eritropoyetina, los fármacos para tratar la enfermedad de Alzheimer y otros se ven sometidos a este esquema en algunas CC. AA. Se establece un protocolo de solicitud individual por paciente que un comité clínico evalúa; en su caso, el comité clínico autoriza la prescripción del fármaco y, por tanto, su financiación con fondos pú-

blicos durante un periodo, a partir del cual evalúa el resultado y autoriza la continuidad de la financiación.

Evidentemente, estas fórmulas distan mucho de ser acuerdos de riesgo compartido, dado que realmente no existe ningún acuerdo y contrato aceptado por las partes que las implique en una misma manera de hacer. Son decisiones exclusivas del financiador, que establece un mecanismo de control interno de la utilización. El proveedor no participa en estos acuerdos, simplemente se ve sometido a la medida. No obstante, las medidas adoptadas implican capacidad de acción que en algún momento se puede traducir en acuerdos o en CRC.

La incorporación de medidas normativas adicionales a las decisiones reguladoras del Estado, como el sometimiento a visados de inspección o la dispensación de determinados productos desde el ámbito hospitalario, si bien puede generarse desde la Dirección General de Farmacia, también puede establecerse unilateralmente desde las CC. AA. Tampoco son CRC, pero es otro ejemplo claro de capacidad reguladora que hasta ahora se ha empleado a nivel descentralizado.

Las Comisiones de Farmacia y Terapéutica, que funcionan en todos los hospitales y que tienen por objeto marcar la política de medicamentos del centro asistencial, tienen un amplio margen de decisión a la hora de seleccionar los medicamentos, pactar los precios e incluirlos en sus guías farmacoterapéuticas. De hecho, como ya se ha comentado, son seguramente los entornos más activos en la aplicación flexible de criterios de financiación y se comportan muy al margen de las decisiones macro de los niveles centrales.

En estos ámbitos muchos productos se incluyen bajo condiciones de control o seguimiento. Cuando existe incertidumbre en cuanto a resultados o impacto, las comisiones pueden decidir incluir y financiar un producto durante un tiempo determinado, durante el cual se evaluará internamente el resultado. Es más, estas comisiones son seguramente los ámbitos donde se han incorporado de una forma más operativa las metodologías de evaluación económica a los criterios de selección de la oferta y de análisis del impacto.

A su vez, los Servicios de Farmacia hospitalarios establecen también acuerdos con los proveedores que son muy similares a los CRC. No solamente intercambian servicios (gestión de desabastecimientos, logística de distribución, servicios de formación, etc.) a cambio de la inclusión y del precio, sino que también acuerdan modelos de relación precio-volumen de prácticamente todos los tipos descritos.

En definitiva, la situación actual de la definición y gestión de los mecanismos de financiación y regulación de los precios de los medicamentos y las expectativas de incorporación de modelos de CRC entre financiadores y proveedores se resumen de la siguiente forma.

Desde la perspectiva de la macrogestión, se prevén pocos cambios en la normativa vigente, aunque las necesidades que se generarán a partir de los nuevos planteamientos derivados de la medicina individualizada (amén de los actuales que ya están sobre la mesa) deben tender a modificar posturas desde dos aspectos fundamentales:

- La presión ejercida por las CC. AA. ante los nuevos retos de gestionar y responsabilizarse de la prestación farmacéutica y sus resultados y, sin embargo, no disponer de mecanismos adaptados que tengan capacidad de dar respuesta.
- La propia oferta y la propia industria farmacéutica, seguramente en una actitud responsable para con la sostenibilidad del sistema, deberán adquirir posturas más activas que las actuales que les permitan, además, acceder en condiciones a los nuevos retos de mercado y reducir sus incertidumbres derivadas de los mecanismos reguladores existentes.

Desde la perspectiva de la microgestión, los proveedores, con mucho el entorno más activo del sistema y cada vez más sometido a políticas de corresponsabilización con el gasto, no sólo presionarán en la toma de decisiones de sus servicios de salud, sino que tomarán decisiones (como ya han hecho hasta ahora), entre las cuales pueden perfectamente ubicarse los modelos de CRC.

La situación no es la mejor, pero no hace imposible que se desarrollen experiencias. El problema fundamental es que si el nivel central y los mecanismos de cohesión no son capaces de dar una respuesta a los nuevos retos, aunque sólo sea incentivar a la periferia a hacer cosas e integrar las experiencias realizadas, el escenario fácilmente sería caótico a nivel de sistema y podría reportar problemas:

- Condiciones diferenciales de acceso a determinadas terapias según el entorno territorial e incluso el hospital en que se atiende a un paciente.
- Dificultades relevantes a la hora de integrar experiencias y resultados si el marco de acción no se ha definido antes de forma conjunta.
- Dificultades notables para la industria farmacéutica, que se va a encontrar con entornos diferentes, que toman decisiones diferentes, y, por tanto, con tantos submercados como ámbitos de decisión existan. Dificilmente la industria puede plantearse a corto plazo políticas de relación institucional o comerciales tan variadas en un entorno tan reducido.

CONCLUSIONES

Los mecanismos actuales de decisión para financiar y fijar los precios de los medicamentos presentan limitaciones instrumentales que no permiten una relación transparente que ponga encima de la mesa las incertidumbres asociadas a toda innovación terapéutica.

Si la situación actual ya es compleja, el Proyecto Genoma Humano y la Farmacogenética abren un campo de juego mucho más complicado, dado que genera expectativas de nuevas formas de diagnóstico y tratamiento basadas en la información genética propia del individuo, lo que anuncia una medicina individualizada para cada paciente.

Una de las fórmulas innovadoras que se proponen para financiar los medicamentos son los CRC, entendidos como cualquier tipo de acuerdo que distribuye los riesgos asociados a los resultados de una relación entre las partes implicadas, de forma que, ante las incertidumbres derivadas de una relación, el que paga y el que cobra comparten beneficios y riesgos. Se incluyen en este concepto un conjunto de mecanismos mediante los cuales financiador y proveedor comparten el riesgo.

Se dispone de experiencia en la aplicación de este tipo de relaciones, tanto en el ámbito de las aseguradoras privadas como en el de las aseguradoras públicas. Son relevantes las experiencias de las agencias reguladoras australiana y neozelandesa, y, sobre todo, del NHS. Estas entidades están aplicando modelos de riesgo compartido en la financiación y en el precio de innovaciones terapéuticas o en su aplicación a subpoblaciones seleccionadas.

Dichos modelos de relación pueden ser aplicables en la medicina individualizada que deriva de la Farmacogenómica y reportar beneficios en cuanto a reducir la incertidumbre para el financiador, así como posibilidades de desarrollo y mercado para la industria, amén de permitir el acceso a estas terapéuticas a pacientes que puedan obtener un beneficio diferencial de las mismas.

Estos modelos son aplicables en España como en cualquier otro país. El sistema español de fijación de precios y financiación actualmente vigente no los considera. No obstante, los entornos responsables más dinámicos del sistema sanitario, las CC. AA. y los hospitales, pueden identificar en estos instrumentos formas de relación estables y beneficiosas para con la industria farmacéutica en un futuro. Entendemos que es legalmente posible y técnicamente necesario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Puig-Junoy J, Meneu R. Aplicación de los contratos de riesgo compartido a la financiación de nuevos medicamentos. *Gestión Clínica y Sanitaria* 2006; 7 (3): 88-94.
2. Hall WD, Ward R, Liauw WS, Brien JE, Lu CY. Tailoring access to high cost, genetically targeted drugs. Editorial. *MJA* 2005; 182 (12): 607-8.

3. MacKinnon NJ, Kumar R. Prior authorization programs: A critical review of the literature. *Journal of Managed Care Pharmacy* 2001; 7: 297-302.
4. Puig-Junoy J. La financiación y la regulación del precio de los medicamentos en el Sistema Nacional de Salud: cambios y continuidad. Editorial. *Gaceta Sanitaria* 2007; 21 (1): 1-4.
5. Zaric GS, O'Brien BJ. Analysis of a pharmaceutical risk sharing agreement based on the purchaser's total budget. *Health Economics* 2005; 14: 793-803.
6. Wind K. Risk sharing schemes. Improving patient access to new drugs. *Hospital Pharmacist* 2008; 15: 114.
7. Pharmaceutical Management Agency of New Zealand (PHARMAC). Annual Review 1997. Disponible en <http://www.pharmac.govt.nz>.
8. Begg E, Sidwell A, Gardiner S, Nicholls G, Scott R. The sorry saga of the statins in New Zealand—pharmacopolitics *versus* patient care. *N Z Med J* 2003; 116 (1170): 360.
9. Clarke TR, Amato D, Deber RB. Managing public payment for high-cost, high-benefit treatment: enzyme replacement therapy for Gaucher's disease in Ontario. *CMAJ* 2001; 165 (5): 329-31.
10. Hughes DA, Tunnage B, Yeo ST. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? *QJM* 2005; 98 (11): 829-36.
11. Sheehan P. The Quality Use of Medicines: Serving Health and Economic Objectives? Background Paper National Medicines Policy Partnerships Workshop. Centre for Strategic Economic Studies. Victoria University (Melbourne). CSES Working Paper N.º 21. 2003.
12. Meldrup C. No cure, no pay. *BMJ* 2005; 330 (7502): 1262-4.
13. Toncs A. Merck offers money back guarantee on finasteride. *BMJ* 1994; 309: 1252-3.
14. Anderson P. Clozapine comes with money back offer. *Medical Post* 1995 May 15.
15. Curry S, Grothaus L, McAfee T, Pabiniak C. Use and cost-effectiveness of smoking-cessation services under four insurance plans in a health maintenance organization. *N Engl J Med* 1998; 339: 673-9.
16. Akehurst RL, Barnett D, Berry C, Bird S, Buxton M, Claxton K, *et al.* Guidance on the use of nicotine replacement therapy and bupropion for smoking cessation. National Institute for Health and Clinical Excellence. Disponible en www.nice.org.uk. Marzo de 2002.
17. Raw M, McNeill A, Coleman T. Lessons from the English Smoking Treatment Services. *Addiction* 2005; 100 (Suppl.): 84-91.
18. Jiménez Ruiz CA, de Granda Orive I, Solano Reina S. Pros y contras para la financiación de los tratamientos farmacológicos del tabaquismo. Editorial. *Revista de Patología Respiratoria* 2006; 9 (4): 173-4.
19. Birkett DJ, Mitchell AS, McManus P. A cost-effectiveness approach to drug subsidy and pricing in Australia. *Health affairs* 2001; 20: 104-14.
20. Lu CY, Williams K, March L, Sansom L, Bertouch J. Access to high cost drugs in Australia: Risk sharing scheme may set a new paradigm. Editorial. *BMJ* 2004; 329: 415-6.
21. Bulfone L, Harris A, Jackson T. Implementing evidence based cost-effectiveness in health: targeting utilisation and limiting use. Presented at the Australian Health Economics Society Conference. September 2004. Melbourne.
22. Chapman S, Reeve E, Rajaratnam G, Neary R. Setting up an outcomes guarantee for pharmaceuticals: new approach to risk sharing in primary care. *BMJ* 2003; 326: 707-9.
23. Chapman S, Reeve E, Price D, Rajaratnam G, Neary R. Outcomes guarantee for lipid-lowering drugs: results from a novel approach to risk sharing in primary care. *British Journal of Cardiology* 2004; 11: 205-10.
24. Little R. NHS to fund treatment for 10 000 patients with MS. *BMJ* 2002; 324: 316.
25. Department of Health. Cost-effective provision of disease modifying therapies for people with multiple sclerosis. *Health Service Circular* 2002/04 February 2002.
26. Sudlow CLM. Problems with UK government's risk sharing scheme for assessing drugs for multiple sclerosis. *BMJ* 2003; 326 (7385): 388-92.
27. Crinson I. The politics of regulation within the "modernized" NHS: The case of beta interferon and the "cost-effective" treatment of multiple sclerosis. *Critical Social Policy* 2004; 24 (1): 30-49.
28. Thomson D. British Position Statement on "Risk Sharing" Schemes in Oncology. Endorsed by British Oncology Pharmacy Association (BOPA) for use in NHS England. Cancer Network Pharmacists Forum. London, 2008.
29. Coyle D, Buxton M, O'Brian B. Stratified cost-effectiveness analysis: a framework for establishing efficient limited use criteria. *Health Economics* 2003; 12: 421-7.

