

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

Pedro Serrano Aguilar¹, María del Mar Trujillo Martín²

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

² Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Evaluación de las pruebas de validez analítica

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

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

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

Evaluación de las pruebas de validez clínica

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

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

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

Evaluación de las pruebas de utilidad clínica

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

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

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

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

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

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

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

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

En la actualidad, se han publicado un número creciente de ejemplos que ponen de manifiesto diferencias en la respuesta farmacológica como resultado del conocimiento de los polimorfismos genéticos, pero la mayoría de los estudios que dan lugar a esta información carecen de criterios explícitos para guiar la traslación de esta información al ajuste farmacológico con objeto de hacer frente a situaciones clínicas concretas. Sigue siendo necesario, por tanto, disponer de recomendaciones clínicas específicas y claras para facilitar a los médicos la toma de decisiones sobre la individualización de las dosis de los medicamentos de acuerdo con los resultados de las pruebas farmacogenéticas. Sin embargo, la importante y cada vez mayor disponibilidad de conocimiento farmacogenético contrasta con la falta de reconocimiento y de utilización de esta información en el ejercicio clínico diario (20).

Existe una clara necesidad de disponer de herramientas específicamente desarrolladas para evaluar la calidad de la investigación sobre las pruebas farmacogenéticas. Herramientas tales como STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*) (21) y QUADAS (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Assessment*) (22) ofrecen criterios metodológicamente apropiados para guiar las decisiones en cuanto a la utilización de pruebas diagnósticas en la gestión clínica de pacientes y en la interpretación de metaanálisis.

No obstante, ninguna de estas dos herramientas responde a las necesidades de evaluación de la investigación sobre pruebas farmacogenéticas (23). Sus principales debilidades para ser útiles en el contexto de la investigación farmacogenética tienen que ver con la sobrevaloración de su capacidad predictiva (calidad) y con las características analíticas y preanalíticas de las pruebas (24). Si bien los aspectos analíticos están parcialmente cubiertos por STARD o QUADAS, las especificidades de los métodos de investigación farmacogenética hacen conveniente estandarizarlos de forma más estricta (23).

Otras iniciativas específicamente diseñadas para contribuir a mejorar la validez de la investigación sobre pruebas genéticas, tales como MIAME (*Minimum Information About a Microarray Experiment*) (25) o MIAPE (*Minimum Information About a Proteomics Experiment*) (26), también

presentan algunas limitaciones. Estas dos herramientas se centran específicamente en las características analíticas de las pruebas, esto es, se trata de un estadio muy preliminar en la validación clínica de las nuevas pruebas genéticas (23).

Sin embargo, para llevar a cabo revisiones sistemáticas y metaanálisis —dos de los procedimientos metodológicos más comunes en la ETS—, hay que tener la precaución de evaluar separadamente los estudios correspondientes a las diferentes fases de la investigación, debido a que al dar respuesta a preguntas de investigación diferentes pueden estar sujetos a diferentes requisitos de calidad.

Para tratar de dar respuesta a estas exigencias y ofrecer una alternativa a la evaluación de la calidad de la investigación sobre pruebas genéticas, un grupo de investigadores de CIBERESP han desarrollado recientemente QUADOMICS. Se trata de una escala que procede de la adaptación de QUADAS a las exigencias y requerimientos metodológicos de las nuevas pruebas diagnósticas de carácter genético. Con ello se ha logrado una adaptación más apropiada a las diferentes fases de la investigación en el desarrollo y validación de este tipo de pruebas diagnósticas genéticas (23).

Evaluación de las consecuencias sociales y de las implicaciones éticas

La evaluación de las pruebas genéticas no debe limitarse a los resultados de laboratorio y clínicos, dadas sus potenciales implicaciones sociales y éticas. Por esta razón, a pesar de las dificultades de medición de dichos aspectos, es necesario incluir su valoración en las fases de investigación aplicada (15).

Una de las mayores preocupaciones de la sociedad respecto del uso de pruebas genéticas es la utilización de la información con fines de discriminación, ya sea en relación con el empleo, ya sea en relación con el aseguramiento médico (15, 27, 28). No obstante, este tipo de problemas potenciales derivados del acceso a la información genética de otros, son, además de controvertidos, difíciles de estudiar y de predecir.

Valoración del impacto económico y organizativo

Para tomar decisiones sobre la incorporación de nuevas pruebas genéticas a la práctica clínica, es necesario estimar los costes relacionados con la adquisición, los posibles cambios requeridos por la organización y el mantenimiento de todos los servicios asociados. Estos costes incluirían tanto los de las propias pruebas genéticas como los de los circuitos de atención y tratamiento de las personas que presentan un resultado positivo. La variedad y la complejidad de estos componentes económicos hacen que la estimación del impacto de introducir las pruebas genéticas en términos económicos no sea fácil de establecer.

A pesar de la relevancia de estimar los costes relacionados con la incorporación de una nueva tecnología, el parámetro fundamental de cara a informar la toma de decisiones sobre la incorporación de las nuevas tecnologías sanitarias es la relación coste-efectividad de la estrategia de diagnóstico con la nueva prueba genética en relación con otras alternativas. La incorporación de la evaluación económica (coste-efectividad) podría efectuarse, bien desde la perspectiva social, bien desde la perspectiva de los servicios sanitarios. El análisis conjunto de los efectos sobre la salud (preferiblemente a largo plazo) y los costes aporta información imprescindible para favorecer la incorporación de estas tecnologías, al permitir comparar las ganancias en salud ofrecidas por las tecnologías sanitarias para un determinado nivel de gasto.

Otro aspecto clave tras decidir incorporar una nueva prueba genética a partir de la evaluación y comprobación de su validez y utilidad clínica es garantizar que las condiciones de su realización en la práctica sean adecuadas. Para ello habrá que incorporar controles de calidad en los laboratorios acreditados para efectuar análisis genéticos, establecer circuitos de tratamiento y seguimiento de los pacientes y de los familiares, e instaurar mecanismos que garanticen la accesibilidad de la población.

NECESIDADES DE MEJORA EN LA INVESTIGACIÓN FARMACOGENÉTICA

Al revisar la literatura sobre investigación en Farmacogenética se observan algunos déficits que, de resolverse, podrían contribuir a facilitar las tareas de la ETS y, muy probablemente, a mejorar las posibilidades de transferencia de los resultados de esta investigación a la práctica clínica.

En este apartado se abordan cuatro aspectos clave que están limitando las actividades de la evaluación de tecnologías y de la investigación evaluativa en Farmacogenética: las dificultades de localizar y de acceder a los estudios genéticos incluidos en bases de datos electrónicas, el problema del tamaño de la muestra utilizada en estos estudios, las características de los diseños más comúnmente utilizados por la investigación farmacogenética y la incorporación de la perspectiva de los pacientes.

Problemas en la búsqueda de literatura científica sobre Genética en bases de datos electrónicas

La investigación, en general, y la ETS, en particular, descansan sobre las aportaciones previas al conocimiento científico almacenadas en las bases de datos bibliográficas. Sin embargo, la identificación de estudios genéticos en las bases de datos electrónicas afronta dificultades superiores a las correspondientes a otros campos del conocimiento, debido, fundamentalmente, a dos factores. En primer lugar, al descubrimiento de considerables cantidades de genes; y, en segundo lugar, a la com-

plejidad y a la variabilidad de la nomenclatura utilizada para identificar a los genes en la literatura biomédica.

Esta heterogeneidad se explica por la falta de una ontología específica que haga posible la estandarización de la nomenclatura de los genes. La ausencia de una nomenclatura estandarizada propicia la aparición de notables problemas en las actividades de búsqueda y de acceso a la información genética relevante. Uno de estos problemas es la sinonimia, que se refiere a que el mismo nombre de un gen puede tener varios sinónimos. Otro problema relacionado es la generación de ambigüedades, entendiéndose por ambigüedades que con el mismo nombre de un gen se podría hacer referencia a diferentes genes o incluso ser la abreviatura de términos no genéticos completamente diferentes (por ejemplo, PSA se refiere a *prostate specific antigen*, pero también a *puromycin-sensitive aminopeptidase*, *phosphoserine aminotransferase* o incluso *Poultry Science Association*, términos que no tienen nada que ver entre sí) (29).

La solución a este problema contribuiría a mejorar la estructura de los dominios de la investigación genética a través de las relaciones gen-documento y a descubrir el conocimiento oculto en el seno de las bases documentales de la literatura biomédica. Expertos documentalistas han propuesto aplicar técnicas basadas en patrones de apareamiento adaptadas a partir del proceso natural del lenguaje para facilitar la búsqueda y el filtrado de posibles variantes genéticas (29).

Tamaño de la muestra en la investigación farmacogenética

Debido probablemente a que el diagnóstico farmacogenético no es un requisito obligado para el desarrollo y la aplicación clínica de los fármacos, la mayor parte del conocimiento científico sobre Farmacogenética procede de la investigación producida por instituciones académicas. Este origen explica algunos déficits en la validez de la información disponible hasta la actualidad, tales como los pequeños tamaños de muestra utilizados y su reducido poder estadístico, especialmente importantes en los estudios sobre grupos de genotipos de frecuencias bajas. Dichas limitaciones en el diseño y/o ejecución de los estudios hacen que bastantes estudios que ofrecen resultados positivos sobre marcadores genéticos con capacidad predictora de la respuesta farmacológica no hayan podido replicarse en la clínica posteriormente (30). Este problema cobra aún mayor relevancia por la frecuente utilización de procedimientos estadísticos exploratorios y la elección de medidas de resultado múltiples, o bien de subgrupos o combinaciones de genotipo-genotipo, habitualmente no previstos en la etapa de diseño del estudio.

