



Informes Anticipando

# INVESTIGACIÓN FARMACOLÓGICA

EN LA ERA DE LA MEDICINA  
PERSONALIZADA DE PRECISIÓN





### Informe Anticipando coordinado por:

#### **Mabel Loza**

*Catedrática de Farmacología en la Universidad de Santiago de Compostela y Coordinadora del grupo de Investigación BioFarma.*



### Expertos colaboradores:

#### **Joan Albanell**

*Jefe de Servicio de Oncología Médica del Hospital del Mar y Jefe de Servicio de Oncología del Hospital HM Delfos de Barcelona.*

#### **María Jesús Blanco**

*Vicepresidenta de Ciencias Químicas de la División de Química Médica en Atavistik Bio, Cambridge Massachussets.*

#### **Valentín Ceña**

*Catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de Albacete en la Universidad de Castilla-La Mancha.*



### Comité Asesor del Observatorio de Tendencias en la Medicina del Futuro:

#### **Joaquín Arenas**

*Director del Instituto de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre (I+12).*

#### **Ángel Carracedo**

*Director de la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica (Servicio Gallego de Salud) y Coordinador del Grupo de Medicina Genómica de la Universidad de Santiago de Compostela (CIBERER).*

#### **Pablo Lapunzina**

*Jefe de grupo de investigación del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del IdiPaz y Director científico del CIBERER.*

#### **Fernando Martín-Sánchez**

*Subdirector Gerente del Área de Informática Médica, Estrategia Digital e Innovación del Hospital Universitario La Paz.*

Nº de depósito legal: M-34542-2023

ISBN edición online: 978-84-09-57082-9

©2024 del contenido: Fundación Instituto Roche. Se permite la reproducción parcial, sin fines lucrativos, indicando la fuente y la titularidad de la Fundación Instituto Roche sobre los derechos de la obra.

[www.institutoroche.es](http://www.institutoroche.es)

Con la colaboración de Ascendo Sanidad&Farma

## Contenidos

<b>PRESENTACIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN EJECUTIVO .....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>La Farmacología Traslacional de Precisión: evolución en diseño y descubrimiento de fármacos.....</b>	<b>9</b>
<b>TENDENCIAS EN EL DESARROLLO Y DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS EN LA ERA DE LA MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN .....</b>	<b>15</b>
<b>Tendencias en investigación básica y preclínica .....</b>	<b>15</b>
Nuevas estrategias para la identificación de dianas terapéuticas y mecanismos terapéuticos.....	15
Nuevas estrategias para la búsqueda de nuevas moléculas y fármacos .....	17
<b>Tendencias en investigación clínica .....</b>	<b>20</b>
Estratificación y diagnóstico acompañantes .....	21
Nuevos diseños de ensayos clínicos .....	24
Nuevas vías de evaluación de fármacos y resultados en ensayos clínicos .....	28
La digitalización de la investigación clínica .....	30
<b>Tendencias en <i>Real World Data</i> y <i>Real World Evidence</i> .....</b>	<b>32</b>
<b>RETOS.....</b>	<b>35</b>
<b>Retos técnicos .....</b>	<b>35</b>
<b>Retos de implementación .....</b>	<b>37</b>
<b>Retos regulatorios, éticos y legales .....</b>	<b>39</b>
<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>41</b>
<b>Recomendaciones .....</b>	<b>41</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>44</b>





# PRESENTACIÓN

---

Los Informes Anticipando, elaborados en el marco del Observatorio de Tendencias en la Medicina del Futuro impulsado por la Fundación Instituto Roche, surgen con el objetivo de contribuir a la generación y puesta en común de los avances en áreas de conocimiento incipiente relacionadas con la Medicina Personalizada de Precisión y que formarán parte de la Medicina del Futuro.

El Observatorio cuenta con un Comité Asesor de expertos formado por el **Dr. Ángel Carracedo**, el **Dr. Joaquín Arenas**, el **Dr. Pablo Lapunzina** y el **Dr. Fernando Martín-Sánchez**. Entre sus funciones se incluye la selección de las temáticas que abordan estos informes, la identificación de expertos y la validación de los contenidos.