Perspectivas de futuro de la atención oncológica

Josep M. Borràs Andrés

Profesor Agregado del Departamento de Ciencias Clínicas
Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL). Universidad de Barcelona
Director del Plan Director de Oncología
Departamento de Salud. Generalidad de Cataluña

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una patología que puede considerarse un laboratorio de los retos que debe afrontar la atención sanitaria en los próximos años. Entre los más destacados se encuentran la necesidad de coordinar profesionales de diversas especialidades médicas para garantizar una buena atención, la integración de la investigación traslacional y clínica en la atención sanitaria. Es un desarrollo clave para entender el rol de la investigación clínica en la atención oncológica; de hecho, en Oncología se defiende desde hace años que para algunos pacientes participar en un ensayo clínico es su mejor opción terapéutica (1). Otro ejemplo es el impacto del cambio de concepto que supone la terapia personalizada basada en marcadores de respuesta terapéutica. Para finalizar con esta lista limitada de características que pueden singularizar el papel innovador de la atención oncológica en el sistema sanitario, cabe mencionar el rol de los grupos de ayuda mutua.

Además de estas características, el aspecto más relevante es la repercusión del cáncer en la salud de la comunidad. Una idea de lo que supone en términos de riesgo se desprende de los datos siguientes: uno de cada tres ciudadanos de España será diagnosticado de cáncer en un momento de su vida y, en la actualidad, ya es la primera causa de mortalidad entre los hombres y la segunda entre las mujeres. Por otro lado, el impacto del cáncer en la percepción de la población como enfermedad de pronóstico fatal está cambiando de forma paralela a la mejora de los resultados terapéuticos, la difusión de los avances de la Oncología y de la investigación preclínica y clínica. Esta mejora de la percepción del pronóstico del cáncer es coherente con la evolución de la supervivencia en la población, como muestran los recientes resultados del proyecto EUROCARE (2).

Este capítulo se centra en los aspectos determinantes de la calidad de la atención oncológica, los desafíos que pueden plantearse en el futuro inmediato, y finaliza con unas consideraciones sobre el problema de la sos-

tenibilidad del sistema analizada en el contexto del sistema sanitario público.

CALIDAD DE LA ATENCIÓN ONCOLÓGICA

La primera pregunta que se debe plantear es cómo definir una atención oncológica de calidad. En un trabajo muy relevante que trataba de analizar cuáles eran los parámetros de calidad del sistema sanitario, el *Institute of Medicine* planteó una serie de criterios para definir la calidad de la atención oncológica (3), que se presentan en la **Tabla I** de forma resumida. Cabe destacar la cooperación

Tabla I. Criterios de la calidad asistencial en Oncología

- Atención sanitaria coordinada por un profesional sanitario, persona responsable
- Accesibilidad
- Atención multidisciplinaria transparente para los enfermos: se les deben explicar los cambios entre distintos especialistas, así como la responsabilidad de cada tratamiento y del conjunto
- Información disponible sobre la enfermedad
- Disponibilidad de apoyo psicosocial
- Protocolos existentes para el manejo de los problemas clínicos comunes
- Atención integral disponible en todos los servicios: desde la prevención al seguimiento postratamiento y la paliación
- Evaluación de los procesos asistenciales y de sus resultados clínicos para garantizar una buena calidad asistencial
- Rendición de cuentas de los resultados obtenidos con la atención oncológica
- Coste predeterminado aceptable

Modificado de Hewitt y Simone (3).

entre especialidades y entre niveles asistenciales, que es el signo distintivo del trabajo interdisciplinario y que debe ser explicada (de forma transparente) al paciente. Asimismo, debe quedar clara la responsabilidad de cada especialista en el tratamiento y el paciente ha de ser capaz de identificar un médico responsable de su tratamiento, que debe coordinar éste.

El principal problema que plantea la atención oncológica actual es la coordinación de los tratamientos quirúrgico, médico y radioterápico de manera comprensible para el paciente y efectiva clínicamente, sin tiempos perdidos por el camino entre pruebas diagnósticas o tratamientos. Existen evidencias suficientes que demuestran la mejora del pronóstico clínico de los pacientes como resultado de la atención multidisciplinaria organizada, aunque suscita retos organizativos y dificultades en la propia evaluación de los resultados (4, 5).

Un aspecto que cobra mayor relevancia con el paso del tiempo es la necesidad de evaluar los resultados terapéuticos y dar cuenta de ellos a la sociedad. El progresivo cambio del rol médico, de una situación paternalista en la que se suponía que se hacían bien las cosas por el mero hecho de la profesionalidad a una mayor relación entre iguales en la que el paciente puede opinar y decidir su grado de implicación en la decisión terapéutica (6), requiere que la bondad de los resultados de la acción médica sea documentada y explicada al paciente y a la sociedad, que en definitiva financia la sanidad. La publicación de los resultados clínicos, de esta manera accesibles a la población general, ha ganado en popularidad en los últimos años, aunque se debe mencionar que no ha demostrado los resultados esperados en cuanto a mejora de la capacidad de elección de los pacientes (7); en algunos casos es, incluso, contraproducente, por lo que no se considera una opción prioritaria. La manera de comunicar los resultados obtenidos por parte de los servicios de atención oncológica a la sociedad debe ser motivo de reflexión, ya que no es fácil tener en cuenta los diferentes factores que pueden influir en ellos.

ASPECTOS RELEVANTES DE LA ATENCIÓN ONCOLÓGICA DEL FUTURO

La planificación de la atención oncológica en los próximos años requiere que se identifiquen algunos aspectos clave que determinarán las opciones reales de que se dispone y los problemas que se deben afrontar. Entre ellos, nos parecen más relevantes: el número de nuevos casos esperables en los próximos años, el rol de las estrategias terapéuticas en el tratamiento del cáncer, los cambios que puede suponer la medicina individualizada en el marco de la medicina basada en la evidencia plasmados en guías de práctica clínica, y el rol de los profesionales en este contexto de cambios.

¿Más casos de cáncer?

El número de casos de cáncer en los próximos años dependerá de la tendencia en la incidencia y de los factores de riesgo que contribuyen a explicarla, de los cambios demográficos (dado que el cáncer tiene una fuerte relación con la edad), del impacto de las medidas preventivas y de las modificaciones que pueden introducir los cambios diagnósticos o terapéuticos. De forma muy resumida y sobre la base de los análisis efectuados con datos de los registros de incidencia y mortalidad catalanes (8), se puede prever: un aumento muy notable en el número de casos de cáncer, del orden del 35% entre los años 2005 y 2015. El principal factor que puede explicar este aumento es el envejecimiento de la población, junto con el crecimiento del número de habitantes. De hecho, España es el país que mayor proporción de mayores de 65 años tendrá en el año 2050 (del 17% actual al 35%) según las estimaciones europeas de Eurostat. Esta tendencia tiene una consecuencia directa sobre el número de casos nuevos y también permite destacar el envejecimiento de la misma población de pacientes, con una edad media que tiende a aumentar.

La evolución de los **tumores colorrectales, de pulmón, de mama y de próstata** determinará en gran medida el volumen global del cáncer en España, dado el porcentaje de estos diagnósticos. Los datos de las tendencias recientes permiten prever que el cáncer de pulmón se estabilizará o bajará en los hombres y aumentará en las mujeres (desde niveles de incidencia muy bajos); el cáncer colorrectal aumentará de forma significativa, guiado en buena parte por el impacto del envejecimiento de la población, como sucederá con el cáncer de mama (9). La mayor incertidumbre se encuentra en la previsión del cáncer de próstata, puesto que su aumento reciente se explica en gran parte por el efecto prevalencia de la difusión de la prueba de PSA (antígeno específico de la próstata) en España. En otros países, una vez pasado este efecto, su incidencia se ha estabilizado (10). Otros tumores relevantes serán el de estómago, cuya incidencia continúa en descenso; y los hematológicos, cuya evolución no será distinta de la que han experimentado en los últimos años.

La mayor prevalencia de **comorbilidad** en los pacientes diagnosticados de cáncer en edades avanzadas es un factor que influye de forma determinante sobre los tratamientos que reciben estos pacientes (11) y debe considerarse en las proyecciones de utilización de tratamientos en el futuro.