El tamaño de la muestra en los estudios farmacogenéticos debería ajustarse a los objetivos específicos de cada estudio (Tabla I). Generalmente, el tamaño de la muestra requerido por los estudios para validar las pruebas diagnósticas farmacogenéticas debe ser, al menos, el mismo que el que utilizan los ensayos clínicos diseñados para probar

Tabla I. Diseño de estudio farmacogenético en desarrollo clínico

Tipo de estudio farmacogenético	Aplicación en el desarrollo de medicamentos	Ventajas	Desventajas	Tamaño típico de la muestra (sujetos)	Validez*
Estudio farmacogenético controlado con voluntarios	Fase I	Frecuencias poblacionales de fenotipo y de genotipo	Tamaño de muestra grande en caso de genotipos raros	50-1.000 (voluntarios sanos)	Alta validez interna/moderada validez externa
Estudio en panel**	Fase I	Alta potencia	Acumulación de genotipos raros. Rara vez refleja resultados clínicos	12-50 (voluntarios sanos)	Alta validez interna/baja validez externa
Estudio de cohorte farmacogenético	Fase II-III	Evaluación del riesgo relativo para la falta de respuesta o los efectos adversos y el número de sujetos necesarios para ser genotipados	Costes altos. Requiere una elevada tasa de reclutamiento	300-3.000 (pacientes)	Alta validez interna y externa
Casos clínicos y series de casos relacionados con un polimorfismo	Vigilancia poscomercialización	Alta sensibilidad para detectar un posible problema importante para la seguridad del medicamento	No hay pruebas de relación causal	1-10 (pacientes)	Relación de causalidad habitualmente no válida
Estudio de casos-contróles	Vigilancia poscomercialización	Viabilidad razonable y potencia estadística	Sesgo de selección. Otros tipos de error sistemático	20-500 (pacientes)	Moderada validez interna y externa
Estudio de casos-contróles "anidado"	Fase II-III	Viabilidad razonable y potencia estadística, pero mayor validez que el estudio de casos-contróles simple	No es posible si no se han obtenido los datos, los materiales biológicos y el consentimiento	20-500 (pacientes)	Alta validez interna y externa
Ensayo diagnóstico controlado y aleatorio basado en la farmacogenética	Diagnósticos basados en la farmacogenética	Prueba del beneficio de los diagnósticos concomitantes basados en la farmacogenética	Estudio caro	200-2.000 (pacientes)	Validez interna y externa más alta

* Alta validez interna significa que los factores de confusión se han eliminado con éxito. Alta validez externa significa que los resultados de un estudio pueden extrapolarse a la población general. El juicio sobre la validez de estos diseños de estudio diferentes sólo puede ser estimado y dependerá del objetivo específico del estudio; este juicio se basa en el prerrequisito de que cada estudio se lleva a cabo bajo las condiciones óptimas establecidas para estos diseños de estudio (por ejemplo, un ensayo diagnóstico controlado y aleatorio basado en la farmacogenética que se realiza mal puede ser incluso menos válido que un estudio de casos-contróles realizado de forma excelente).

** Estudio en panel es un término que se usa específicamente para describir un estudio que compara subgrupos que fueron preseleccionados sobre la base de marcadores farmacogenéticos (fenotípico o genotípico).

Tabla extraída con permiso de Kirchheimer et al. (8).

la eficacia de los medicamentos, si no superior, debido a que no sólo se debe medir la respuesta, sino compararla, con frecuencia, entre diferentes grupos de genotipos.

La magnitud del tamaño de la muestra debería ajustarse para los estimadores de efectos asociados a cada fármaco y para los objetivos o preguntas de investigación

clínica perseguidos. Estas magnitudes deberían tenerse en cuenta a la hora de identificar las acciones con objeto de disponer de información de la máxima validez científica que pruebe el valor real de los test farmacogenéticos en los regímenes terapéuticos evaluados, tanto para los pacientes como para los servicios de salud (31).

Tipos de diseño de estudios farmacogenéticos

Para contribuir a un desarrollo más rápido y a una incorporación amplia de los resultados de la investigación farmacogenética a la práctica clínica, es necesario seleccionar el tipo de estudio más apropiado que haga posible, de forma eficiente, la consecución de los objetivos específicos perseguidos por los investigadores. Tanto los objetivos como la metodología requerida deben estar claramente definidos desde la primera fase de la investigación clínica.

Idealmente, antes de que un determinado polimorfismo farmacogenético pueda utilizarse en la selección y en el ajuste farmacológico en la clínica rutinaria, éste debería caracterizarse ampliamente. Esta caracterización incluye: la evaluación de su función *in vitro*; la evaluación funcional de sus efectos sobre la farmacocinética y la farmacodinámica en ensayos clínicos con voluntarios sanos; y la evaluación de los efectos de interés clínico relacionados con la eficacia y con los acontecimientos adversos potenciales del fármaco mediante la monitorización de las medidas de resultados (a medio-largo plazo) de interés para los profesionales y para los pacientes.

Pero incluso tras la validación y la comprobación de la contribución al resultado clínico de un determinado tratamiento mediante la incorporación de las pruebas farmacogenéticas, el valor potencial de estas tecnologías debería evaluarse económicamente para informar de manera adecuada la toma de decisiones y la distribución de los recursos sanitarios a partir de la disponibilidad de información clínica y económica. A fin de disponer de información básica, clínica o económica del valor de los resultados de salud tras la incorporación de la Farmacogenética, hay que hacer uso de diferentes tipos de estudios, cada uno de los cuales requiere un tipo de diseño específico, tal como se expone en la Tabla I.

Se acepta una jerarquía en la validez científica para las diferentes opciones de diseño de investigación posibles (32). La toma de decisiones sobre la incorporación de estas tecnologías a la cartera de servicios financiados con fondos públicos debería basarse en estudios que hayan utilizado los diseños que garantizan la mayor validez científica. Los profesionales sanitarios deberían aplicar el mismo criterio a la hora de indicar las pruebas o establecer un programa terapéutico.

Si bien la fase de desarrollo de nuevos medicamentos utiliza habitualmente el diseño de estudio más válido, correspondiente al ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego, son otros tipos de diseño de menor validez científica los que suelen emplearse en las actividades de investigación farmacogenética. Normalmente, en los ensayos clínicos en fase I los voluntarios participantes no son genotipados.

Sin embargo, cuando el genotipado en las muestras compuestas de voluntarios se lleva a cabo durante o después del estudio, es posible que algunos aspectos farma-

cocinéticos de los medicamentos, tales como su eficacia y sus efectos adversos, dependientes de la variabilidad genética, puedan quedar documentados desde los primeros estadios de la investigación. Es posible, incluso, que puedan analizarse las frecuencias de determinados genotipos en la población de estudio. Estos estudios pueden reconocerse como estudios farmacogenéticos controlados con población voluntaria (véase Tabla I). En ellos, las necesidades de tamaño muestral dependen, predominantemente, de las frecuencias de los alelos de interés, que pueden ser relativamente grandes en aquellos casos en los que se investiguen variantes poco frecuentes (8).

Para que los estudios farmacogenéticos con voluntarios sean representativos del conjunto de la población, el reclutamiento de voluntarios requiere una cuidadosa ejecución, especialmente en los casos en los que se quieran tener en consideración los aspectos étnicos. En este último caso, podría ser necesario estudiar separadamente diferentes genotipos dentro de cada uno de los grupos étnicos existentes a fin de diferenciar la variabilidad genética interindividual de la variabilidad potencialmente relacionada con la etnicidad (8).

Otro tipo de diseño de estudio útil en Farmacogenética, que reduce la necesidad de tamaños muestrales muy amplios, es el estudio en panel. Los participantes se incluyen en el estudio tras llevar a cabo el genotipado. La selección de los participantes debe efectuarse con el objeto de obtener un tamaño de muestra similar para cada uno de los grupos de genotipo en estudio. La preselección de genotipos facilitará la ejecución de los estudios en los que se quieran incluir genotipos poco frecuentes, evitando, a la vez, el exceso de participantes portadores de genotipos frecuentes. Este tipo de diseño es relativamente económico y permite analizar de forma optimizada los efectos funcionales de genotipos predefinidos.

No obstante, en contraste con los estudios que utilizan voluntarios sanos no preseleccionados, este tipo de diseño podría dar lugar a una sobreestimación del efecto de un determinado polimorfismo genético sobre la población de estudio. Aunque los resultados obtenidos a partir de este tipo de estudios sobre los efectos de la variabilidad genética no pueden generalizarse al conjunto de la población general, sí que contribuyen al rápido descubrimiento de las posibles consecuencias de variaciones genéticas concretas en los humanos.

Los estudios de cohorte que incluyen a todos los pacientes que reciben un determinado tratamiento, combinado con el análisis subsiguiente de las posibles diferencias en los resultados más relevantes de salud relacionados con el genotipo, son, en la actualidad, los más efectivos y válidos en la investigación farmacogenética. Habitualmente, este abordaje requiere tamaños de muestra relativamente amplios, pero son más factibles, al poder añadirse como prolongación de los estudios farmacogenéticos iniciados como ensayos clínicos en

fases II o III. Cuando es posible obtener el consentimiento informado de todos los pacientes incluidos en los ensayos para el genotipado, se logra reducir notablemente la posibilidad de sesgo de selección (8, 33).