Este informe que versa sobre **Investigación Farmacológica en la Era de la Medicina Personalizada de Precisión** está coordinado por la **Dra. Mabel Loza** en su elaboración han participado como expertos el **Dr. Joan Albanell**, la **Dra. María Jesús Blanco** y el **Dr. Valentín Ceña**.

La **Dra. Mabel Loza** es licenciada en Farmacia por la Universidad de Santiago de Compostela y, posteriormente, realizó su tesis doctoral en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Oviedo. Actualmente, es catedrática de Farmacología en la Universidad de Santiago de Compostela. Tras su etapa postdoctoral en los Departamentos de Farmacología y Biofísica del Mount Sinai Medical Center de Nueva York, centró su investigación en la farmacología aplicada al descubrimiento de fármacos en entornos de trabajo multidisciplinarios, colaborativos, público-privados (con más de 50 compañías), a partir de dichos proyectos colaborativos llegaron a ensayos clínicos 17 fármacos candidatos, el último fue el reposicionamiento de un fármaco oral para Covid-19; lo que le ha dado un importante reconocimiento en innovación abierta en descubrimiento de fármacos. Es

directora del Centro de Investigación CiMUS, Patrona fundadora de la Fundación Kaertor, fundación que lidera algunas de las iniciativas de innovación abierta público-privadas destacadas del sur de Europa, es líder del nodo de alta capacidad del ERIC EU-OPENSREEN del CiMUS de la USC, y coordinadora de Redes de Descubrimiento de Fármacos de Galicia y España (REDEFAR, ES-OPENSREEN I y II). Actualmente, coordina para Galicia el Plan Español de Biotecnología Aplicada a la Salud liderando la Línea de Actuación de cribado de fármacos para España. Coordinadora de la subárea de Herramientas de Diagnóstico, Pronóstico y Terapéutica del área de Biomedicina de la Agencia Estatal de Investigación (AEI) en el período 2020 -2023. Vicepresidenta de la Real Academia de Farmacia de Galicia.

El **Dr. Joan Albanell** es licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona. Se formó y trabajó en el Hospital Universitario Vall d'Hebrón y en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York donde realizó su tesis doctoral sobre mecanismos de inmortalización de células cancerosas. Posteriormente, entre los años 2002 y 2005, trabajó en el Hospital Clínic de Barcelona. Actualmente, está al frente de los servicios de Oncología Médica del Hospital del Mar y del HM Delfos de Barcelona. A lo largo de su carrera, ha compaginado la actividad asistencial con la actividad investigadora que ha estado centrada en el estudio clínico de nuevos fármacos contra el cáncer, sus mecanismos de acción y resistencia. Es uno de los pioneros internacionales en el desarrollo de ensayos clínicos innovadores con terapias moleculares del cáncer, el estudio del impacto clínico de las plataformas genómicas en la toma de decisiones sobre el tratamiento en cáncer de mama, el estudio de la salud ósea en pacientes con cáncer de mama o el estudio de biomarcadores predictivos en cáncer de mama, entre otros. Adicionalmente, cabe destacar su condición de catedrático de

Oncología de la Universidad Pompeu Fabra, coordinador del Comité Científico del Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM), coordinador clínico del Grupo de Investigación en Cáncer del Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC) de Cáncer de Mama, director del Programa de Investigación en Cáncer del Instituto de Investigaciones Médicas del Hospital del Mar (IMIM) y director del Centro Integral Oncológico Clara Campal.

La **Dra. María Jesús Blanco** es licenciada en Química por la Universidad de Santiago de Compostela donde se especializó en Química Orgánica, recibiendo el Premio Extraordinario de Licenciatura en 1992. Posteriormente, realizó un doctorado en la misma universidad donde fue galardonada con el Premio Jóvenes Investigadores de la Real Academia Gallega de Ciencias. Amplió sus estudios con varias estancias postdoctorales en el *Massachusetts Institute of Technology* y en Estrasburgo en Química Supramolecular donde trabajó con el premio nobel, el profesor Jean-Pierre Sauvage. Posteriormente, ejerció diversos puestos de creciente responsabilidad en el ámbito del descubrimiento y desarrollo de fármacos trabajando como directora senior en Sage Therapeutics o como directora de química médica siendo parte del equipo ejecutivo del departamento de Descubrimiento de Fármacos en Eli Lilly & Company. Actualmente, es vicepresidenta de Ciencias Químicas en la compañía biofarmacéutica americana Atavistik Bio y presidenta de la División de Química Médica de la Sociedad Americana de Química. En su trayectoria profesional, ha trabajado en numerosos proyectos y áreas

terapéuticas incluyendo: dolor, migraña, neurodegeneración, psiquiatría, oncología y química biológica, que han culminado en la identificación de 14 compuestos clínicos, uno de los cuales está comercializado para el tratamiento de la migraña.