La repercusión de las **medidas preventivas** en la incidencia del cáncer no puede considerarse a corto plazo. Por ejemplo, el descenso de la prevalencia del consumo de tabaco iniciada en los hombres hace 20 años se está traduciendo ahora en una estabilización y en un descenso de la incidencia de cáncer pulmón, mientras que el aumento del consumo de tabaco en las mujeres (12) empieza a traducirse en un incremento de la incidencia y de

la mortalidad. La misma vacuna contra la infección del virus del papiloma humano sólo tendrá una traducción en la incidencia de este tumor en unos 20 años, asumiendo que sea efectiva (13). Por lo tanto, la tendencia principal en los próximos años será una continuidad de las recientemente observadas con los cambios más relevantes respecto de los cambios demográficos, la reducción del consumo de tabaco en los hombres y su evolución futura en las mujeres como aspectos esenciales, dado que es el factor de riesgo con mayor impacto en la incidencia (14).

Los cambios en las **técnicas diagnósticas** modifican la incidencia del cáncer y el estadio de su presentación en el momento del diagnóstico. El ejemplo más obvio es el aumento del cáncer de próstata tras la difusión de la prueba de PSA, pero otros menos evidentes son los derivados del TAC y de la resonancia magnética, y su impacto sobre el diagnóstico de tumores como los cerebrales, los renales o los de páncreas (15). Las técnicas moleculares han modificado también los criterios de estadificación en diferentes tumores, como los linfomas, y pueden servir para evaluar de forma distinta el pronóstico del paciente y su tratamiento. Estos aspectos deberán tenerse en cuenta en el análisis de las tendencias futuras de supervivencia (16).

La **supervivencia** es la principal medida de resultado clínico en Oncología. Los datos disponibles permiten establecer con claridad que aumenta de forma significativa en los países europeos, incluida España, pero que la variabilidad entre países es notable; existe un margen de mejora significativo en la supervivencia del cáncer en España en comparación con los que presentan mejores cifras en Europa (17). Estas disparidades pueden atribuirse a diferencias en el estadio en el momento del diagnóstico, a la calidad del tratamiento y a su eficacia. Sin embargo, los tumores en los que las diferencias entre países son menores son aquellos en los cuales el tratamiento es efectivo, como es el caso de los tumores testiculares o del linfoma de Hodgkin, mientras que las disparidades son más relevantes en tumores como el colorrectal, en el que existen medidas de cribado efectivas y la posibilidad de realizar un diagnóstico rápido y de calidad ante la presencia de síntomas, que se puede traducir en estadios más precoces en el momento del diagnóstico (18).

En resumen, cabe esperar que en los próximos años crezca el número absoluto de casos de cáncer, con mención especial del envejecimiento de los pacientes, que obliga a adaptar las estrategias terapéuticas tanto por la comorbilidad como por las preferencias de los mismos pacientes. Otro aspecto relevante es que existen diferencias de supervivencia significativas entre los países europeos que, aunque muestran una tendencia a reducirse, son un indicador claro del margen de mejora diagnóstico y terapéutico que se puede conseguir aplicando lo que ya se conoce como efectivo en la práctica clínica. Finalmente, la mejora de la supervivencia de los pacientes hace surgir nuevos

retos sanitarios, como el que plantean las necesidades médicas y psicosociales de los supervivientes a largo plazo, que crecerán en relevancia en los próximos años (19).

¿Cambia el perfil de los pacientes?

Uno de los aspectos de la atención oncológica que presentan mayores signos de cambio es el correspondiente al perfil de los pacientes en dos ámbitos radicalmente diferentes: las características del tumor diagnosticado y sus implicaciones terapéuticas y, en otro ámbito muy distinto, su participación en la decisión terapéutica.

En el primer caso, se constata que el estadio de presentación en el momento del diagnóstico se modifica, en general, en la dirección de mayor frecuencia de los estadios iniciales; y, lo que es más relevante, cambia el tratamiento que se aplica (20, 21). La estrategia terapéutica que se sigue en la práctica no sólo depende de las características del tumor, sino que está influida por otras variables como la edad o la comorbilidad.

La perspectiva de los pacientes está en un proceso de cambio significativo en España, similar al observado en otros países europeos. En un artículo que resume diversos estudios, Jovell presenta las principales conclusiones sobre lo que quieren los enfermos oncológicos (22): acceso más rápido y equitativo a los servicios sanitarios, personalización de la atención sanitaria, más tiempo de visita médica, mayor capacidad de elección de profesionales y de centros médicos, disponibilidad de información y más implicación en la toma de decisiones compartidas.

Por otro lado, el nuevo modelo de enfermo que se debe esperar en el futuro inmediato se caracteriza por que su nivel educativo es mayor, tiene acceso a Internet (que le facilita mayor información sobre la salud), incorpora la cultura de los derechos del consumidor, es más probable que forme parte de una asociación de ayuda mutua, busca activamente estrategias de autocuidado, percibe la salud como un bien individual que debe defender (que le garantiza derechos como enfermo) y quiere participar más en las decisiones sanitarias. Estos planteamientos son coherentes con los desarrollos europeos y con lo que se desprende de la **Tabla II**, que resume las demandas de los pacientes a partir de una revisión exhaustiva de la literatura médica europea (23).

Un aspecto que cabe destacar por su relevancia, a veces comparable a un iceberg, es la utilización de terapias alternativas y/o complementarias, sobre las cuales los pacientes quieren disponer de información fiable. Ello supone que se debe establecer un marco de relación profesional sanitario-paciente que promueva hablar con franqueza del tema y que el médico no lo contemple como una amenaza o como algo que debe despreciar. La prevalencia de su uso en Europa es importante (en torno al 35% de los pacientes con cáncer declaran haberlas utilizado), y su frecuencia es mayor en las mujeres, en los jó-

venes y en los pacientes con un elevado nivel educativo (24), lo cual rompe con algunas de las ideas preconcebidas. A este respecto, la variedad de terapias es notable. En la encuesta europea se identificaron 58, lo cual da una idea de la magnitud y de la diversidad de los productos y de las terapias implicados. El principal motivo declarado por los pacientes es que creen que refuerzan su capacidad de luchar contra el cáncer.

Motivos distintos a los propios de la evidencia científica o de la investigación clínica pueden generar las demandas de los pacientes. El acceso a los tratamientos en fase experimental, aunque la evidencia de su eficacia en ese momento sea inexistente, es un fenómeno cada vez más frecuente que plantea cuestiones éticas a los profesionales y a las organizaciones sanitarias. A pesar de que se suelen recordar las historias con éxito, también puede ser interesante mencionar las que no lo tuvieron, ya que deben ser motivo de reflexión por sus consecuencias (25).

La experiencia vivida con la quimioterapia en dosis elevadas en el cáncer de mama es un buen ejemplo de ello, teniendo en cuenta la cantidad de mujeres y de países afectados. Basándose en estudios clínicos en fase II, una coalición de asociaciones de pacientes, clínicos con interés, liderazgo en el desarrollo e intereses económicos exigió el acceso a este tratamiento. Esta exigencia imposibilitó que se reclutaran pacientes en los ensayos en fase III americanos, y hasta la publicación de un ensayo holandés no se pudieron demostrar claramente la ineficacia de esta estrategia y su toxicidad. Dicha experiencia influyó considerablemente en el desarrollo de

una *evidence based advocacy* (26), cuyos principios se presentan en la **Tabla III**.

Considero que deberíamos aprender de esta historia y evitar crear nuevas expectativas en los pacientes a partir de tratamientos de eficacia no probada que luego se demuestran excesivas. Hay que tener en cuenta que los pacientes son, precisamente, la parte vulnerable y manipulable de este asunto. En efecto, es difícil hacer comprender a un paciente sin expectativas de tratamiento con intención curativa que debe esperar a que un nuevo ensayo clínico termine de ser publicado para acceder a un tratamiento, cuando legítimamente puede pensar que no tendrá tiempo de beneficiarse del mismo. Sin embargo, se debe recordar que el objetivo de un ensayo clínico es evaluar la eficacia de un tratamiento y, sólo de forma secundaria, se puede concebir como un instrumento para facilitar el acceso a nuevos fármacos de los que no se conocen los efectos adversos ni su eficacia de forma suficiente, por el mismo hecho de estar en fase de investigación clínica.

No entenderlo así retrasa el conocimiento científico y expone a los pacientes a riesgos innecesarios, como se demostró con la quimioterapia de alta tasa de dosis en el cáncer de mama. Dicho de otra manera, lo nuevo no es necesariamente lo mejor y los principales avances reales hoy en día se deben conseguir aplicando lo que se sabe que es efectivo con una elevada calidad.

Tabla II. Demandas de los pacientes

- Apoyo práctico: saber cómo les afecta el cáncer a su vida y cómo afrontar los problemas relacionados con la enfermedad
- Apoyo emocional facilitado por todos los profesionales
- Ser considerados personas enfermas, no un número
- Poder decidir qué grado de participación tienen en la decisión terapéutica
- Tratamiento cerca de casa, en el caso de que la calidad asistencial sea similar
- Menor tiempo de espera en el diagnóstico, en el tratamiento y en el seguimiento
- Seguimiento: planificado y centrado en sus necesidades, y que evite las repeticiones innecesarias
- Tratamientos complementarios: recibir información y tener acceso
- Atención sanitaria competente y especializada
- Servicios “hosteleros” de calidad

Fuente: Manchester Centre for Healthcare Management (23).

Tabla III. Algunas lecciones aprendidas de la historia de las innovaciones terapéuticas a partir del ejemplo de la quimioterapia en altas dosis en el cáncer de mama

- Las innovaciones no son necesariamente mejores que el tratamiento aprobado para una indicación específica
- Más no es necesariamente mejor
- Los ensayos clínicos en fase II sin grupo control concurrente corren el riesgo de presentar numerosos sesgos
- Los resultados esperanzadores influyen a los médicos, como a todo el mundo, aunque después pueden no confirmarse
- La influencia de los grupos de ayuda mutua debe emplearse con prudencia
- Cuando no existen ensayos clínicos bien diseñados, todo el mundo pierde
- Se debe distinguir entre activistas que persiguen acceder de forma rápida a nuevos fármacos en fase de investigación y activistas por una Oncología basada en la evidencia

Fuente: M. Mayer (26).

¿Cambia el rol de los profesionales?