A partir de este tipo de estudios de cohorte, el riesgo relativo real de ausencia de eficacia o de acontecimientos adversos derivados de las variaciones genéticas, así como las consideraciones económicas del genotipado, pueden estimarse con una precisión y una validez razonables. Actualmente, este tipo de diseños se llevan a cabo mayoritariamente como estudios complementarios a los ensayos. Como consecuencia, en aquellas circunstancias en las que no se logra la participación de más del 80% de la población inicial de estudio (seleccionada para el ensayo inicial), existe un mayor riesgo de sesgo de selección.

A fin de llevar a cabo estudios farmacogenéticos sobre acontecimientos adversos poco frecuentes, el mejor tipo de diseño corresponde a los estudios de casos y controles, en los que los pacientes con un determinado resultado clínico (efecto adverso o ausencia de respuesta) se comparan con otro grupo de sujetos o controles que no presentan dicho resultado. En algunos casos, debido a la muy baja frecuencia de los eventos en estudio, este tipo de diseño es el único posible. Para este tipo de diseño también es posible estimar el *odds ratio* como indicador de la fuerza del efecto del genotipo. Si bien el diseño de casos y controles puede ser el más apropiado para la investigación farmacogenética sobre aspectos poco frecuentes relacionados con la seguridad (acontecimientos adversos raros), es importante tener presente que está sujeto a la posibilidad de diferentes tipos de sesgos (33). A pesar de estas limitaciones, cuando se consigue llevar a cabo correctamente el estudio de casos y controles, constituye uno de los mejores tipos de diseño, debido a que tanto los estudios de cohorte prospectivos como los ensayos clínicos requerirían incluir más de 100.000 sujetos para estudiar eventos adversos con frecuencias próximas a 1/5.000 o inferiores.

Los estudios de casos y controles “anidados” (véase Tabla I) se caracterizan por que sólo los sujetos de la cohorte que presentan un determinado factor o característica (o padecen un determinado problema, tal como un evento adverso relacionado con los medicamentos) se someten a estudio. Estos sujetos incluidos en el estudio se comparan con los sujetos del grupo control, que se seleccionan aleatoriamente a partir de la misma cohorte. De esta manera, los estudios de casos y controles “anidados” alcanzan una alta reproducibilidad, similar a la correspondiente a los estudios de cohorte, pero con la ventaja del menor tamaño de muestra que caracteriza a los estudios de casos y controles. Este tipo de estudios constituyen una opción atractiva para la investigación farmacogenética, especialmente cuando se dispone previamente de cohortes procedentes de ensayos clínicos sobre medicamentos (8, 33).

Si bien hemos encontrado muy pocos ensayos clínicos al revisar la literatura científica sobre investigación farmacogenética, otras áreas de investigación sobre procedimientos diagnósticos han mostrado que tales estudios son factibles y pueden ofrecer resultados que contribuyan a cambiar la práctica médica. El desarrollo de nuevos fármacos en combinación con procedimientos de diagnóstico farmacogenético, tales como los que de forma exitosa tuvieron lugar en el caso del trastuzumab, podría ser una opción que reproducir y parece ser el camino por el que están optando, cada vez más frecuentemente, las compañías farmacéuticas (8).

De manera ideal, el mejor diseño de investigación para el caso que nos ocupa corresponde al ensayo clínico aleatorizado y controlado de tres brazos: el primer brazo estaría expuesto al tratamiento convencional o placebo; un segundo brazo estaría expuesto al nuevo fármaco sin prueba farmacogenética diagnóstica; y, por último, el tercer brazo incluiría el nuevo fármaco con la prueba farmacogenética.

Por otro lado, cuando no es posible disponer de todos los datos necesarios procedentes de ensayos clínicos para acometer la evaluación económica de los procedimientos en Medicina, es posible utilizar modelos de decisiones para estimar la relación coste-efectividad de los procedimientos sanitarios (34, 35). Este tipo de procedimientos pueden ayudar a satisfacer varios tipos de necesidades a partir de la síntesis de información procedente de diferentes fuentes o de la extrapolación desde fuentes de datos primarias.

Incorporación de la perspectiva de los pacientes

La evaluación de los resultados de salud autopercebidos por los pacientes mediante el empleo de cuestionarios genéricos y/o específicos de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) no se ha difundido en el caso de los tratamientos oncológicos en general. Es probable que la limitada sensibilidad de los instrumentos desarrollados para captar los cambios asociados a las terapias, por un lado, y la frecuencia e intensidad de los efectos adversos, así como la toxicidad que conllevan los fármacos citostáticos, por otro lado, reduzcan el valor informativo de este tipo de instrumentos y medidas cuando se evalúa la efectividad autopercebida de los tratamientos frente al cáncer.

Sin embargo, en las fases avanzadas de la investigación farmacogenética (estudios en fase III-IV), este tipo de instrumentos que incorporan la perspectiva del paciente podrían ser de utilidad para medir el valor de la posible reducción de toxicidad y/o eventos adversos que pueden aportar las pruebas farmacogenéticas para ajustar y personalizar, según las características de los pacientes, los programas terapéuticos en Oncología.

Los cuestionarios genéricos de CVRS, tales como el Euroqol-5D (36) o el *Health Utility Index* (37), cumplimentados por los pacientes, son precisos para obtener la información sobre utilidades que, conjuntamente con la información económica, permitirá llevar a cabo la estimación y la comparación de la relación coste-utilidad de estas nuevas tecnologías sanitarias frente a los procedimientos alternativos (procedimiento estándar), mediante la obtención del indicador de años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados.

Otra dimensión de la participación de los pacientes tiene que ver con la interacción con los investigadores para informarles sobre los resultados que son relevantes desde su propia perspectiva, al objeto de que se incorporen, como objetivos o variables, en los proyectos de investigación. Otra actividad de interés consiste en la participación de los pacientes en la fase de adaptación del informe final de la investigación para garantizar su comprensión y posible utilización a fin de favorecer la toma de decisiones compartida entre médicos y pacientes (38-40).

MEDIDAS DE RESULTADO EN LA INVESTIGACIÓN FARMACOGENÉTICA

En apartados anteriores se han explicitado las medidas de resultado necesarias y su secuencia a partir de la investigación básica, clínico-epidemiológica y evaluativa para disponer del conocimiento científico que favorezca la financiación pública de las pruebas farmacogenéticas y su incorporación a la práctica clínica.

Cabe insistir en que para que los procedimientos de genotipado sean clínicamente aceptados deberán tener un valor predictivo alto. Sin embargo, más allá de las asociaciones que se han demostrado entre determinados fenotipos y genotipos, ningún estudio ha logrado probar que los resultados de los pacientes puedan predecirse o modificarse a partir del conocimiento ofrecido por las pruebas farmacogenéticas en ausencia de otras variables de confusión. Los estudios disponibles ponen de manifiesto la complejidad que entraña predecir la respuesta de los fármacos, así como los posibles riesgos que se asumen al centrarse en un número reducido de las abundantes variables que pueden tener un papel en la modulación de la respuesta de los pacientes a los medicamentos.

Medidas de resultado sobre la efectividad

Las medidas de resultado sobre la eficacia más comunes que han podido identificarse a partir de la revisión de la literatura especializada sobre investigación clínica y evaluativa en Farmacogenética pueden clasificarse como medidas de resultado que informan sobre la respuesta precoz al tratamiento y como medidas de resultado más a medio y largo plazo.

Las medidas de la respuesta terapéutica precoz tienen un valor predictivo o pronóstico y son, consecuentemente, de gran interés clínico. No obstante, su valor es limitado para la ETS, más interesada por la obtención de resultados de salud relevantes medidos en el plazo más largo posible. Entre las medidas de resultado utilizadas para conocer la respuesta precoz tras el inicio del tratamiento quimioterápico en el caso particular de las leucemias linfobásticas agudas (LLA) (41), se encuentra la determinación del cambio en la tasa de síntesis *de novo* de purinas a partir del inicio de la quimioterapia; posteriormente, en diferentes momentos durante los 2-3 primeros días de tratamiento. La inhibición completa de la síntesis *de novo* de purinas se asocia a una reducción marcada de los leucocitos circulantes, en comparación con la inhibición parcial o la ausencia de inhibición (42).

En el caso particular de las leucemias, una de las patologías hematológicas más relevantes, es posible emplear la evaluación citomorfológica en sangre periférica o en muestras de médula ósea (43-45), como otra alternativa para evaluar la respuesta terapéutica precoz durante las dos primeras semanas tras el inicio del tratamiento.

En comparación con la evaluación citomorfológica, el análisis de la enfermedad residual mínima por medio de la detección de la inmunoglobulina leucémica clon-específica, bien en los receptores genéticos de las células T, bien por citometría de flujo, parece constituir un abordaje más sensible para evaluar la respuesta terapéutica precoz. Estudios recientes muestran que la medida de la enfermedad residual mínima en los momentos de la inducción-consolidación terapéutica predice, de forma muy sensible y específica, la recidiva de la enfermedad (46-48). La evaluación de la enfermedad residual mínima para analizar la dinámica de las células leucémicas puede determinarse en momentos variables a lo largo de los primeros meses del inicio del tratamiento (48).

A más largo plazo se obtienen las medidas de resultado más relevantes para comparar la efectividad, la seguridad, la relación coste-efectividad y el impacto sobre los servicios sanitarios que las pruebas farmacogenéticas incorporan frente al modelo terapéutico tradicional (sin pruebas farmacogenéticas). Entre estas medidas se encuentran la tasa de remisión completa determinada en diferentes momentos a lo largo del seguimiento; las tasas de supervivencia libre de enfermedad a corto, medio y largo plazo; las tasas de recaídas globales o para órganos específicos (tal como ocurre en la LLA); y las tasas de supervivencia general a medio y largo plazo.

