

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

Antonio Ramírez de Arellano Serna, Cristina Varela

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 Gleevec® (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
<b>Desarrollo de nuevos fármacos</b>		
Nuevos fármacos que funcionan en una población excluyendo a candidatos con un genotipo asociado a efectos adversos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayos para variaciones genéticas asociadas a ADME</li> <li>• Librerías de compuestos no metabolizados por genotipos específicos</li> </ul>	8
Nuevos fármacos dirigidos exclusivamente a subgrupos genómicos específicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayos para modelizar subtipos particulares de enfermedad</li> </ul>	9
<b>Seguridad y eficacia de fármacos en desarrollo</b>		
Seguridad en fases preclínicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayos para variaciones genéticas asociadas a ADME</li> <li>• Test diagnósticos y chips para genotipos clínicos</li> </ul>	24
“Rescate” por el aumento de la seguridad en fases clínicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos finalmente “recuperados”</li> </ul>	6
Aumento de la eficacia en “grupos de respuesta positiva”	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuevos fármacos dirigidos a subpoblaciones con un perfil genómico específico</li> <li>• Test diagnósticos y chips para genotipos clínicos</li> </ul>	23
“Rescate” por el aumento de la eficacia en fases clínicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos finalmente “recuperados”</li> </ul>	4
<b>Seguridad y eficacia de fármacos en comercialización</b>		
Extensión del mercado para productos con efectos adversos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ensayos y chips para <i>CYP testing</i></li> <li>• Test diagnósticos para identificar subgrupos de riesgo de efectos adversos</li> </ul>	1
<i>Screening</i> para detectar a pacientes propensos a efectos adversos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test diagnósticos para identificar subgrupos de riesgo de efectos adversos</li> </ul>	11
Monitorización de fármacos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test diagnósticos para identificar subgrupos de riesgo de efectos adversos</li> </ul>	2
<i>Screening</i> para detectar a pacientes con “respuesta positiva”	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test diagnósticos para identificar subgrupos con mayor probabilidad de beneficiarse de la terapia farmacológica</li> </ul>	16
Uso de los datos de eficacia para el marketing y extensión del periodo de patente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test diagnósticos para identificar subgrupos con mayor probabilidad de beneficiarse de la terapia farmacológica</li> </ul>	3
<b>Segmentación de enfermedades</b>		
Segmentación en subgrupos de enfermedades y agentes infecciosos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test diagnósticos para identificar subgrupos con mayor probabilidad de beneficiarse de la terapia farmacológica</li> </ul>	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 intervienen 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<sup>®</sup>, 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 [IHQ] 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<sup>®</sup> (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
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>13</b>	<b>30</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>19</b>	<b>49</b>

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 inefectividad 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 antiseptis 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 anti-coagulante 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 inyectar 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 regulator 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** (*ceteris 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 entra 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* (MHPR). 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 MHPR, 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 regulatoras (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 infrautilización 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, Hughen 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 Business 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 Toxicol* 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](http://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 Bebber 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.