Los criterios que se han mencionado al inicio de este capítulo sobre la calidad de la atención oncológica, junto con los cambios en el rol de los pacientes, tienen necesariamente consecuencias sobre el rol de los profesionales en el sistema sanitario y en la organización de las instituciones hospitalarias. Si se quiere llevar a cabo de forma apropiada, el tratamiento multidisciplinario requiere, entre otros, los siguientes cambios:

- Crear un comité de tumores con la participación de los especialistas implicados en el diagnóstico y en el tratamiento del tumor, que se reúna periódicamente para discutir los nuevos casos que se presenten en el centro.
- Definir un protocolo que tenga en cuenta los distintos tratamientos para cada tipo de tumor, su secuencia y los intervalos de tiempo aceptable, de forma que en el comité sólo se discutan las singularidades de los casos clínicos presentados.
- Determinar el grado de responsabilidad que se adquiere sobre cada tratamiento en el marco de una propuesta terapéutica multidisciplinaria. No se debe olvidar que decidir conjuntamente un tratamiento no limita la responsabilidad directa del médico sobre la parte del mismo que él efectúa y, por otro lado, debe existir un responsable identificable por el paciente del conjunto del proceso asistencial.
- Teniendo en cuenta la complejidad de la “navegación” del paciente por los tratamientos implicados, servicios asistenciales, pruebas y, en muchos casos, distintos centros hospitalarios a lo largo del proceso terapéutico, debe evaluarse la conveniencia de crear la figura de un gestor del caso que guíe al paciente durante todo su proceso asistencial y que sea su referente para las múltiples dudas que le surjan en el tiempo que transcurre el proceso asistencial (27). También puede ser enormemente útil facilitar información contrastada sobre aspectos habitualmente poco considerados por los médicos, como la dieta, los cuidados básicos o las terapias alternativas.

Este conjunto de cambios, que forman parte de la perspectiva multidisciplinaria, son un objetivo que debe implantarse en España promovido por la estrategia contra el cáncer del Ministerio de Sanidad y Consumo, aprobada por el Consejo Interterritorial (28).

El proceso se debe llevar a cabo en el contexto del cambio de rol de los pacientes que se ha comentado antes y de un cuestionamiento significativo de la autoridad profesional. Un primer ejemplo es el creciente número de segundas opiniones en Oncología, que ha obligado a regular el acceso a las mismas en distintas comunidades autónomas. Un segundo ejemplo son los problemas de

cumplimiento de la medicación oncológica observados en distintas localizaciones tumorales (29, 30). Este conjunto de ejemplos son una muestra del cambio de rol que los profesionales deben plantearse para afrontar las evoluciones de los pacientes y que debe conducir a un nuevo tipo de relación entre el profesional y el paciente (31).

¿Cuál será el rol de las distintas estrategias terapéuticas?

La terapia oncológica está inmersa en un proceso de innovación continuado que, con grados de beneficio variables según cada innovación, tiene como consecuencia mejoras en el pronóstico y en la calidad de vida del paciente. Se pueden diferenciar tres componentes de mejoras en el pronóstico: en el primer grupo, los avances reales con impacto en la supervivencia a largo plazo de los pacientes, que pueden medirse a través de los cambios en la supervivencia a cinco años; en el segundo grupo, los avances reales que mejoran en algunas semanas o meses la supervivencia de un paciente y que, por tanto, deben medirse en progresos en la mediana de meses de supervivencia tras el diagnóstico; y el tercer grupo, los progresos que se producen en áreas más difusas (y difíciles de evaluar de forma consensuada), como la calidad de vida, la conveniencia del paciente, o bien los progresos que únicamente afectan a grupos muy específicos de pacientes, como la segunda línea de quimioterapia en tumores raros. Existe un cuarto grupo que no comentaré, a saber, los no avances o los fracasos en la terapia oncológica, uno de cuyos últimos episodios son las dosis elevadas de quimioterapia en el cáncer de mama.

Entre los avances de los últimos años, los más frecuentes son los del tercer grupo, seguidos de los del segundo; sólo existe alguno que claramente se pueda considerar del primer grupo, como es el caso de imatinib en la leucemia mieloide crónica. Por consiguiente, se está viviendo un momento en el que los fundamentos del tratamiento están cambiando (medicina personalizada o individualizada, fármacos diseñados para dianas terapéuticas específicas, entre otros), pero su impacto en la supervivencia a cinco años todavía está pendiente de una valoración específica que permita distinguir las mejoras en el diagnóstico y avanzar el estudio de las mejoras terapéuticas con impacto en la supervivencia.

Un aspecto clave, sobre todo cuando se habla de Farmacogenómica en Oncología, es no olvidar que continuarán siendo relevantes en la terapia de los pacientes con cáncer las estrategias terapéuticas esenciales como la cirugía, que evoluciona hacia la extirpación más precisa del tumor y hacia la mayor preservación posible del órgano. Un ejemplo de sus avances más recientes es la introducción de las técnicas de laparoscopia en la cirugía oncológica o las oportunidades que ofrece la combinación de la cirugía con las nuevas técnicas de imagen. Por otro lado, los avances en radioterapia también son de

gran relevancia para mejorar la calidad de vida del paciente como consecuencia de la mayor precisión conseguida mediante la combinación con tecnologías de diagnóstico por la imagen; por tanto, la eficacia de la radioterapia continuará siendo elevada en combinación con otras terapias en el tratamiento de la enfermedad local y en la prevención de la recidiva (32).

Es esencial recordar que la gran mayoría de los nuevos tratamientos farmacológicos introducidos son complementarios y no sustitutivos de los existentes, por lo que se deben centrar los esfuerzos en aplicar bien lo que ya se sabe que es efectivo y esperar que la investigación continúe aportando nuevas opciones efectivas para mejorar el pronóstico de los pacientes afectados de cáncer. En este sentido, no parece que en los próximos años vaya a cambiar de manera notable el rol de las estrategias terapéuticas en Oncología, sino que los avances continuarán en todas ellas de forma paralela. Desde una perspectiva de planificación de los servicios sanitarios, esto se debe traducir en mantener el énfasis en las distintas estrategias combinadas y aplicadas de forma efectiva y coordinada, así como en la evaluación de los resultados en la práctica clínica, hecho desgraciadamente poco frecuente en España.

¿Guías de práctica clínica versus medicina individualizada?

El desarrollo de la Farmacogenómica en la Oncología se ha asociado con frecuencia a la personalización de los tratamientos. Se ha de considerar cómo combinar esta perspectiva con las guías de práctica clínica que se están proponiendo en los planes de cáncer que se desarrollan en todos los países.

Las guías de práctica clínica habitualmente contemplan las diferentes estrategias terapéuticas que disponen de evidencia científica sólida y evaluada mediante criterios de calidad conocidos. La dificultad que generalmente se plantea es cómo afrontar las denominadas zonas grises, ámbitos en los que no existe evidencia pero sí consenso sobre cuál es la opción aceptada (33). Se puede añadir otra crítica frecuente, aquella que las define como una manera de practicar la medicina rígida, que no considera la singularidad de cada caso clínico. Finalmente, también se ha referido que son un instrumento de contención de costes, no de mejora de la calidad asistencial.

Considero que todas estas críticas no tienen un fundamento sólido, siempre que las guías incluyan las distintas opciones con evidencia suficiente que permita aplicar el juicio clínico en el caso concreto (34), que es la manera en que un médico debe aplicar los conocimientos de la Medicina. Un razonamiento similar se puede aplicar al problema planteado en la medicina personalizada: se deberán conocer los criterios bajo los cuales se puede aplicar un tratamiento de efectividad demostrada en la práctica clínica, ya sea para un paciente, ya sea para un grupo de pacientes, establecidos con un marcador de pronóstico o de respues-

ta terapéutica. Y estos criterios son los que deben recoger las guías. El problema quizás se encuentre en cómo demostrar y evaluar la evidencia para este tipo de tratamientos individualizados, aspectos metodológicos que no se han resuelto bien en la práctica clínica (35) y que no son atribuibles a las guías de práctica clínica. De hecho, el *Institute of Medicine* está promoviendo las guías como una parte esencial de su estrategia para centrar la atención médica en lo que es efectivo para el paciente (36).

En resumen, no considero que exista contradicción alguna entre la necesidad de conocer cuál es el tratamiento acordado que un sistema sanitario debe ofrecer a los pacientes con cáncer, que es lo que recogen las guías de práctica clínica, con un fundamento claro y metodológicamente reproducible, y el desarrollo de la medicina individualizada. El problema está más en el tipo de evidencia que puede servir para demostrar este tipo de tratamientos y en la validez de los marcadores que deben utilizarse para establecer la personalización terapéutica.

LA EQUIDAD COMO VALOR FUNDAMENTAL EN EL SISTEMA SANITARIO EN EL MARCO DE UNA ATENCIÓN MÉDICA INDIVIDUALIZADA

La equidad en el acceso a los tratamientos debe ser un valor fundamental en el momento de planificar los servicios sanitarios e introducir las innovaciones terapéuticas. Garantizar la igualdad de acceso en caso de igual necesidad ha de ser un principio básico en un sistema sanitario público como es el español. El problema es cómo se puede garantizar. Tres aspectos son relevantes:

- Clarificar cuál es el tratamiento óptimo al que se debe tener acceso.
- Establecer medidas que eviten que la distancia o los factores relacionados con el acceso al hospital influyan sobre la decisión terapéutica.
- Evaluar los resultados clínicos para garantizar que la calidad de los tratamientos sea similar.

Defender la equidad en el acceso no debe ser motivo para evitar las innovaciones terapéuticas y organizativas que, por su propia naturaleza, no pueden introducirse de forma igualitaria.

Una manera de explicitar el tratamiento al que los pacientes deben tener acceso garantizado en el marco de un sistema sanitario público son las guías de práctica clínica actualizadas periódicamente y evaluadas. Por otro lado, la posible asociación entre la distancia respecto del centro hospitalario o el lugar de residencia y el tipo de tratamiento recibido o su calidad, así como la variabilidad en la práctica clínica y los resultados clínicos, deben ser objeto de evaluación sistemática y periódica en cada territorio. No pasa inadvertido que evaluar o auditar es una práctica poco frecuente en España,

pero no hay mejor manera de aprender y de continuar avanzando hacia lo que no deja de ser un objetivo que está continuamente en movimiento, a saber, la equidad de acceso y de resultados.