El parámetro utilizado hasta fechas recientes para interpretar el comportamiento de la supervivencia ha sido la mediana de la supervivencia libre de enfermedad, o bien la mediana de la supervivencia global. Sin embargo, el valor informativo de este parámetro se limita al momento en el que se evalúa la curva y, además, está intensamente influenciado por los acontecimientos previos.

Estas limitaciones han favorecido la cada vez mayor utilización del *hazard ratio*, que aporta una valoración más global y precisa de los indicadores de supervivencia. Cabe señalar la necesidad de ajustar la estimación de estas medidas de resultado teniendo en consideración la interacción o los posibles factores de confusión provocados por otras variables relevantes, tales como la edad, la raza, la edad en el momento del diagnóstico, el recuento de células blancas en el momento del diagnóstico, etc. (49-52).

Con frecuencia, la investigación farmacogenética que consigue publicarse en revistas científicas incorpora algunas limitaciones metodológicas que restringen la validez de los hallazgos sobre las medidas de efectividad o seguridad obtenidas (52). Así, por ejemplo, a pesar de que algunos autores han explorado el papel que desempeñan los polimorfismos de línea germinal frente a los resultados terapéuticos de las LLA (49, 53-58), han examinado únicamente unos pocos polimorfismos conjuntamente sin tener en cuenta el efecto de otros posibles factores de riesgo ni distinguir el riesgo de recaída frente a otros tipos de resultados adversos. Otra limitación frecuente tiene que ver con el control insuficiente de los posibles sesgos de selección, así como con la ausencia de evaluación de las posibles interacciones gen-gen sobre las relaciones entre los polimorfismos de línea germinal y los resultados.

En relación con los tumores sólidos, recientemente gefitinib, que es el factor epidérmico de crecimiento (EGFR) inhibidor de la tirosín-cinasa, ha sido aprobado por las autoridades sanitarias de Japón y EE. UU. para tratar el cáncer de pulmón de células no pequeñas (59). El argumento original que ha favorecido su utilización ha sido la constatación de que el EGFR se expresa más intensamente en el tejido tumoral del pulmón que en los tejidos adyacentes normales (60). No obstante, la presencia de EGFR determinada mediante inmunohistoquímica no es un predictor efectivo de la respuesta terapéutica a gefitinib (61), y en ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparaba gefitinib frente a otras terapias citotóxicas no se han observado diferencias en la supervivencia de los pacientes afectos de cáncer de pulmón de células no pequeñas (62, 63).

A pesar de ello, algunos autores consideran que gefitinib puede ser efectivo en el tratamiento del cáncer de pulmón en el que se detecten mutaciones somáticas del EGFR. Para probar esta hipótesis, deberían efectuarse ensayos clínicos que inhibiesen el EGFR en pacientes con mutaciones del EGFR. La identificación de mutaciones del EGFR en otras neoplasias, tales como los glioblastomas, en los que se han observado previamente alteraciones en este factor (64), podría ser de utilidad para identificar a otros pacientes susceptibles de un beneficio potencial de los inhibidores del EGFR (59).

Pese a los avances realizados en la investigación farmacogenética, se necesita profundizar en el análisis de otros posibles polimorfismos genéticos que puedan coexistir con los previamente identificados y que puedan afectar a la acción de los fármacos antineoplásicos. La información farmacogenética deberá integrarse junto con el resto de las variables que inciden en la farmacocinética y en la farmacodinamia de los medicamentos en grupos de pacientes diferentes, para ser después evaluada, idealmente en ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes afectos de enfermedad neoplásica en sus diferentes variantes.

Estos ensayos deberían evaluar el impacto sobre la toma de decisiones clínicas tras la incorporación de estas nuevas tecnologías. Sin esta información, no será posible predecir la respuesta terapéutica con seguridad ni ofrecer a los médicos la información y las recomendaciones precisas que necesitan para ajustar las dosis e individualizar los tratamientos según los pacientes. Hasta ahora, son muy pocas las líneas de investigación que han logrado completar este camino y ofrecer a los médicos recomendaciones concretas y científicamente sólidas para ajustar o individualizar las terapias oncológicas y mejorar los resultados de la supervivencia a largo plazo de los pacientes con cáncer.

Medidas sobre los efectos adversos

La investigación farmacogenética ha ofrecido información relevante para identificar algunos factores de riesgo genómicos que predisponen a determinados individuos a padecer eventos adversos severos inducidos por la exposición a fármacos antineoplásicos. En el caso de las LLA, algunos de estos eventos adversos graves son la toxicidad hematopoyética (65, 66), el desarrollo de leucemia mieloide aguda secundaria (67-69), tumores cerebrales (70, 71), infecciones graves, hemorragias y osteonecrosis de la cabeza femoral (72). Prácticamente todos estos hallazgos necesitan ser validados antes de que las pruebas farmacogenéticas reciban financiación por parte de las autoridades sanitarias y pasen a formar parte de las guías de práctica clínica que orienten la práctica médica habitual (51, 73).

Es importante tener en consideración que las propias técnicas de genotipado incorporan riesgos específicos, entre los que se encuentran los derivados de la incorrecta identificación de los genotipos que puede propiciar la notificación de casos falsos positivos o falsos negativos, o bien la interpretación inapropiada de los resultados. A su vez, los fallos instrumentales o procedimentales (fallos en el manejo de datos o en los programas informáticos) podrían dar lugar a la obtención de datos imprecisos o a la pérdida de resultados. Hasta que se disponga de estudios que evalúen tanto los beneficios como los riesgos potenciales de estas tecnologías para guiar la selección y el ajuste de dosificación de los fármacos antineoplásicos, no se

podrán conocer ni la frecuencia ni la magnitud de las consecuencias sobre la salud de las personas o de los servicios sanitarios de los acontecimientos adversos relacionados con las decisiones terapéuticas basadas en las pruebas farmacogenéticas.

La mayoría de los estudios farmacogenéticos que han investigado la incidencia de eventos adversos no han logrado reclutar a un número suficiente de sujetos a fin de disponer del poder estadístico requerido para evitar errores de tipo I. En consecuencia, la información disponible sobre la toxicidad asociada a los fármacos citostáticos guiados por los test farmacogenéticos sigue siendo incierta. Además de las incertidumbres derivadas del estado actual del conocimiento de la investigación farmacogenética, hay que tener en consideración posibles problemas incorporados por los diseños de los estudios, las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los pacientes, las posibles repercusiones relacionadas con la etnicidad, los esquemas terapéuticos que pueden combinar diferentes fármacos y dosis, etc. Han sido muy pocos los estudios que han tenido en cuenta, como una medida de resultado secundaria, la evaluación de los pacientes expuestos a interacciones farmacológicas, independientemente de los factores farmacogenéticos específicos (74).

Sin embargo, se han ido produciendo algunos cambios favorables a partir de la información más consistente disponible en la actualidad. Recientemente, un estudio prospectivo diseñado para analizar los efectos de irinotecán ha comunicado un riesgo alto de neutropenia en pacientes caucásicos tratados aisladamente con el mismo. Este fenómeno adverso tuvo lugar en el 50% y en el 12,5% de los homocigotos y de los heterocigotos para el UGT1A1*28, respectivamente, y en el 0% de los homocigotos para el UGT1A1*1 (75). Los resultados han servido para que la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE. UU. decidiera modificar los contenidos del prospecto de irinotecán, en el que advierte que las personas homocigóticas para el alelo UGT1A1*28 presentan un riesgo superior de neutropenia cuando se inicia el tratamiento con este medicamento. Por el momento, ni las autoridades de la Unión Europea ni las de Japón han decidido incorporar esta advertencia (76).

Relación coste-efectividad

Muy pocos estudios han incorporado la evaluación económica (coste-efectividad) en la evaluación del valor de las nuevas tecnologías de diagnóstico farmacogenético. La ausencia de datos procedentes de evaluaciones económicas se está percibiendo como una de las barreras que obstaculizan la difusión y la utilización de las pruebas farmacogenéticas para mejorar la seguridad de los medicamentos, especialmente entre las autoridades sanitarias y los gestores.

Un estudio reciente liderado por el Instituto Tecnológico de Estudios para la Prospectiva ha incluido una revisión exploratoria sobre la relación coste-efectividad de las estrategias terapéuticas que incorporan las pruebas farmacogenéticas en comparación con la práctica médica tradicional en la Unión Europea. Para ello se analizó la relación coste-efectividad de la utilización del genotipado de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) antes de indicar el tratamiento con tiopurina en niños con LLA. La evaluación económica se efectuó mediante modelos basados en simulación matemática; los parámetros incorporados en el modelo se obtuvieron a partir de la revisión de la literatura científica y de consultas a expertos de cuatro países europeos (Alemania, Irlanda, Países Bajos y Reino Unido).

Este ejercicio exploratorio e incompleto de modelización informaba de que la evaluación previa mediante el test de la TPMT ofrecía una ratio coste-efectividad favorable en los pacientes con LLA. Los parámetros incorporados en el modelo fueron: los costes requeridos para el genotipado de la TPMT, la frecuencia de valores esperados de déficit de TPMT, las tasas de mielosupresión asociada a tiopurina en los individuos con déficit de TPMT, y los costes asociados a la hospitalización debida a la mielosupresión en cada uno de los cuatro países participantes. Los costes medios obtenidos por año de vida ganado cuando se utilizó el genotipado para la TPMT en los pacientes afectos de LLA fue de 2.100 euros (4.800 euros tras aplicar una tasa de descuento del 3%) (77). En este modelo se estimó un coste medio de genotipado por paciente de 150 euros.