El **Dr. Valentín Ceña** es licenciado en Medicina y Cirugía y doctor por la Universidad Autónoma de Madrid. Tras el doctorado, realizó una estancia postdoctoral de 4 años en los Institutos Nacionales de la Salud en Bethesda, en Estados Unidos, donde ha sido investigador visitante durante varios períodos de tiempo. Su investigación se ha focalizado en la neurofarmacología en 3 líneas fundamentales que incluyen: el estudio de mecanismos iónicos responsables de la secreción de neurotransmisores utilizando técnicas electrofisiológicas y determinando niveles de calcio intracelular en células aisladas; el estudio de mecanismos moleculares implicados en la muerte neuronal estudiando el papel que juegan las mitocondrias y los radicales libres en estos procesos; y el uso combinado de nanopartículas y la tecnología RNA interferente (o siRNA) para generar nuevos enfoques terapéuticos para las enfermedades del SNC, incluidas las enfermedades neurodegenerativas y los tumores del SNC. Actualmente, es Catedrático de Farmacología en la Facultad de Medicina de Albacete en la Universidad de Castilla-La Mancha, y Presidente de la Sociedad Española de Farmacología. Asimismo, actualmente es coordinador de un proyecto Euronanomed y coordinador científico de la línea de Nanomedicina del proyecto Biotecnología aplicada a la Salud financiado por los Planes Complementarios.



# RESUMEN EJECUTIVO

---

La investigación farmacológica tradicional se enfoca en unas enfermedades o situaciones patológicas concretas y se orienta a una población global de pacientes, por lo que la eficacia y seguridad de los medicamentos en cada persona es variable. Hoy en día, con el mayor conocimiento a nivel molecular que ofrece la biología molecular, la Farmacología Traslacional de Precisión, y la consolidación del modelo de innovación abierta farmacéutica, están surgiendo nuevos diseños innovadores y adaptativos que están sustituyendo el enfoque tradicional para asegurar resultados más favorables para los pacientes.

La Medicina Personalizada de Precisión tiene por objetivo ofrecer el tratamiento más adecuado, eficaz y seguro para cada paciente, atendiendo a sus características individuales, dejando atrás la visión del “*one-size-fits-all*”. Para ello, es necesario cambiar el enfoque, no solo del abordaje en la práctica clínica de las enfermedades, sino a lo largo de todo el proceso de investigación farmacológica, desde las etapas tempranas de investigación y desarrollo de nuevos tratamientos innovadores.

En este sentido, la investigación farmacológica está experimentando una revolución haciendo uso de todas las herramientas y avances tecnológicos disponibles en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión, como la secuenciación genómica, así como el uso del conocimiento derivado del análisis de datos masivos y las herramientas de Inteligencia Artificial. De esta manera, es posible identificar no solo las predisposiciones genéticas a enfermedades, sino también las respuestas individuales a los tratamientos farmacológicos en función del perfil genómico y biomarcadores que facilitarán la personalización de los medicamentos, minimizando los efectos secundarios y optimizando su eficacia. Así, las tendencias

en investigación básica y preclínica están orientadas al desarrollo de nuevas estrategias para la identificación de dianas y mecanismos terapéuticos, y la identificación de nuevas moléculas y fármacos. Por otro lado, en cuanto a las tendencias en investigación clínica, es posible desarrollar aplicaciones de estratificación y diagnóstico acompañante, plantear nuevos diseños de ensayos clínicos y nuevas vías de evaluación, pero también ajustar los diseños en función de perfiles concretos de pacientes que presentan determinados biomarcadores con el objetivo de optimizar su inclusión en los estudios y mejorar las tasas de respuesta. Además, la digitalización y, en concreto, la integración de la Inteligencia Artificial en la investigación farmacológica será fundamental en el análisis de grandes cantidades de datos que ayudarán a prever la respuesta de los pacientes a un determinado medicamento, permitiendo una selección más precisa de tratamientos y de pacientes a participar en los ensayos, así como una mayor eficiencia en la investigación clínica. Por último, de la mano del *Real World Data* y el *Real World Evidence* es posible disponer de nuevas fuentes de información, especialmente en las fases posteriores a la aprobación de nuevos medicamentos, que pueden ser estudiadas en nuevos ensayos, así como, para adaptar los diseños para la obtención de nuevos y mejores resultados.