Un aspecto específico en la práctica relacionado con la equidad de acceso a los tratamientos es la utilización desigual según los hospitales y los profesionales de los fármacos en fase de investigación clínica en una indicación (por ejemplo, en el tratamiento adyuvante), pero que han sido aprobados para otra (por ejemplo, en el tratamiento del cáncer metastásico); ello promueve el uso *off-label* y, por tanto, no autorizado en este supuesto. Muchos oncólogos lo considerarían un uso razonable (en todo caso, únicamente pendiente de la finalización del periodo de evaluación de los resultados), pero en sentido estricto no debería efectuarse fuera del protocolo de investigación.

Lo relevante aquí es que su utilización depende mucho de los criterios de gestión de cada hospital o de las expectativas profesionales respecto de la eficacia previsible del fármaco una vez finalizado el ensayo clínico. Esto plantea problemas que deben abordarse en el marco de la política y de la gestión sanitaria (37), ya que indudablemente crea inequidades y confusión en los pacientes, que perciben que la administración de un fármaco no depende de criterios médicos y es hospital-dependiente.

Un problema adicional es el debate social que debería plantearse sobre el acceso a estos fármacos en la sanidad privada, cuando no se han considerado indicados o coste-efectivos en el sistema sanitario público. Un punto que debería analizarse es el resultado clínico de los tratamientos efectuados, lo cual podría contribuir a mejorar la información sobre la efectividad de estas indicaciones en el sector privado.

IMPACTO ECONÓMICO DE LOS NUEVOS FÁRMACOS: COSTE-EFECTIVIDAD E IMPACTO PRESUPUESTARIO

Todos los avances recientes del diagnóstico y del tratamiento oncológicos se caracterizan por un denominador común: un coste comparativamente muy elevado respecto de los existentes. Frente a esta situación, cada vez con más frecuencia los países introducen evaluaciones económicas, en general análisis de coste-efectividad, para determinar si vale la pena financiar públicamente el nuevo tratamiento. El caso del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) en el Reino Unido es paradigmático por lo que ha supuesto de referente, tanto para criticarlo como para tomarlo de ejemplo de cómo se pueden hacer las cosas (38). De hecho, la polémica ha sido notable cuando el NICE ha dictaminado que algunos fármacos oncológicos no eran coste-efectivos y, por tanto, no debían ser financiados por el *National Health Service* (NHS), cuando otros países europeos los financiaban pú-

blicamente. Un aspecto muy criticado ha sido el punto de corte de la razón coste-efectividad para decidir que una terapia es coste-efectiva, debate que no se comentará en este capítulo para centrarse en el sistema de financiación de los fármacos.

Existen evidencias de que el tipo de financiación de los nuevos fármacos influye sobre su velocidad de adopción (39, 40), y ello puede crear desigualdades en su uso dentro de un mismo país y entre fármacos, según sea el mecanismo de financiación y la presencia de un fondo de financiación específico para el fármaco, diferenciado de la financiación del hospital (41). Los sistemas de financiación de los fármacos se dividen, en lo que es relevante para esta discusión, entre los que incluyen el coste de los fármacos en el precio pagado por el tratamiento global (ya sea en el presupuesto asignado al hospital, ya sea en el precio pagado por el alta) y los que separan la financiación del coste del fármaco del resto de la actividad asistencial mediante un fondo para fármacos de coste elevado (existente en varias comunidades autónomas o en países como Francia).

En el primer caso, el coste de la innovación debe ser asumido por el hospital y favorece la aplicación de criterios restrictivos para introducir un fármaco de alto coste en el hospital, así como un mayor riesgo de variabilidad en las decisiones terapéuticas entre hospitales. En cambio, la creación de un fondo específico de financiación evita el riesgo económico para el hospital, lo transfiere al financiador público y limita la responsabilidad del hospital en el momento de garantizar el buen uso del fármaco. Por tanto, el comportamiento de los diferentes actores implicados no es indiferente respecto del sistema de financiación.

Para complicarlo un poco más, en diferentes sistemas sanitarios, incluyendo el de varias comunidades autónomas españolas, los fármacos de coste elevado administrados en el hospital de día se financian por un mecanismo de fondo específico, mientras que, si el paciente está hospitalizado, el coste del fármaco se incluye en la tarifa pagada por la hospitalización. Por consiguiente, no sólo es relevante el mecanismo de la financiación pública, sino también si se debe financiar desde el presupuesto hospitalario o desde un fondo específico, y si existe variación del mecanismo de financiación según el lugar de la administración del fármaco. Todos estos aspectos adquieren una complejidad adicional en el caso de la quimioterapia oral, que puede distribuirse mediante oficina de farmacia y, por lo tanto, tiene un marco de financiación distinto (42).

El efecto de los nuevos fármacos sobre el presupuesto anual es creciente, muy por encima del crecimiento de la economía o del presupuesto hospitalario global, lo que causa que su impacto presupuestario sea enormemente significativo. Los fármacos oncológicos son un ámbito singular, dado el volumen de nuevos fármacos desarro-

llados mediante biotecnología. Asimismo, ha sido un área de elevada inversión en I+D por parte de la industria (43), lo que hace prever que esta tendencia continuará en los próximos años.

En este contexto, no sorprende que diferentes sistemas sanitarios se planteen mecanismos de evaluación económica para valorar si el gasto en estos fármacos es coste-efectivo. Ello ha generado preocupación en los sectores implicados, porque se están cambiando las reglas clásicas de financiación, que se basaban en que, una vez que el fármaco era aprobado por la agencia reguladora, su financiación pública era una consecuencia lógica. El NICE, junto con un número creciente de países, ha introducido los citados criterios de evaluación económica o de modificación de precios si el tratamiento se aprueba para más indicaciones de las iniciales.

Está claro que el problema de fondo es el coste creciente a un ritmo que, a corto o medio plazo, será difícil de financiar si no se recortan las prestaciones o se amplía el presupuesto sanitario hasta porcentajes de PIB mucho más elevados, y el criterio para decidir qué hacer depende del país y del debate social generado. No hay duda de que la población valora el tratamiento del cáncer como muy relevante entre los distintos problemas de salud. Pero los beneficios de varios de los fármacos introducidos no suponen cambios radicales en el pronóstico de los pacientes, sino avances significativos frente a los cuales es legítimo preguntarse si vale la pena el coste que se debe pagar.

Un ejemplo del coste que suponen estos fármacos lo ofrece el cáncer colorrectal, en el que el tratamiento adyuvante clásico de la década de 1990 costaba mensualmente 36 euros, mientras que los aceptados en la actualidad cuestan 1.382 euros. El impacto en el presupuesto supone un coste incremental de 18,3 millones de euros en Cataluña. En el caso del cáncer metastásico, el impacto presupuestario puede implicar un coste incremental de 27,9 millones de euros en Cataluña (44); otros autores encuentran cifras equiparables (45). Por otro lado, cabe ponerlo en relación con las ganancias en términos de meses de vida obtenidos, que se sitúan en torno a cuatro meses más por cada avance terapéutico (46).

Por consiguiente, es indudable el impacto que tienen dichos tratamientos en el presupuesto sanitario dedicado a Oncología. Deben considerarse también a la luz de lo que aportan para el conjunto de los pacientes afectados del tumor específico y los costes que suponen, de forma similar a como se está debatiendo en otros países. El problema es cómo se efectúa este debate en España y cómo se deciden entre las diferentes comunidades autónomas, cuyos intereses a veces no coinciden, los criterios para financiar los nuevos tratamientos. Lo que parece inevitable es que se debata y se decida cómo hacer sostenible este crecimiento.

¿SERÁ SOSTENIBLE EL SISTEMA SANITARIO?

Como se ha comentado, la hipótesis más razonable es que se introduzcan un número importante de nuevos fármacos a un coste elevado en relación con el tratamiento anterior de comparación y cuyos beneficios terapéuticos puede que no sean muy notables en términos de supervivencia. Ello abrirá un debate sobre si es sostenible el crecimiento del presupuesto que se debe dedicar a financiarlos y sobre si es compatible con las prioridades existentes en otros ámbitos de la Medicina, como la patología cardiovascular o neurológica.

A este respecto, existen diversas opciones para hacer frente al problema, tal y como se plantean en diferentes países europeos:

- **Financiar el tratamiento nuevo a costa del paciente:** generaría un sistema sanitario de doble acceso, esto es, quien pueda pagar dispondrá del tratamiento y quien no pueda recibirá el tratamiento clásico. El caso más reciente de evaluación de esta opción se está planteando en el marco del sistema sanitario inglés (47).
- **Financiar sólo las indicaciones aprobadas de forma estricta, a partir del criterio aprobado de indicación del fármaco basado en la evidencia científica:** esta opción, en teoría la más razonable y basada en la evidencia, requiere un sistema de información eficaz, así como voluntad y el criterio consistente frente a las zonas grises de las indicaciones terapéuticas, por parte de los gestores de los centros y de los responsables clínicos. Éstos han de garantizar que frente a casos iguales se aplique el mismo criterio y se reduzca al mínimo la variabilidad en la práctica clínica. El principal problema se encuentra en el manejo de los fármacos *off-label* en la práctica clínica, problema muy frecuente y que puede estar sujeto a distintas interpretaciones según los hospitales y los profesionales.
- **Complementar la opción anterior con evaluaciones de coste-efectividad y modificaciones del precio si cambian las indicaciones, aparecen nuevos fármacos para la misma indicación o se introducen genéricos:** en el modelo del NICE, cuando la razón coste-efectividad supera un determinado valor prefijado y conocido, el fármaco en cuestión no es financiado por el NHS.
- **Compartir riesgos entre la industria (que paga el fármaco si no es efectivo en un paciente durante el tiempo necesario para demostrar la ineficacia) y el sistema sanitario (que paga el fármaco si es eficaz en el paciente) (48):** es la opción iniciada de forma más reciente. La discusión principal consiste en cómo

se define y evalúa la respuesta terapéutica en cada paciente y para cada fármaco, aunque difícilmente puede ser una opción válida para un número elevado de fármacos. Los sistemas de información para garantizar su cumplimiento deben ser fiables y contener información clínica con objeto de valorar la respuesta terapéutica, lo que orienta a que se aplique a un número de fármacos reducido (49).