Cabe esperar una mejora de la ratio coste-efectividad para esta prueba farmacogenética a partir de la incorporación más amplia de este test de genotipado en la práctica clínica, debido tanto a una reducción de los costes de adquisición como al más que probable desarrollo de nuevos métodos de genotipado menos costosos. No obstante, mientras no se disponga de procedimientos simples y de alto rendimiento que faciliten las rutinas del genotipado a gran escala, los costes se mantendrán en niveles altos.

DIFUSIÓN Y UTILIZACIÓN DE LAS PRUEBAS FARMACOGENÉTICAS

A pesar de las limitaciones en la disponibilidad de conocimiento científico válido y consistente sobre la efectividad y la seguridad derivadas de la utilización de las pruebas farmacogenéticas, es posible que la validez analítica y clínica de las pruebas farmacogenéticas sea, en términos relativos, más fácil de alcanzar que la transferencia de este conocimiento a la práctica clínica cotidiana. Existen diferentes barreras a dicha transferencia de conocimiento desde el laboratorio y desde el ensayo

clínico a la práctica clínica diaria. Este fenómeno no afecta de forma aislada a las pruebas farmacogenéticas, sino que, por el contrario, es un fenómeno bastante habitual relacionado con la plétora de información científica que se produce en la actualidad y las dificultades que los profesionales tienen para incorporarla a su práctica clínica. Por consecuencia, las agencias de ETS nacionales e internacionales han desarrollado una nueva línea de actividad centrada en la evaluación del valor de diferentes tipos de procedimientos para mejorar la transferencia de conocimiento.

Woelderink *et al.* publicaron una revisión en el 2005 sobre la utilización de pruebas farmacogenéticas en Europa. Si bien la muestra de profesionales entrevistados era reducida, los resultados informan de que el 53% de los médicos que empleaban tiopurina en el tratamiento de la LLA no realizaban test farmacogenéticos previamente para individualizar el régimen terapéutico. Además, un 35% adicional utilizaban pruebas farmacogenéticas únicamente en algunos pacientes que recibían tiopurina (7). Este mismo estudio evidencia que el 25% de los encuestados valoraban poco la utilidad clínica de este tipo de pruebas, mientras que el 50% valoraban como muy alta la utilidad de las mismas. Los mismos autores identificaban algunas de las razones que explican el bajo nivel de implantación de las pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica. Para llevar a cabo este análisis utilizaron un cuestionario que preguntaba sobre dos test farmacogenéticos diferentes: el test del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y el test para determinar la actividad TPMT.

Se eligieron estas dos pruebas por ser los primeros ejemplos de desarrollo de pruebas farmacogenéticas y por estar presentes en los cuatro países incluidos en el estudio. Además, se refieren a dos dimensiones relevantes en Farmacogenética, como son: la identificación de pacientes con buena respuesta potencial para reducir el uso ineficaz (HER2) y la prevención de efectos adversos de los fármacos mediante la identificación de pacientes con baja capacidad metabolizadora (TPMT) (78-80).

El grado de utilización global para el test HER2 fue del 84% (utilización constante y comprometida), mientras que para el test TPMT alcanzó sólo el 12%, con resultados similares entre los países participantes. De las respuestas obtenidas en relación con HER2, el 8% de los participantes administraba trastuzumab sin prueba farmacogenética previa y otro 8% usaba la prueba, pero no la aplicaba a todos los pacientes a los que indicaba este tratamiento. Entre los médicos que empleaban tiopurina, el 53% indicaba el tratamiento sin aplicar previamente el test farmacogenético y el 35% adicional utilizaba el test, pero no en todos los pacientes a los que les indicaba el tratamiento.

BARRERAS A LA INCORPORACIÓN Y DIFUSIÓN DE LAS PRUEBAS FARMACOGENÉTICAS

La incorporación, difusión y utilización apropiada de las pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica cotidiana está resultando más lenta de lo inicialmente esperado por todos los sectores interesados. Los diferentes tipos de barreras —estructurales, financieras, de utilidad clínica, relacionadas con la formación y con el entrenamiento profesional, o bien sociales, legales o reguladoras— parecen interactuar y contribuir a ello (7, 81).

Barreras estructurales

Un aspecto que puede contribuir a limitar la difusión de las pruebas farmacogenéticas es la disponibilidad de laboratorios con la infraestructura y con el personal entrenado necesarios. Además, la comunicación adecuada entre los médicos clínicos y los profesionales del laboratorio que llevan a cabo las pruebas farmacogenéticas también puede actuar como factor facilitador o como barrera a la implantación y a la difusión. La existencia de procedimientos de envío y de almacenamiento de muestras adecuados también puede ser un elemento modulador de la difusión de estos test (82). Finalmente, la ausencia de protocolos que promuevan la homogeneidad en el procesado de muestras genéticas se ha identificado como un problema real de cara a la implantación de este tipo de tecnologías (83).

Barreras financieras

Están directamente relacionadas con la aprobación previa por parte de las autoridades reguladoras. El carácter experimental de la mayor parte de las pruebas farmacogenéticas o, en menos casos, el que estén sujetas a investigaciones evaluativas limita la decisión de financiación de las autoridades sanitarias. Desde una perspectiva clínica y de gestión, es importante tener en consideración que las tecnologías sanitarias susceptibles de ser financiadas con fondos públicos deberían demostrar con claridad el valor añadido sobre la práctica clínica habitual. Esto es, deben haber superado las fases de investigación experimental, clínica y evaluativa, y ofrecer resultados sobre la efectividad y la seguridad a largo plazo, sobre su coste-efectividad frente a otras alternativas disponibles y sobre el impacto previsible en los sistemas sanitarios (81, 84).

Además, los costes constituyen en sí mismos una barrera común a la difusión de las nuevas tecnologías. Los costes de estas pruebas se perciben como altos, lo que favorece que los médicos los identifiquen como un problema para su difusión. Sin embargo, es un aspecto sobre el que se podría reflexionar, dado que se dispone de unas pocas evaluaciones económicas que informan de la favorable ratio coste-efectividad tanto del test HER2 como del test TPMT

(85, 86). Independientemente de la calidad científica de las evaluaciones económicas, ello pone de manifiesto posibles problemas en el acceso a esta literatura, a su comprensión o a su utilización por parte de los médicos y de las autoridades sanitarias.

Pruebas de utilidad clínica

La utilidad clínica es, probablemente, uno de los condicionantes más notables que modulan la toma de decisiones sobre la incorporación, difusión y uso de las innovaciones. Un volumen importante de médicos justifican no utilizar los test genéticos debido a que la investigación en curso no ha terminado de aclarar el valor real de las pruebas genéticas frente a las fenotípicas a más largo plazo (7). La mayoría de los médicos encuestados conceden una utilidad clínica alta o bastante alta tanto al test HER2 como al test TPMT, si bien únicamente en el caso del HER2 se admite que los beneficios superan claramente a los costes. Ello puede explicar el mayor grado de implantación del HER2 y pone de manifiesto la necesidad de mejorar la disseminación de la información sobre la relación de costes y resultados (coste-efectividad) del test TPMT entre médicos y gestores.

Hasta el momento, entre los investigadores ha ejercido una mayor atracción la búsqueda de conocimiento sobre la identificación de los determinantes genéticos que explican la variabilidad interindividual de la respuesta terapéutica y la validación analítica de nuevos alelos que el análisis de posibles asociaciones entre genotipo y fenotipo clínico o la búsqueda de correlaciones entre el fenotipo clínico y las alteraciones en la dosificación de los fármacos o recomendaciones farmacológicas alternativas. Para favorecer la adopción de las pruebas farmacogenéticas en la práctica, debería disponerse de estudios cuyos resultados relacionaran inequívocamente un determinado genotipo con los fenotipos clínicos habituales en la clínica al objeto de facilitar e individualizar las decisiones de prescripción a partir de la información farmacogenética. Una vez que esté disponible dicha información, sería conveniente favorecer el consenso profesional mediante la elaboración de estándares para su incorporación en las guías de práctica clínica.

Una notable dificultad para acometer estas tareas reside en que actualmente el conocimiento científico válido disponible para elaborar estándares y guías es reducido. A pesar de que desde los laboratorios se puede llevar a cabo hoy en día y con relativa facilidad la detección e identificación de numerosos polimorfismos genéticos, se dispone de información insuficiente (cuantitativa y cualitativamente) para guiar o establecer recomendaciones que ayuden a los médicos a gestionar a sus pacientes de forma óptima desde el punto de vista farmacológico y genético. Tal como se

ha indicado con anterioridad, a fin de satisfacer esta necesidad se requieren ensayos prospectivos, comparativos y, probablemente, multicéntricos que prueben la utilidad clínica y la relación coste-efectividad de estas nuevas tecnologías (8, 82).

Barreras en el conocimiento entre los profesionales

Para superar esta barrera se precisan actividades de información, de formación y de entrenamiento adecuado con objeto de dar a conocer la utilidad y el uso apropiado de estas nuevas tecnologías por parte de los profesionales (87). La constatación de dificultades en la interpretación de los resultados de estas pruebas por parte de los profesionales es un buen indicador de las necesidades de formación y de entrenamiento. A esta situación está contribuyendo de forma notable la ausencia de información sobre los cambios en la dosificación que deberían efectuarse en pacientes con genotipos concretos. Dicha falta de información constituye uno de los retos a los que la investigación farmacogenética debe seguir dando respuestas. Aproximadamente el 20% de los médicos encuestados consideran difícil la interpretación de la información que ofrece el test HER2. En relación con el test TPMT se observan menos dificultades respecto de la interpretación de sus resultados (82).