Sin embargo, para conseguir la integración y la implementación de todos estos avances en la práctica habitual de la investigación, será necesario abordar una serie de retos de diferente índole como, por ejemplo, la comprensión de los mecanismos de resistencia a los medicamentos, la escasa colaboración interprofesional o las regulaciones que están quedando obsoletas ante los crecientes avances en investigación.





# INTRODUCCIÓN

La investigación farmacológica es el proceso de descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos para el tratamiento de las distintas patologías que afectan al ser humano. Tradicionalmente, este procedimiento ha estado basado en la observación empírica de los efectos *in vivo* de diferentes compuestos, y durante muchos años, ha estado orientado a obtener un mismo medicamento para todas las personas, siguiendo el enfoque “one-size-fits-all”. Sin embargo, de la mano de la Medicina Personalizada de Precisión, se ha producido un cambio de paradigma para ofrecer a los pacientes el medicamento adecuado, en el momento y en la dosis adecuada de manera individualizada.<sup>1</sup>

De hecho, desde los años noventa, el proceso de descubrimiento de fármacos ha estado inmerso en una revolución; gracias al creciente desarrollo y consolidación de las ciencias ómicas, la biotecnología farmacológica y de las tecnologías computacionales e Inteligencia Artificial, es posible una mayor comprensión de los mecanismos biológicos y moleculares subyacentes a las enfermedades y a la farmacocinética en cada paciente.<sup>2</sup> Esto ha permitido, no solo conocer en mayor profundidad los mecanismos fisiopatológicos y las características individuales de los pacientes, sino también adoptar nuevas metodologías de investigación y plantear abordajes terapéuticos innovadores, contribuyendo al avance de la investigación farmacológica.<sup>3</sup>

## LA FARMACOLOGÍA TRASLACIONAL DE PRECISIÓN: EVOLUCIÓN EN DISEÑO Y DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS

El proceso de la investigación farmacológica consta de dos etapas fundamentales: la investigación preclínica

y el desarrollo clínico. La investigación preclínica incluye el descubrimiento de entidades moleculares candidatas a convertirse en fármacos y su testeo en ensayos preclínicos. Los compuestos que superen esta fase pasarán a la fase de desarrollo clínico, a través de estudios clínicos que pueden ser de fase I, II o III. Si la molécula analizada supera estos estudios será evaluada por las agencias de evaluación para ser registrado como nuevo medicamento, y si la evaluación es positiva, se iniciará la fase de producción y comercialización. Sin embargo, el proceso de investigación clínica no finaliza ese punto ya que es necesario realizar un seguimiento de los efectos del medicamento en condiciones de vida real en grupos amplios de pacientes a los que es prescrito tras su aprobación, además de la farmacovigilancia continuada regulada de todos los medicamentos comercializados (Figura 1).<sup>2,4,5</sup>

A continuación, se describen brevemente las características de estas fases del proceso de investigación preclínica y desarrollo clínico:

- **Descubrimiento de la entidad molecular.** Abarca desde la identificación de dianas terapéuticas hasta la obtención de moléculas candidatas destinadas a tal fin en un proceso que suele durar unos 4-6 años y que requiere de las siguientes etapas:
  - **Identificación y validación de las dianas terapéuticas.** Las dianas terapéuticas son moléculas sobre las que interactúa un fármaco para producir una respuesta que mejore el curso de una enfermedad determinada. Para identificar las dianas, se estudian los diferentes mecanismos moleculares de comunicación, interacciones y vías de señalización intra e intercelulares. Por ejemplo, en enfermedades monogénicas, la identificación de estas dianas puede resultar sencilla ya que están causadas por una única alteración genética o proteica. Sin embargo, la