Los tres últimos puntos combinados pueden servir para garantizar un sistema que promueva el acceso a los tratamientos de eficacia probada y coste-eficaces a los pacientes que se pueden beneficiar de forma más efectiva. En la práctica de la gestión sanitaria, el problema está en valorar si es posible restringir las indicaciones de fármacos (incluyendo los *off-label*) para segundas líneas o posteriores, en las cuales la evidencia es menor o a veces limitada a experiencias personales de difícil contraste empírico, así como para los tumores de baja frecuencia (como los pediátricos, de gran relevancia social), y que esto se lleve a cabo garantizando la equidad de acceso para todos los pacientes afectados por la misma patología.

En el Reino Unido, el debate sobre la posibilidad de permitir que los fármacos considerados no coste-efectivos por el NICE sean administrados por parte de un hospital público o privado, y financiados por el propio paciente, es un buen ejemplo de lo que pueden suponer estas tres opciones consideradas de forma conjunta desde un punto de vista ético y de política sanitaria (50-52).

En resumen, no existen soluciones fáciles para un problema que afrontan todos los sistemas sanitarios y para el que no hay una solución clara que establezca un equilibrio entre la necesidad de ofrecer el mejor tratamiento disponible y el impacto económico en el sistema sanitario de financiación pública.

A MODO DE CONCLUSIONES

Para terminar, es conveniente recordar que lo mejor que se puede hacer ahora por los pacientes que están siendo diagnosticados de cáncer es aplicar con la calidad necesaria los tratamientos de que se dispone en la actualidad y de forma que se garantice la equidad en el acceso y, en igual situación clínica, la equidad en los resultados.

Los principios que han de guiar cualquier solución de sostenibilidad en Oncología deben tener en cuenta que:

- El primer tratamiento es el principal determinante de la respuesta a la terapia e implica, en la mayoría de los casos, la combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia, además de un buen diagnóstico; todo ello de manera coordinada. Ninguna estrategia terapéutica por sí misma soluciona un problema en la calidad de la práctica clínica de otra.
- La equidad de acceso al tratamiento debe ser un criterio básico en un sistema sanitario público.
- Todo sistema sanitario debe decidir cómo y qué tratamientos innovadores financiar, pero los criterios deben conocerse y no generar problemas de financiación en otros ámbitos médicos.
- La discusión caso por caso debe complementarse con medidas que garanticen la consistencia entre los diferentes actores del sistema sanitario: a igual necesidad, igual acceso y tratamiento basado en guías de práctica clínica que se apoyen en la evidencia.
- Evaluar los resultados clínicos en cada centro sanitario y en el sistema sanitario en su conjunto, a partir de registros hospitalarios y poblacionales, debe ser un objetivo esencial para situar la discusión, no en lo que se puede avanzar en la teoría, sino en qué resultados se están obteniendo en la práctica asistencial y poder compararla con la de otros centros y países.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lawrence W. Improving clinical treatment by expanding clinical trials. *CA Cancer J Clin* 1990; 40: 69-70.
2. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, *et al.* Recent cancer survival in Europe: a 2000-2002 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784-96.
3. Hewitt M, Simone J (eds.). Ensuring quality of cancer care. Washington DC: National Academy Press 1999.
4. Gouveia J, Coleman MP, Haward R, Zanetti R, Hakama M, Borràs JM, Primic-Zakelj M, de Koning HJ, Travado L. Improving cancer control in the European Union: conclusions from the Lisbon roundtable under the Portuguese EU presidency, 2007. *Eur J Cancer* 2008 (in press).
5. Haward RA. The Calman-Hine report: a personal retrospective on the UK's first comprehensive policy on cancer services. *Lancet Oncol* 2006; 7: 336-46.
6. Coulter A. Partnership with patients: the pros and cons of shared clinical decision-making. *J Health Serv Res Policy* 1997; 2: 112-21.
7. Marshall M, Shekelle P, Brook R, Leatherman S. Dying to know: public release of information about quality of health care. London: Nuffield Institute 2000.
8. Borràs JM, Gispert R, Izquierdo A (coords.). El impacto del cáncer en Cataluña. *Med Clin* 2008 (Supl.) (en prensa).
9. Clèries R, Ribes J, Esteban L, Martínez JM, Borràs JM. Trime trends of breast cancer mortality in Spain during the period 1977-2001 and Bayesian approach for projections during 2002-2016. *Ann Oncol* 2006; 17: 1783-91.
10. Lilja H, Ulmert D, Vickers A. Prostate specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. *Nature Rev Cancer* 2008; 8: 269-78.

11. Lemmens VEPP, van Halteren AH, Janssen-Heijnen MLG, *et al.* Adjuvant treatment for elderly patients with stage III colon cancer in the southern Netherlands is affected by socioeconomic status, gender and comorbidity. *Ann Oncol* 2005; 16: 767-72.
12. Borràs JM, Fernández E, Schiaffino A, Borrell C, La Vecchia C. Patterns of smoking initiation in Catalonia (Spain) from 1948 to 1992. *Am J Public Health* 2000; 90: 1459-62.
13. Bosch FX, Castellsague X, de Sanjose S. HPV and cervical cancer: screening or vaccination? *Br J Cancer* 2008; 98: 15-21.
14. Soerjomataram I, de Vries E, Pukkala E, Coebergh JWW. Excess of cancers in Europe: a study of eleven major cancers amenable to lifestyle change. *Int J Cancer* 2007; 120: 1336-43.
15. Coebergh JWW, van der Heijden LH, Janssen-Heijnen MLG (eds.). *Cancer incidence and survival*. Eindhoven: Eindhoven Cancer Registry 2002.
16. Christensen D. The Will Rogers phenomenon: roping the effect of a new cancer staging system. *JNCI* 2003; 95: 1105-6.
17. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, *et al.* Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancers since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008 (in press).
18. Mitry E, Bouvier AM, Esteve J, Faivre J. Improvement in colorectal cancer survival: a population based study. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2297-303.
19. Aziz NM. Cancer survivorship research: state of knowledge, challenges and opportunities. *Acta Oncol* 2007; 46: 417-32.
20. Faivre J, Lemmens VEPP, Quipourt V, Bouvier AM. Management and survival of colorectal cancer in the elderly: an overview of population-based studies. *Eur J cancer* 2007; 43: 2279-84.
21. Janssen-Heijnen MLG, Maas HAAM, Houterman S, Lemmens VEPP, Rutten HJT, Coebergh JWW. Comorbidity in older surgical patients: influence on patient care and outcomes. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2179-93.
22. Jovell A. La historia natural de la profesión médica vista por un paciente. *Monografías Humanitas: Humanidades médicas* 2004; 7: 23-33 (disponible en www.fundacionmbm.org; acceso el 2 de septiembre de 2008).
23. Boyd A. Management and organisation of cancer treatment services. Manchester: Manchester Centre for Healthcare Management 2003 (disponible en www.mbs.ac.uk/research/publicpolicy/previous-projects.aspx).
24. Molassiotis A, Fernández-Ortega P, Pud D, *et al.* Use of complementary and alternative medicine in cancer patients: an European survey. *Ann Oncol* 2005; 16: 655-63.
25. Rettig R. *False hope: Bone marrow transplantation for breast cancer*. New York: Oxford University Press 2007.
26. Mayer M. From access to evidence: and advocates journey. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3881-4.
27. Dohan D, Schrag D. Using navigators to improve care of underserved patients: current practices and approaches. *Cancer* 2005; 104: 845-55.
28. *Estrategia contra el Cáncer*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo 2006.
29. Partridge A, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *JNCI* 2002; 94: 652-61.
30. Borràs JM, Sánchez-Hernández A, Navarro M, *et al.* Compliance, satisfaction and quality of life of patients with CRC receiving home chemotherapy or outpatient treatment: a randomized control trial. *BMJ* 2001; 322: 826-32.
31. Say R, Thompson RT. The importance of patient preferences in treatment decisions: challenges for doctors. *BMJ* 2003; 327: 542-5.
32. Sikora K. Drugs for cancer. En: Coleman M, Alexe DM, Albrecht T, McKee M (eds.). *Responding to the challenge of cancer in Europe*. Ljubljana: Institute of Public Health of the Republic of Slovenia 2008: 93-112 (Disponible en www.who.dk/observatory).
33. Straus SE, Sackett DL. Applying evidence to the individual patient. *Ann Oncol* 1999; 10: 29-32.
34. Downie R. *Clinical judgement*. Oxford: Oxford University Press 2000.
35. Ransohoff DF. How to improve reliability and efficiency of research about molecular makers: role of phases, guidelines and study design. *J Clin Epidemiol* 2007; 60: 1205-19.
36. Eden J, Wheatley B, McNeil B, Sox H (eds.). *Knowing what works in health care: a roadmap for the nation*. Washington: National Academy Press 2008.
37. Casali PG. The off-label use of drugs in oncology: a position paper by the European Society for Medical Oncology. *Ann Oncol* 2007; 18: 1923-5.
38. Rawlins M. Paying for modern cancer care: a global perspective. *Lancet Oncol* 2007; 8: 749-51.
39. Groot MT, Huijgens PC, Uyl-de Groot CA. Introduction of expensive pharmaceuticals in haemato-oncology in the Netherlands and throughout Europe. *EJHP* 2006; 12: 30-6.
40. Nierengarten MB. Cost of care tough issues facing oncology. *Lancet Oncol* 2008; 9: 420.
41. Niezen MGH, Stolk EA, Steenhoek A, Uyl-de Groot CA. Inequalities in oncology care: economic consequences of high cost drugs. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2887-92.
42. NCCN Task Force Report: oral chemotherapy. *JNCCN* 2008; 6 (Suppl. 3): S1-S14.
43. DiMasi JA, Grabowski HG. Economics of new oncology drug development. *J Clin Oncol* 2007; 25: 209-16.
44. Corral MJ, Clapes A, Navarro M, Germà JR, Borràs JM. Impacto presupuestario de los nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer colorrectal. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 134-6.
45. Meropol NJ, Schulman K. Cost of cancer care: issues and implications. *J Clin Oncol* 2007; 25: 180-6.
46. Schrag D. The price tag on progress: chemotherapy for colorectal cancer. *NEJM* 2004; 351: 317-9.
47. Finlay F. Drugs for cancer and copayments. *BMJ* 2008; 337: a527.
48. Jack A. No cure no cost. *BMJ* 2007; 335: 122-3.
49. House of Commons Health Committee. National Institute for Health and Clinical Excellence Report. London: The Stationery Office Limited 2007 (disponible en <http://www.publications.parliament.uk>).
50. Donaldson C. Top-ups for cancer drugs: can we kill the zombie for good? *BMJ* 2008; 337: a578.
51. Kmietowicz Z. Professors call for review of way cancer drugs in NHS are rationed. *BMJ* 2008; 337: a1450.
52. Editorial. Welcome clinical leadership at NICE. *Lancet* 2008; 372: 601.