Barreras sociales

La aceptación por el público no suele ser uno de los factores más relevantes a la hora de incorporar la mayoría de las tecnologías sanitarias. En el caso particular del test HER2 existen intereses expresados por las asociaciones de pacientes para promover un mayor uso de la prueba, sin que esta información haya llegado a todos los pacientes. El consentimiento informado y el desarrollo de herramientas informativas adaptadas a los pacientes para favorecer la toma de decisiones compartidas con los médicos pueden desempeñar un papel relevante en el futuro inmediato. Otros aspectos sociales tienen que ver con la posibilidad de que los test de genotipado pongan de manifiesto diferencias fundamentales entre grupos étnicos, o bien faciliten la exclusión de determinados pacientes de algunos tratamientos o de las coberturas de seguros médicos (88).

Barreras legales y reguladoras

No existen mecanismos reguladores que exijan la consistencia de los resultados procedentes de la investigación sobre las pruebas diagnósticas. Hay que señalar que hasta finales del 2007 la FDA sólo había aprobado dos productos diferentes para que pudieran utilizarse como pruebas farmacogenéticas. Además, la legislación recientemente propuesta desde el Senado de EE. UU. su-

giere incorporar mecanismos reguladores adicionales para las pruebas de laboratorio. Estas tendencias describen un ambiente menos favorecedor de cara a lograr la incorporación de las pruebas farmacogenéticas a la práctica clínica (81).

Otro aspecto mencionado con cierta frecuencia en la literatura es la preocupación sobre posibles demandas legales a partir de la utilización de las pruebas genéticas (89). Las consecuencias para algunos de los pacientes que no reciben la prueba TPMT antes de instaurar el tratamiento con tiopurina pueden ser graves; ésta puede ser la razón por la que la mitad de los profesionales encuestados señalan, como preocupación, la posibilidad de denuncias médicas en relación con estas pruebas (7). Los aspectos relacionados con la suscripción de seguros se valoran como potencialmente inhibidores para la difusión de las mismas.

Se sugiere otra barrera que tiene que ver con que algunas compañías farmacéuticas interesadas en promover la venta de fármacos antineoplásicos tengan pocos incentivos para promover tecnologías dirigidas a identificar pacientes que podrían tener que reducir o evitar un determinado medicamento a fin de obtener un beneficio de salud o evitar algún efecto adverso. Esta situación está cambiando debido a que los programas de desarrollo de fármacos centrados en dianas específicas están empezando a ofrecer resultados prometedores en algunas de las medidas de resultados intermedias e incluso en la supervivencia (90). Mientras que es posible que la industria muestre un interés creciente en la mejora y en la validación de pruebas farmacogenéticas para favorecer el uso individualizado de los fármacos en desarrollo o de los medicamentos cuya patente pueda estar protegida, no existen incentivos en el caso de los medicamentos sin patentes.

Otra de las barreras a la difusión del conocimiento procedente de la investigación farmacogenética en la práctica clínica es la limitada disponibilidad de marcadores biológicos para los diferentes tipos de cáncer. A pesar de los éxitos alcanzados en el desarrollo de marcadores moleculares para algunas neoplasias, tales como la leucemia mieloide crónica, los tumores gastrointestinales estromales, el cáncer de pulmón y el glioblastoma multiforme, la capacidad para aplicar estos desarrollos está muy limitada por la ausencia de estrategias eficaces en la evaluación de sus efectos sobre los pacientes. El problema reside en las dificultades para seleccionar pacientes con neoplasias definidas molecularmente al objeto de poder incluirlos en ensayos clínicos en los que se evalúen los nuevos medicamentos. La solución requiere biomarcadores que identifiquen de forma precisa a los pacientes que más beneficio puedan obtener. Son varias las barreras, de tipo logístico, científico y comercial, que impiden este progreso (91).

RESTRICCIONES A LA FINANCIACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EVALUATIVA EN FARMACOGENÉTICA

Los estudios diseñados exclusivamente para evaluar pruebas diagnósticas farmacogenéticas resultan relativamente costosos, por lo que difícilmente podrían ejecutarse fuera del ámbito de la industria farmacéutica. Lamentablemente, las compañías farmacéuticas tampoco parecen mostrar un gran interés por financiar este tipo de estudios, ya que su mayor disposición está en el desarrollo de medicamentos de interés para grandes grupos de población, siguiendo el principio de “algo que sirva para muchos”.

El sector industrial interesado en las tecnologías diagnósticas sí que parece mostrar una mayor inclinación a desarrollar nuevos procedimientos de diagnóstico farmacogenético, pero, con frecuencia, carece de los recursos suficientes para financiar grandes ensayos clínicos y del hábito de evaluar sus propios productos mediante este tipo de diseños, que tampoco le exigen las Administraciones competentes.

Otro aspecto relevante consiste en que los propios Gobiernos orientan mayoritariamente sus políticas de investigación hacia la financiación de investigación básica y dedican presupuestos menores a la investigación clínica o a la investigación de servicios de salud.

LIMITACIONES DEL VALOR DE LA INFORMACIÓN SOBRE EL DIAGNÓSTICO FARMACOGENÉTICO

Las bases científicas de las recomendaciones terapéuticas disponibles en la actualidad con objeto de individualizar la dosificación de los fármacos frente a las enfermedades oncológicas o hematológicas son fundamentalmente exploratorias. La mayoría de los resultados ofrecidos en los estudios hasta la actualidad son poco consistentes y proceden, en gran parte, de pequeñas muestras de pacientes. Por ello, se requieren ensayos clínicos aleatorizados de tamaño muestral suficientemente amplio, adecuadamente diseñados y ejecutados, cuyos periodos de seguimiento sean prolongados en el tiempo y que ofrezcan información sobre las medidas de resultado relevantes para que los médicos, las autoridades sanitarias y los pacientes puedan valorar la eficacia, la efectividad y la relación coste-efectividad de estas tecnologías.

Es necesario disponer de información para responder a la pregunta: ¿cuáles son el *odds ratio* y el nivel de evidencia científica (validez del estudio) a partir de los que debería ser obligatorio llevar a cabo algún test farmacogenético antes de prescribir un determinado fármaco antineoplásico? Existen algunos ejemplos en el área de conocimiento de la terapia on-

cológica (92-94) que permiten documentar el concepto de selección terapéutica basada en el diagnóstico farmacogenético y que demuestran que este procedimiento puede llegar a formar parte de la práctica clínica rutinaria (8).

Otro aspecto que hay que tener en cuenta es que muchos de los estudios farmacogenéticos se han llevado a cabo entre voluntarios sanos y, consecuentemente, han tendido a utilizar bajos niveles de dosificación para analizar principalmente los parámetros farmacocinéticos. Además, la ausencia de información farmacocinética en relación con posibles cambios de dosificación y de concentración podría explicar algunas discrepancias que se han evidenciado entre los datos farmacogenéticos experimentales y las observaciones realizadas tras la utilización terapéutica en la práctica clínica (8).

CONCLUSIONES

La ETS mediante procedimientos sistematizados y reproducibles de trabajo contribuye a que la toma de decisiones sobre la distribución de recursos sanitarios tenga lugar a partir de la evaluación de la validez del conocimiento científico sobre la efectividad, la seguridad y la relación coste-efectividad frente a otras alternativas, y constituye una garantía para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios públicos y universales.

La incorporación del enfoque de la ETS a la investigación farmacogenética podría favorecer que se acortaran los tiempos requeridos para obtener la información necesaria en la toma de decisiones basada en el conocimiento de la seguridad, la efectividad y la relación coste-efectividad.

La evaluación de las pruebas genéticas debe incluir la evaluación de la validez analítica, la evaluación de la validez y de la utilidad clínicas, además de los posibles impactos organizativos, éticos, sociales y legales.

Se necesitan herramientas para evaluar la calidad de la investigación sobre las pruebas farmacogenéticas. QUADOMICS es una escala que procede de la adaptación de QUADAS a las exigencias y requerimientos metodológicos de las pruebas diagnósticas genéticas.

A pesar de la relevancia de estimar los costes relacionados con la incorporación de las nuevas tecnologías, el parámetro fundamental para informar de la incorporación de las nuevas tecnologías sanitarias es la relación coste-efectividad de la estrategia de diagnóstico con la nueva prueba genética en relación con otras alternativas.

La identificación de estudios genéticos en las bases de datos electrónicas afronta dificultades superiores a las correspondientes a otros campos del conocimiento, debido a la ausencia de una nomenclatura estandarizada para denominar a los genes.

Las limitaciones en cuanto a los tamaños de muestra utilizados en los estudios farmacogenéticos consti-

tuyen una de las causas que más frecuentemente determinan la validez de los resultados, al verse muy reducido el poder estadístico.

La evaluación de los resultados de salud autopercebidos por los pacientes mediante cuestionarios genéricos y/o específicos de CVRS podría ser de notable interés para analizar, desde la perspectiva del paciente, el impacto de las pruebas farmacogenómicas sobre la CVRS.

La incorporación, difusión y utilización apropiada de las pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica cotidiana está dificultada por diferentes tipos de barreras: estructurales, financieras, de utilidad clínica, relacionadas con la formación y con el entrenamiento profesional, o bien sociales, legales o reguladoras.