Figura 1. Proceso general de investigación farmacológica. Adaptado de (2,4,5)

INVESTIGACIÓN		SUBCATEGORÍAS					
Descubrimiento entidad molecular	Fase preclínica	Ensayos Clínicos			Revisión*	Producción	Farmacovigilancia
5.000 - 10.000 compuestos	250 compuestos	5 compuestos					Actividades post-autorización <i>Real world evidence</i>
Identificación/validación de dianas Screening e identificación de <i>hits</i> Identificación y optimización de <i>leads</i> Identificación de candidatos		Seguridad Fase I	Eficacia Fase II	Fase III			
4-6 años	1 año	6-7 años			0,5-2 años	Continuo	

\*Revisión agencias reguladoras

mayoría de las enfermedades son complejas, es decir, que pueden verse influenciadas por distintos factores (por ejemplo, alteraciones genéticas, factores ambientales, etc.), y pueden tener distintas dianas terapéuticas sobre las que actuar. En esta fase, las ciencias ómicas y las técnicas de computación, como la Inteligencia Artificial, están contribuyendo enormemente a aumentar la capacidad de identificación de dianas y posibles moléculas que actúen sobre ellas. En este sentido, se lleva a cabo la **investigación de proteínas específicas como posibles dianas farmacológicas de acuerdo a sus funciones relacionadas con el desarrollo de enfermedades**,<sup>3</sup> así como para aumentar la velocidad de identificación de dichas dianas terapéuticas, que posteriormente deben validarse en estudios *in vitro* e *in vivo*.<sup>1,3</sup> La validación consiste en la demostración de que la modulación de una o varias dianas es capaz de mejorar la progresión y/o la sintomatología de la enfermedad.

- **Búsqueda de principios activos en las nuevas dianas o modelos de enfermedad.** Este punto difiere en función de la naturaleza de los agentes terapéuticos<sup>a</sup>, es decir, si son moléculas de **origen biológico o terapia celular**, o si son moléculas de **origen químico**, si bien este proceso estandarizado se compone de las siguientes fases:

- **Cribado e identificación de *hits***<sup>b</sup>. Tras validar la diana, el siguiente paso es identificar, seleccionar y optimizar los compuestos capaces de modularla. Los primeros compuestos que salen activos se suelen denominar "*hits*". Para ello, es necesario llevar a cabo una serie de estudios, bioquímicos, celulares o fenotípicos para la caracterización de los compuestos que pasan a esta fase tanto en relación a su capacidad de acción frente a la diana, como en términos de farmacocinética, selectividad, eficacia y seguridad. Si bien tradicionalmente se seguían estrategias basadas en observaciones a través del cribado fenotípico<sup>c</sup>, la identificación de *hits*, actualmente, se puede realizar a gran escala mediante equipos robotizados o cribado de alto rendimiento (HTS, por sus siglas en inglés). Estos robots permiten llevar a cabo múltiples experimentos simultáneamente para testar, en miles de compuestos distintos, factores como son la estabilidad o la tolerabilidad al solvente en que están disueltos los compuestos, entre otros parámetros de calidad, lo que permite optimizar los tiempos para la obtención de *hits*. En el caso de los agentes terapéuticos biológicos y celulares, esta fase tiene una mayor duración, ya que requieren de una producción biológica (crecimiento, aislamiento, purificación, transfección, etc.) y una metodología de validación dependiente del origen biológico del producto.

<sup>a</sup>Según su origen, existen distintos tipos de agentes terapéuticos, que se pueden clasificar en: biológicos (proteínas o citoquinas recombinantes, vacunas, anticuerpos, proteínas de fusión, terapia génica, etc.), celulares (CAR-T, TILs, terapias celulares en medicina regenerativa, etc.) o químicos (medicamentos de bajo peso molecular). <sup>b</sup>Compuestos que presentan actividad biológica frente a una diana concreta. <sup>c</sup>Estrategia utilizada para identificar moléculas que provoquen cambios fenotípicos en un organismo, órgano o tejido que se traduzcan en un efecto fisiológico sin necesidad de atender a una diana o mecanismo molecular concreto, únicamente a través de la observación empírica.