Reflexiones y conclusiones generales

A fin de poner en práctica los resultados obtenidos por el Grupo para la Evaluación Económica de la Medicina Individualizada (GEEMI), se llevó a cabo una sesión de aplicación conjunta de todo el grupo, consistente en dos ejercicios: 1) la revisión crítica de un artículo publicado; y 2) la elaboración de una propuesta de estudio de evaluación económica basado en un ensayo clínico.

El artículo objeto de la revisión crítica fue: *Van den Akker-van Marle ME, et al. Cost-effectiveness of pharmacogenomics in clinical practice: a case study of thiopurine methyltransferase genotyping in acute lymphoblastic leukemia in Europe. Pharmacogenomics 2006; 7 (5).*

A fin de facilitar la revisión sistemática del artículo, se elaboró una lista de chequeo (Anexo 1) y se indicó a los participantes que se centrasen en aquellos puntos en los que tuviesen una mayor experiencia y mayores conocimientos para aportar sus críticas y sugerencias (Anexo 2).

El segundo ejercicio consistió en elaborar una propuesta de estudio de evaluación económica para justificar la financiación pública del tratamiento combinado trastuzumab-docetaxel, como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico, sobre la base del artículo: *Marty M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: The M77001 Study Group. J Clin Oncol 2005; 23: 4265-74.*

Para estructurar el ejercicio se facilitó una lista de aspectos clave en el diseño de una evaluación económica (Anexo 3). Asimismo, se completó la documentación con datos comparativos del test y de las estrategias de tratamiento, y con un artículo sobre los costes del cáncer de mama. Los participantes debían preparar individualmente los dos ejercicios y enviar a la secretaría sus respuestas y sugerencias, que fueron discutidas posteriormente en la última reunión del grupo el 2 de diciembre de 2008.

Sobre la base de la discusión generada a partir de ambos supuestos prácticos, se exponen a continuación las reflexiones y las conclusiones generales del trabajo del grupo.

En la revisión del primer artículo la mayor parte de las críticas se centraron en los supuestos clínicos más que en la metodología económica del análisis. Es un punto de vista relevante a efectos tanto del diseño como de la valoración de futuros estudios de evaluación económica en Oncofarmacogenómica y en otras áreas de alta complejidad técnica, pues pone en evidencia que son necesarios equipos multidisciplinares que se complementen en el conocimiento y en la capacidad de análisis crítico de

todos los aspectos que integran la evaluación económica de las tecnologías sanitarias (cabe añadir que no sólo los clínicos desconocen los conceptos de la evaluación económica, sino que los economistas carecen de los conocimientos clínicos claves para realizarla con rigor; es necesaria una colaboración más estrecha).

Respecto a los problemas de la Farmacogenómica, se mencionó:

- Es precisa una mayor formación en Farmacogenómica de los clínicos, imprescindible para su aportación a los estudios de evaluación económica en este campo. En muchos casos existe desconexión con la parte clínica: los clínicos desconocen los conceptos que se están manejando.
- Habrá test que no serán de utilidad para los fármacos que se han desarrollado anteriormente.
- Los nuevos fármacos deberían incluir en su desarrollo clínico el estudio de sus marcadores correspondientes, aunque se señala que no será fácil encontrar marcadores para todos los nuevos fármacos y, en algunos casos, no llegarán a encontrarse.

Sin embargo, podría ser beneficioso desde el punto de vista clínico que se dispusiera de los fármacos lo antes posible, ya que en muchos casos la eficacia estará avallada por la evidencia molecular, más que por la estadística (se augura que en el futuro y en muchas patologías las *n* de los estudios serán muy pequeñas).

En cuanto a la evaluación económica de la Farmacogenómica en el área del cáncer, se concluyó:

- Los años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC) son una medida razonable de beneficio en este ámbito y una alternativa podría ser la supervivencia (efectividad).
- Parece que la sociedad está dispuesta a aceptar un umbral de coste-efectividad más elevado en los tratamientos de determinadas patologías como las oncológicas o las enfermedades raras. A fin de determinar un umbral adecuado, se podrían explorar las preferencias de la sociedad mediante métodos empíricos, encuestas, que permitiesen cuantificar de forma objetiva y transparente dichas preferencias y fijar los umbrales a distintos niveles a efectos de financiación de las correspondientes tecnologías.
- Además del coste por AVAC, en esta área se debería considerar el impacto social y familiar de la en-

fermedad, así como la trascendencia de la adquisición del conocimiento científico.

- No obstante, hubo acuerdo en los análisis utilizados para determinar precio y financiación: se deberían cuantificar los beneficios de la innovación para los pacientes que van a recibirlos, pero no los efectos indirectos sobre la innovación en general o los beneficios potenciales para pacientes futuros.
- Los gestores y los economistas de la salud deberían esforzarse en transmitir de manera más eficaz al conjunto de los clínicos la traslación en valor de sus propuestas de evaluación.

En cuanto a posibles alternativas y mecanismos complementarios a la evaluación económica para establecer prioridades, subgrupos de pacientes, precio, reembolso de tratamientos, etc., se propuso:

- Considerar la posibilidad de identificar y tratar o no a grupos de pacientes de distintas características en función de resultados de coste-efectividad específicos.
- Valorar la equidad y la accesibilidad. También las preferencias sociales y la regla del rescate.
- Considerar el cáncer como una enfermedad catastrófica por todos los costes asociados.
- Estimar la viabilidad de aplicar acuerdos de riesgo compartido en lugar de tomar decisiones dicotómicas (financiar o no financiar).
- Avanzar hacia una medicina personalizada que signifique la clara identificación de grupos de

pacientes altamente vulnerables a través de test fiables antes de instaurar las terapias medicamentosas.

Lamentablemente, hoy por hoy y en España, estos debates no suelen tener resonancia en el estamento decisor público. Las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias cuentan con poco apoyo explícito y sus roles no están claramente definidos.

- Priorizar de manera más explícita las prestaciones que constituyen la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud. La previsible coparticipación económica del usuario en algunas prestaciones ante el imparable crecimiento del gasto sanitario (muy por encima del crecimiento del PIB) hará que, posiblemente, las herramientas disponibles para estudiar la eficacia de las nuevas tecnologías se utilicen más y reciban una mayor atención por parte de los decisores sanitarios públicos.
- Mejorar y fomentar los registros de enfermedades con gran impacto social, como el cáncer, de tal forma que se disponga de una mejor información sobre costes y beneficios de las nuevas tecnologías que se incorporen en este ámbito.
- Otorgar transparencia a los análisis de evaluación económica y al conocimiento explícito del impacto personal, familiar y social de la enfermedad; ello ayudará a decidir mejor qué financiar y por qué.

Anexo 1

Lista de chequeo para estudios de evaluación económica en Farmacogenética

CUESTIONES GENERALES

Adaptación de Joan Rovira de Sacristán JA, Soto J, Galende I. *Evaluation of Pharmacoeconomic studies: utilization of a checklist. Ann Pharmacother* 1993; 27: 1126-33

Definición del objetivo del estudio

- ¿Existe una pregunta bien definida y susceptible de ser contestada por el análisis?
- ¿Se especifica claramente la perspectiva (sociedad, paciente, hospital, etc.)? ¿Está justificada en función de la pregunta planteada?
- ¿Se sitúa el estudio en el contexto de una decisión concreta?

Enfoque metodológico y diseño del estudio

- ¿Es adecuado el tipo de análisis empleado (coste-beneficio, coste-efectividad, coste-utilidad, minimización de costes, etc.)?
- En el caso de que el análisis económico sea parte de —o se base en— un ensayo clínico o un metaanálisis, ¿es adecuada la selección de la muestra para los objetivos de la evaluación económica?
- ¿Se especifica y es adecuado el tipo de pacientes elegido?
- ¿Se especifican adecuadamente los criterios diagnósticos?
- ¿Es objetiva y relevante la variable principal de valoración (*end point*)?
- ¿Son adecuados los métodos estadísticos empleados?
- ¿Se realiza análisis por intención de tratar?
- ¿Se describen adecuadamente y se utilizan correctamente los estudios originales para diseñar el análisis de evaluación económica?
- Si se emplea un modelo para extrapolar los resultados, ¿está descrito de forma clara y transparente?

Selección y descripción de las alternativas

- ¿Se consideran todas las alternativas relevantes?
- ¿Se describe adecuadamente cada alternativa, es decir, qué se le hace a quién en cada momento, qué recursos se le aplican?
- ¿Se incluye el tratamiento más comúnmente utilizado o el que sustituirá al nuevo fármaco? ¿El más coste-efectivo? ¿Se analiza o se debería analizar la opción de “no hacer nada”?
- ¿Se administran las dosis adecuadas, especificadas en los prospectos?
- ¿Los tratamientos son reproducibles (dosis, intervalo, duración, etc.)?

Medida de los beneficios

- ¿Es/son adecuada/s la/s variable/s o indicador/es de beneficios seleccionado/s?
- Si se emplean variables intermedias, ¿son representativas del beneficio final?
- ¿Se establecen de forma adecuada los datos de efectividad de las alternativas?
- ¿Es válida y creíble la estimación de los beneficios realizada en el estudio a partir de los resultados del ensayo clínico?
- ¿Se han efectuado los ajustes necesarios para estimar la efectividad, es decir, los beneficios que se obtendrán en una situación de práctica normal?
- ¿Se tienen en cuenta los costes derivados del ensayo que difieren de aquéllos de la práctica normal?

Medida de los costes

- ¿Es adecuada la medida (en unidades específicas) y la valoración (en unidades monetarias) de los costes en función de la perspectiva?
- Si la información sobre utilización de recursos se ha obtenido de un estudio experimental controlado, ¿se han realizado los ajustes necesarios para estimar los costes que se producirán en una situación de práctica normal?

Dimensión temporal del análisis

- ¿El horizonte temporal del análisis es lo suficientemente largo como para incorporar todos los costes y beneficios de las alternativas?
- ¿La duración de los estudios primarios (por ejemplo, del ensayo clínico) en que se basa el análisis es suficiente para extrapolar los resultados al horizonte temporal elegido?
- ¿Se actualizan los costes y beneficios futuros?