Ni las compañías farmacéuticas, ni el sector industrial interesado en las tecnologías diagnósticas, ni las Administraciones sanitarias responsables de financiar la investigación parecen estar comprometidos con la investigación evaluativa requerida por las agencias de evaluación de tecnologías para informar la toma de decisiones.

Si bien es evidente que la era de la individualización de las terapias frente al cáncer ha empezado, se requieren mayores esfuerzos en investigación antes de implantar los procedimientos de predicción de riesgo sobre la toxicidad para los pacientes y sobre la probabilidad de respuesta terapéutica. La mayoría de los resultados ofrecidos en los estudios hasta la actualidad son poco consistentes y proceden, en su mayor parte, de pequeñas muestras de pacientes. Por ello, se precisan ensayos clínicos aleatorizados de tamaño muestral suficientemente amplio, adecuadamente diseñados y ejecutados, cuyos periodos de seguimiento sean prolongados en el tiempo y que ofrezcan información sobre las medidas de resultado relevantes para que los médicos, las autoridades sanitarias y los pacientes puedan valorar la eficacia, la efectividad y la relación coste-efectividad de estas tecnologías.

Mucha información disponible en Farmacogenética Oncológica se centra en asociaciones entre polimorfismos genéticos y resultados terapéuticos poco relevantes clínicamente. Para avanzar se precisan medidas significativas del riesgo de acontecimientos adversos y de los beneficios clínicos. El valor predictivo y la utilidad clínica de las pruebas farmacogenéticas deben confirmarse mediante ensayos con medidas de resultados predefinidas y evaluadas a largo plazo, en el seno de estudios comparativos de mayor poder estadístico que incluyan a miles de pacientes. Esta necesidad es especialmente relevante en el momento actual, en el que la necesidad de contención de costes y de transparencia hacia los pacientes obliga a los servicios sanitarios a evitar la financiación con fondos públicos de las tecnologías sanitarias cuyo valor no esté científicamente probado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Banta D. ISTAHC Journal on HTA Europe Reports. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2000.
2. Carlsson P, Hultin H, Törnwall J. The early experiences of a national system for the identification and assessment of emerging technologies in Sweden. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1998; 14 (4): 687-94.
3. Banta HD. Introduction to the Eur-Assess report. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 1997; 13 (2): 133-43.
4. Conferencia Ministerial Europea de la OMS. Sistemas sanitarios para la salud y la riqueza. Julio del 2008 (<http://www.euro.who.int/document/E91438.pdf>).
5. Davies SM. Pharmacogenetics, Pharmacogenomics and Personalized Medicine: Are we there yet? *Hematology* 2006: 111-7.
6. Health Council of the Netherlands. Pharmacogenetics. The Hague: Health Council of the Netherlands 2000; publication n.º 2000/19E.
7. Woelderink A, Ibarreña D, Hopkins MM, Rodríguez-Cerezo E. The current clinical practice of pharmacogenetic testing in Europe: TPMT and HER2 as case studies. *The Pharmacogenomics Journal* 2006; 6: 3-7.
8. Kirchheiner J, Fuhr U, Brockmöller J. Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations ready for clinical practice? *Nature Review* 2005; 4: 639-47.
9. Lilleyman JS, Lennard L. Non-compliance with oral chemotherapy in childhood leukaemia. *Br Med J* 1996; 313: 1219-20.
10. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, *et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-39.
11. Paez JG, Janne PA, Lee JC, *et al.* EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-500.
12. <http://www.cdc.gov/Genomics/gtesting/ACCE.htm>. Evaluation of Genetic Testing. ACCE: A CDC-Sponsored Project Carried Out by the Foundation of Blood Research. Acceso: 25 de junio de 2008.
13. Márquez Calderón S, Briones Pérez de la Blanca E. Marco para la evaluación de las pruebas genéticas en el sistema sanitario público de Andalucía. Sevilla. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias 2005. Informe 2/2005.
14. Márquez Calderón S, Castilla Alcalá JA, Briones Pérez de la Blanca E, Carriazo Pérez de Guzmán A. Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía GEN). Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Sevilla. 2006.
15. Burke W, Atkins D, Gwin H, Guttmacher A, Haddow J, Lau J, *et al.* Genetic test evaluation: information needs of clinicians, policy makers, and the public. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 311-8.
16. Gwinn M, Khoury MJ. Epidemiologic approach to genetic tests: population-based data for preventive medicine. In: Khoury MJ, Little J, Burke W (eds.). *Human genome information to improve health and prevent diseases*. Oxford: Oxford University Press 2004: 195-206.
17. US Preventive Services Task Force. *Guide to clinical preventive services*. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins 1996.
18. Harris RP, Helfand M, Wolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teustch SM, Atkins D; for the Methods Work Group, Third US Preventive Services Task Force. Current methods of the US Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med* 2001; 20 (3S): 21-35.
19. Haddow JE, Palomaki GE. ACCE: a model process for evaluating data on emerging genetic tests. In: Khoury MJ, Little J, Burke W (eds.). *Human genome epidemiology. A scientific foundation for using genetic information to improve health and prevent disease*. Oxford: Oxford University Press 2004: 217-33.
20. Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetic testing for drug metabolizing enzymes: is it happening in practice? *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 365-9.
21. Zhang H, Niu Y, Feng J, Guo H, Ye H, Cui H. Use of proteomic analysis of endometriosis to identify different protein expression in patients with endometriosis *versus* normal controls. *Fertil Steril* 2006; 86: 274-82.
22. De Noo ME, Deelder A, van der Werff M, Ózalp A, Mertens B, Tollenaar R. MALDI-TOF serum protein profiling for the detection of breast cancer. *Onkologie* 2006; 29: 501-6.
23. Lumbreiras B, Porta M, Márquez S, Pollán M, Parker LA, Hernández-Aguado I. QUADOMICS: An adaptation of the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Assessment (QUADAS) for the evaluation of the methodological quality of studies on the diagnostic accuracy of "-omics" technologies. *Clinical Biochemistry*. In press.
24. Kong F, White CN, Xiao X, *et al.* Using proteomic approaches to identify new biomarkers for detection and monitoring of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 247-53.
25. Bradford TJ, Wang X, Chinnaiyan AM. Cancer immunomics: using autoantibody signatures in the early detection of prostate cancer. *Urol Oncol* 2006; 24: 237-42.
26. Zhang H, Kong B, Qu X, Jia L, Deng B, Yang Q. Biomarker discovery for ovarian cancer using SELDI-TOF-MS. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 61-6.
27. McNally E, Cambon-Thomsen A, Brazell C, Cassiman JJ, Kent A, Lindpaintner K, *et al.* Ethical, legal and social aspects of genetic testing: research, development and clinical applications. Brussels: European Commission/Community Research 2004.

28. Burgermeister J. Switzerland has opened door to genetic discrimination, say ethicists. *BMJ* 2004; 329-70.
29. Gálvez C, Moya-Anegón F. Identificación de nombres de genes en la literatura biomédica. En: Guerrero-Bote VP (ed.). *Current research in information sciences and technologies. Multidisciplinary approaches to global information systems. Vol. II. InSciT2006: Proceedings of the I International Conference on Multidisciplinary Information Sciences and Technologies. 2006 Oct 25-28. Mérida, Spain. Badajoz: Open Institute of Knowledge 2006: 344-8.*
30. Kirchheiner J, *et al.* Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 442-73.
31. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323: 334-6.
32. Lessard E, *et al.* Influence of CYP2D6 activity on the disposition and cardiovascular toxicity of the antidepressant agent venlafaxine in humans. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 435-43.
33. Rothman K, Greenland S. *Modern Epidemiology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 1998.
34. Brigg A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998 Apr; 13 (4): 397-409.
35. Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, *et al.* Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess* 2004; 8 (36).
36. Brooks R, Rabin R, de Charro F (eds.). *The measurement and valuation of health status using EQ-5D: A European perspective. Evidence from the EuroQol BIO MED Research Programme*. Rotterdam: Kluwer Academic Publishers 2003.
37. Torrance GW. Preferences for health outcomes and cost-utility analysis. *Am J Manag Care* 1997; 3 Suppl.: S8-20.
38. Serrano Aguilar P, Trujillo Martín MM, Mahtani Chugani V, Perestelo Pérez L, Ramos Goñi JM, Posada de la Paz M. Patient involvement in health research: a contribution to a systematic review on the effectiveness of treatments for degenerative ataxias. En *revisión por Social Science and Medicine*.
39. Nilsen ES, Myrhaug HT, Johansen M, Oliver S, Oxman AD. Methods of consumer involvement in developing healthcare policy and research, clinical practice guidelines and patient information material. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19; 3: CD004563.
40. Sakala C, Gyte G, Henderson S, Neilson JP, Horey D. Consumer-professional partnership to improve research: the experience of the Cochrane Collaboration's Pregnancy and Childbirth Group. *Birth* 2001; 28 (2): 133-7.
41. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, *et al.* Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIb at St. Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004; 104: 2690-6.
42. Dervieux T, Brenner TL, Hon YY, Zhou Y, Hancock ML, Sandlund JT, Rivera GK, Ribeiro RC, Boyett JM, Pui CH, Relling MV, Evans WE. *De novo* purine synthesis inhibition and antileukemic effects of mercaptopurine alone or in combination with methotrexate *in vivo*. *Blood* 2002; 100 (4): 1240-7.
43. Schmiegelow K, Björk O, Glomstein A, Gustafsson G, Keiding N, Kristinsson J, Mäkipernaa A, Rosthøj S, Szumlanski C, Sørensen T, Weinshilboum R. Intensification of mercaptopurine/methotrexate maintenance chemotherapy may increase the risk of relapse for some children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1332-9.
44. Lennard L. Assay of 6-thioinosinic acid and 6-thioguanine nucleotides, active metabolites of 6-mercaptopurine, in human red blood cells. *J Chromatogr* 1987; 423: 169-78.
45. Fabre G, Matherly LH, Favre R, Catalin J, Cano JP. *In vitro* formation of polyglutamyl derivatives of methotrexate and 7-hydroxymethotrexate in human lymphoblastic leukemia cells. *Cancer Res* 1983; 43: 4648-52.
46. Cave H, van der Werff ten Bosch J, Suciú S, *et al.*; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Childhood Leukemia Cooperative Group. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998; 339: 591-8.
47. Dworzak MN, Froschl G, Printz D, *et al.* Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002; 99: 1952-8.
48. Stanulla M, Schaeffeler E, Flohr T, *et al.* Thiopurine methyltransferase (TPMT) genotype and early treatment response to mercaptopurine in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2005; 293 (12): 1485-9.
49. Davies SM, Bhatia S, Ross JA, Kiffmeyer WR, Gaynon PS, Radloff GA, Robison LL, Perentesis JP. Glutathione S-transferase genotypes, genetic susceptibility, and outcome of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002; 100 (1): 67-71.
50. Holleman A, Cheok MH, den Boer ML, Yang W, Veerman AJP, Kazemier KM, Pei D, Cheng Ch, Pui Ch, Relling MV, Janka-Schaub GE, Pieters R, Evans WE. Gene-expression patterns in drug-resistant acute lymphoblastic leukemia cells and response to treatment. *N Engl J Med* 2004; 351 (6): 533-42.
51. Relling MV, Pui Ch, Cheng Ch, Evans WE. Thiopurine methyltransferase in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 107 (2): 843-4.
52. Rocha JC, Cheng Ch, Liu W, Kishi S, Das S, Cook EH, Sandlund JT, Rubnitz J, Ribeiro R, Campana D, Pui Ch, Evans WE, Relling MV. Pharmacogenetics of outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005; 105 (12): 4752-8.
53. Lennard L, Lilleyman JS, van Loon J, Weinshilboum RM. Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1990; 336: 225-9.

54. Stanulla M, Schrappe M, Brechlin AM, Zimmermann M, Welte K. Polymorphisms within glutathione S-transferase genes (GSTM1, GSTT1, GSTP1) and risk of relapse in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: a case-control study. *Blood* 2000; 95: 1222-8.
55. Lauten M, Asgedom G, Welte K, Schrappe M, Stanulla M. Thymidylate synthase gene polymorphism and its association with relapse in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2003; 88: 353-4.
56. Chen CL, Liu Q, Pui CH, *et al.* Higher frequency of glutathione S-transferase deletions in black children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997; 89: 1701-7.
57. Krajcinovic M, Costea I, Chiasson S. Polymorphism of the thymidylate synthase gene and outcome of acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2002; 359: 1033-4.
58. Krajcinovic M, Labuda D, Mathonnet G, *et al.* Polymorphisms in genes encoding drugs and xenobiotic metabolizing enzymes, DNA repair enzymes, and response to treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 802-10.
59. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE, Meyerson M. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304 (4): 1497-500.
60. Rusch V, Baselga J, Cordon-Cardo C, Orazem J, Zaman M, Hoda S, McIntosh J, Kurie J, Dmitrovsky E. Differential expression of the epidermal growth factor receptor and its ligands in primary non-small-cell lung cancers and adjacent benign lung. *Cancer Res* 1993; 53 (10 Suppl.): 2379-85.
61. Bailey R, Kris M, Wolf M, Kay A, Averbuch S, Askaa J, Janas M, Schmidt K, Fukuoka M. Gefitinib (Iressa®, ZD1839) monotherapy for pretreated advanced non-small-cell lung cancer in IDEAL 1 and 2: tumor response is not clinically relevantly predictable from tumor EGFR membrane staining alone. *Lung Cancer* 2003; Vol. 41 (Suppl. 2): S71. Abstract O-242.
62. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, Natale RB, Schiller JH, von Pawel J, Pluzanska A, Gatzmeier U, Grous J, Ochs JS, Averbuch SD, Wolf MK, Rennie P, Fandi A, Johnson DH. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22 (5): 777-84.
63. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Oliff I, Reeves JA, Wolf MK, Krebs AD, Averbuch SD, Ochs JS, Grous J, Fandi A, Johnson DH. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22 (5): 785-94.
64. Yamazaki H, Fukui Y, Ueyama Y, Tamaoki N, Kawamoto T, Taniguchi S, Shibuya M. Amplification of the structurally and functionally altered epidermal growth factor receptor gene (*c-erbB*) in human brain tumors. *Mol Cell Biol* 1988 Apr; 8 (4): 1816-20.
65. Evans WE, Relling MV. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* 2004; 429: 464-8.
66. Krynetski E, Evans WE. Drug methylation in cancer therapy: lessons from the TPMT polymorphism. *Oncogene* 2003; 22: 7403-13.
67. Relling MV, Yanishevski Y, Nemeč J, *et al.* Etoposide and antimetabolite pharmacology in patients who develop secondary acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1998; 12: 346-52.
68. Yeoh EJ, Ross ME, Shurtleff SA, *et al.* Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell* 2002; 1: 133-43.
69. Bogni A, Cheng C, Liu W, *et al.* Genome-wide approach to identify risk factors for therapy-related myeloid leukemia. *Leukemia* 2006; 20: 239-46.
70. Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK, *et al.* High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet* 1999; 354: 34-9.
71. Edick MJ, Cheng C, Yang W, *et al.* Lymphoid gene expression as a predictor of risk of secondary brain tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2005; 42: 107-16.
72. Relling MV, Yang W, Das S, *et al.* Pharmacogenetic risk factors for osteonecrosis of the hip among children with leukemia. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3930-6.
73. Kagera L, Evans WE. Pharmacogenomics of acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Hematol* 2006; 13: 260-5.
74. Senn S. Individual response to treatment: is it a valid assumption? *BMJ* 2004; 329: 966-8.
75. Rouits E, Boisdron-Celle M, Dumont A, *et al.* Relevance of different UGT1A1 polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: a molecular and clinical study of 75 patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5151-9.
76. Kim TW, Innocenti F. Insights, challenges, and future directions in irinogenetics. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 265-70.
77. Van den Akker-van Marle ME, Gurwitz D, Detmar SB, Enzing CM, Hopkins MM, Gutiérrez de Mesa E, Ibarreta D. Cost-effectiveness of pharmacogenomics in clinical practice: a case study of thiopurine methyltransferase genotyping in acute lymphoblastic leukemia in Europe. *Pharmacogenomics* 2006 Jul; 7 (5): 783-92.
78. Leyland-Jones B. Trastuzumab: hopes and realities. *Lancet Oncol* 2002; 3: 137-44.
79. Stefan C, Walsh W, Banka T, Adeli K, Verjee Z. Improved HPLC methodology for monitoring thiopurine metabolites in patients on thiopurine therapy. *Clin Biochem* 2004; 37 (9): 764-71.
80. Rokea A. Azathioprine: Current status and future considerations. *Int J of Dermatology* 2003; 43: 335-41.

81. Baudhuin LM, Langman LJ, O'Kane DJ. Translation of pharmacogenetics into clinically relevant testing modalities. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2007; 82 (4): 373-6.
82. Isaacson BC. Role of the laboratory in leveraging adoption of pharmacogenetics. *Am Clin Lab* 2001; 20: 35-7.
83. Ibarreta D, Elles R, Cassiman JJ, Rodríguez-Cerezo E, Dequeker E. Towards quality assurance and harmonization of genetic testing services in the European Union. *Nat Biotechnol* 2004; 22: 1230-5.
84. Grossman I. Routine pharmacogenetic testing in clinical practice: dream or reality? *Pharmacogenetics* 2007; 8 (10): 1449-59.
85. Elkin EB, Weinstein MC, Winer EP, Kuntz KM, Schnitt SJ, Weeks JC. HER2 testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22 (5): 854-63.
86. Veenstra DL, Higashi MK. Assessing the cost-effectiveness of pharmacogenomics. *AAPS Pharmsci* 2000; 2 (3): 1-11.
87. Weinshilboum R, Sladek S. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenetic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 651-2.
88. Service RF. Pharmacogenomics. Going from genome to pill. *Science* 2005; 308 (5730): 1858-60.
89. Marshall E. Preventing toxicity with a gene test. *Science* 2003; 302: 588-90.
90. Stebbing J, Bower M. Comparative pharmacogenomics of antiretroviral and cytotoxic treatments. *Lancet Oncol* 2006; 7: 61-8.
91. Shah NP, *et al.* Potent transient inhibition of BCR-ABL by dasatinib leads to complete cytogenetic remissions in patients with chronic myeloid leukemia: implications for patient management and drug development. *Blood* 2006; 108. Abstract 2166.
92. De Laurentiis M, *et al.* Targeting HER2 as a therapeutic strategy for breast cancer: a paradigmatic shift of drug development in oncology. *Ann Oncol* 2005; 16 (Suppl. 4): iv7-iv13.
93. Gorre ME, *et al.* Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001; 293: 876-80.
94. Kobayashi S, *et al.* EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352: 786-92.