Análisis de los resultados

- ¿Se realiza un análisis incremental?
- ¿Se presentan o deberían presentarse resultados para distintos grupos de población en el caso de que existan diferencias relevantes en cuanto a costes o beneficios?
- ¿Se exponen por separado las unidades de recursos y los costes unitarios? ¿Se analizan los costes y las consecuencias de los efectos adversos?
- ¿Se discuten los supuestos y las limitaciones del estudio?
- ¿Se efectúa un análisis de sensibilidad? ¿Se justifican los valores utilizados en dicho análisis?

Conclusiones

- ¿Responden a los objetivos del estudio y se desprenden claramente de los resultados obtenidos?
- ¿Pueden extrapolarse a la práctica clínica diaria?
- ¿Son generalizables a contextos distintos al del estudio original?

PUNTOS ESPECÍFICOS EN LA EVALUACIÓN ECONÓMICA DE ESTRATEGIAS FARMACOGENÓMICAS

Fuente: Flowers CR, Veenstra D. *The role of cost-effectiveness in the era of pharmacogenomics. Pharmacoeconomics* 2004

1. ¿Se discute la prevalencia de la enfermedad y la frecuencia del polimorfismo genético?
2. ¿Se analizan los resultados (clínicos) característicos que se asocian a la enfermedad con y sin tratamiento, y de qué manera alteran la estrategia farmacogenómica?
3. ¿Se indica cuál es la sensibilidad, la especificidad y la precisión de la prueba genómica, y por qué se ha elegido frente a otras posibles pruebas alternativas para predecir la respuesta al medicamento?
4. ¿Cuán efectivas son las actuales estrategias de monitorización para prevenir efectos adversos severos y para predecir la respuesta al tratamiento?
5. ¿Existen y se describen posibles influencias significativas, metabólicas, ambientales o de otro tipo, sobre la respuesta al medicamento?
6. ¿Se considera el coste de la prueba genómica en el análisis de costes?

Anexo 2

Comentarios al artículo: *Van den Akker-van Marle ME, et al. Cost-effectiveness of pharmacogenomics in clinical practice: a case study of thiopurine methyltransferase genotyping in acute lymphoblastic leukemia in Europe.*

Pharmacogenomics 2006; 7 (5)

Revisores: Federico Moscardó y Miguel Ángel Sanz

RESUMEN

En este estudio se realiza una evaluación coste-eficacia de la aplicación universal de una prueba molecular a una población de pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) con el fin de modificar la actitud terapéutica en función del resultado. Los valores de las variables para el estudio, tanto económicas como clínicas, se obtienen de datos previos de la literatura y de opiniones de expertos de distintos países europeos. A partir de estos datos, se estima el comportamiento de dichas variables y se analizan los resultados en función de los valores que se van otorgando a las mismas.

El estudio parte de que el uso de 6-mercaptopurina (6MPT) genera una toxicidad mayor en pacientes con déficit en la actividad de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT). A dicha toxicidad le atribuye una mortalidad que oscila entre 1/1.000 y 1/10.000, y una incidencia en la alteración de la función de esta enzima en torno al 10%, en su mayoría correspondiente a pacientes heterocigotos. De acuerdo con los parámetros mencionados, analiza cómo la reducción de la dosis o la retirada de 6MPT en estos pacientes con déficit de actividad enzimática puede resultar coste-efectiva en términos de coste por año de vida ganado. Para ello asume también unos valores de expectativa de vida para los pacientes con LLA y analiza una muestra estimada de 100.000 pacientes diagnosticados de LLA.

De los resultados obtenidos, los autores concluyen que la aplicación de la prueba y la correspondiente modificación del tratamiento en función de la misma son coste-efectivas. Diversas variables afectarían a la cuantía del beneficio aportado, entre las que destaca la variación en las muertes tóxicas evitadas; si pasaran de 1/1.000 a 1/10.000, la prueba se hallaría al límite de dicho beneficio en términos de coste-eficacia.

COMENTARIOS AL ESTUDIO DESDE LA PERSPECTIVA DEL GRUPO DE TRABAJO

El estudio se basa fundamentalmente en estimaciones y las distintas actitudes posibles no son validadas en el contexto de un ensayo clínico. Ello parece que limita en exceso las conclusiones. Dejando de lado este aspecto inherente al propio diseño del trabajo, son oportunas las siguientes observaciones, que consideramos de especial relevancia a la hora de interpretar y extrapolar los resultados:

1. Los autores contemplan tan sólo un tipo de respuesta a la actitud adoptada como resultado del estudio molecular. Así, asumen que la alteración de la dosis de 6MPT en función de la actividad de TPMT resultaría en años de vida ganados al reducir las muertes relacionadas con la toxicidad de dicho fármaco. Sin embargo, en su hipótesis no manejan la probabilidad de que aumente el número de recidivas al llevar a cabo la modificación terapéutica. Esta opción debe considerarse siempre cuando un tratamiento se modifica. En tal caso, existen además datos que avalan que los resultados en términos de recidiva pueden verse alterados si se modifica la dosis de 6MPT. Un intento de ajustar la dosis en función de los metabolitos de 6MPT, como expresión de la actividad enzimática de TPMT, realizado en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado mostró que se asociaba a un mayor riesgo de recidiva. El ajuste de dosis en función de dichos parámetros resultó un factor independiente para la recidiva en un análisis multivariante cuando se enfrentaba a factores de conocido valor pronóstico. Así pues, debe considerarse la opción de empeorar los resultados en términos de riesgo de recidiva cuando se modifica el tratamiento.
2. El estudio sólo valora el aspecto negativo de ser heterocigoto para el gen de TPMT. Sin embargo, no tiene en cuenta que ser heterocigoto puede aportar un efecto positivo. En muchas ocasiones, eficacia en términos de respuesta y eficacia en términos de toxicidad siguen cursos paralelos. Existen datos que sugieren que los pacientes que sufren alteración en la actividad de TPMT y mayor toxicidad por 6MPT presentan un menor riesgo de recidiva. Incluso se ha sugerido la posibilidad contraria a la analizada, es decir, simular el efecto de los pacientes heterocigotos en pacientes homocigotos mediante el empleo de fármacos secundarios.

3. En el trabajo no se consideran alternativas al estudio molecular como, por ejemplo, el ajuste de dosis en función de los recuentos hematológicos. En un ensayo clínico aleatorizado esta opción se asoció a un menor riesgo de recidiva que el ajuste en función de los metabolitos de 6MPT, indicativos de la actividad de la enzima TPMT.
4. No se define claramente la actitud que se debe adoptar en función del resultado de la prueba molecular y se aborda bajo la genérica “reducción de dosis”. ¿Qué dosis tendría la mejor relación coste-eficacia?
5. En el modelo propuesto, que se basa en los años de vida ganados, el número de muertes tóxicas ahorradas tiene un impacto considerable sobre la relación coste-eficacia. De este modo, en función de los dos extremos barajados (1/1.000 o 1/10.000 muertes tóxicas), la relación coste-eficacia favorable se halla en peligro. Esta pérdida sería igual de manifiesta si el cambio de actitud sobre la base de la prueba diagnóstica supusiera un incremento en las muertes por recidiva. Demostrar la eficacia del cambio terapéutico en un contexto clínico real y no teórico puede resultar realmente complicado. Así, para una mortalidad global en torno al 25%, el aumento de un punto porcentual en las muertes por recidiva anularía probablemente la relación coste-eficacia favorable a la modificación terapéutica. No obstante, para afirmar con un error alfa de 0,05 y un error beta de 0,2 que esa diferencia de un 1%, de existir, no es significativa, haría falta una muestra de miles de pacientes. Éstos corresponderían al 10% de la población de la que deben ser extraídos, lo que supone multiplicar la muestra por diez para obtener el número de pacientes con LLA necesarios, sin tener en cuenta la estratificación por grupos pronóstico.

En el contexto del grupo de trabajo actual, el ejemplo presentado ilustra parte de los aspectos que se trataron en el capítulo “La medicina traslacional y el perfil clínico de las innovaciones en Oncohematología: cambios que suponen o pueden suponer en la práctica clínica y barreras para su implantación en un servicio hospitalario”. La medicina individualizada concebida como la elaboración de perfiles genéticos de los pacientes para una mejor optimización de los tratamientos existentes, tal y como los autores del trabajo analizado sugieren, parece por el momento un objetivo muy lejano. Valga como ejemplo el uso de la propia 6MPT. Dicho fármaco fue lanzado al mercado en la década de 1960 y aún hoy no es posible establecer una valoración fiable de la utilidad del estudio del polimorfismo de TPMT. Esta visión cobra especial relevancia en el campo de la Oncohematología, donde la eficacia en términos de respuesta suele estar estrechamente relacionada con la supervivencia y donde la complejidad de los tratamientos hace muy difícil identificar los factores que determinan respuesta y toxicidad.

En la línea de lo expuesto anteriormente, son especialmente interesantes el conocimiento del “genoma de la neoplasia” y la aplicación de la Farmacogenética y de la Farmacogenómica con los siguientes objetivos:

- Aumentar la eficacia antitumoral mediante el empleo de fármacos dirigidos contra dianas terapéuticas concretas.
- Reducir la población expuesta al fármaco que no obtiene beneficio alguno del mismo, dirigiéndolo frente a dianas específicas.
- Validar los resultados de los ensayos como vía alternativa a los tamaños muestrales (asociación entre efecto clínico y efecto biológico), y facilitar la accesibilidad a nuevos tratamientos.

En nuestra opinión, la consecución de estos objetivos implica una mejor relación coste-eficacia en el tratamiento del cáncer.

Anexo 3

Puntos clave que se deben determinar en el diseño de un estudio de evaluación económica

- Objetivo del estudio.
- Pregunta o hipótesis de investigación.
- Opciones que se van a comparar.
- Tipo de análisis (ACE, ACU, AMC, ACB, etc.).
- Fuentes de evidencia (estudio basado o realizado como parte de un ensayo clínico controlado o pragmático, en un metaanálisis, etc.).
- Posible utilización de un modelo para extrapolar la evidencia disponible.
- Perspectiva del análisis.
- Indicador o indicadores de beneficios.
- Categorías de costes considerados.
- Horizonte temporal.
- Otros puntos generales y específicos de la evaluación económica de estrategias farmacogenómicas (véase Anexo 1).