- **Identificación y optimización de *lead* (cabezas de serie)<sup>d</sup>.** Una vez obtenidos los *hits*, se seleccionan y desarrollan compuestos que presenten características farmacológicas más favorables en cuanto a su estructura-actividad, su eficacia, su seguridad y su biodisponibilidad. Con esto, se optimizan los compuestos de distintos conjuntos de *hits* mediante química terapéutica<sup>e</sup> y farmacología con el fin de incrementar su potencia y su selectividad por la diana, y mejorar su farmacocinética. En el caso de los agentes terapéuticos biológicos y celulares, esta fase no tiene lugar, sino los *hits* identificados pasan a la siguiente fase de cara a la identificación de candidatos al desarrollo preclínico.
  - **Identificación de candidatos al desarrollo preclínico.** Los pasos mencionados constituyen un proceso iterativo, de manera que se van priorizando aquellos conjuntos de moléculas que representan una mejora respecto al resto, obteniendo finalmente una o dos moléculas que van a pasar a la siguiente fase.
  - **Fase preclínica regulatoria o desarrollo preclínico.** Durante esta etapa, de al menos un año, los candidatos seleccionados en la fase anterior se someten a ensayos preclínicos para evaluar su biodisponibilidad, eficacia y seguridad en modelos animales de al menos dos especies en condiciones regulatorias vigiladas por las agencias de evaluación de medicamentos. Al final de dicha fase, los resultados de toda la investigación preclínica se someten a las agencias regulatorias para la aprobación de los ensayos clínicos. También se validan marcadores de estratificación y seguimiento que permitan evaluar los signos biológicos de la respuesta terapéutica en los posteriores ensayos clínicos y, eventualmente, en la terapéutica.
  - **Ensayos clínicos.** De forma general, los ensayos clínicos se dividen en **cuatro fases bien diferenciadas, que se sirven de los resultados y conclusiones obtenidas en la fase anterior, y diseñadas de acuerdo con distintos objetivos**, que se llevan a cabo durante aproximadamente 7 años:<sup>6,7</sup>
    - **Ensayos clínicos en fase I:** se realizan, generalmente, en un grupo pequeño de voluntarios sanos, con el objetivo de **entender cómo interactúan el fármaco y el cuerpo humano, estudiando los distintos procesos de absorción, distribución, metabolismo, excreción, etc., y su seguridad**. Hay excepciones en algunos tipos de medicamentos cuya utilización implica un riesgo no asumible desde el punto de vista ético para individuos sanos (por ejemplo, quimioterapia, antivirales, etc.) En estos casos, la fase I se lleva a cabo con pacientes con necesidades terapéuticas no cubiertas con los medicamentos disponibles.
    - **Ensayos clínicos en fase II: se prueba por primera vez el fármaco en pacientes con la patología** frente a la que se ha desarrollado este, con el objetivo de evaluar su eficacia, toxicidad y detectar posibles efectos adversos a corto plazo y riesgos de seguridad asociados al medicamento.
    - **Ensayos clínicos en fase III:** también conocidos como “**pivotales**”, buscan **confirmar la seguridad y el beneficio terapéutico** del fármaco, generalmente respecto de las alternativas terapéuticas disponibles, en un grupo mayor de pacientes. Los ensayos clínicos están sometidos a unas **regulaciones muy estrictas y han de ser aprobados previamente a su desarrollo**:<sup>6,8</sup> las agencias reguladoras se sirven de los resultados obtenidos en los ensayos pivotaes para evaluar la autorización del fármaco para uso clínico.
    - **Ensayos clínicos en fase IV:** esta fase corresponde a una etapa post-comercialización, en la que la entidad comercializadora se compromete con la agencia reguladora al seguimiento de un número acordado de pacientes para **evaluar la efectividad del tratamiento en la práctica clínica real**, con una población mayor y fuera de las condiciones de laboratorio, y así determinar la eficacia y seguridad del fármaco a largo plazo, así como posibles nuevas indicaciones.<sup>6,8</sup>
- Durante este proceso **extenso y complejo**, de las decenas, centenas e incluso miles de moléculas que son objeto de estudio, **son pocos los fármacos que superan las fases clínicas**. Esto constituye una ineficiencia ya que se alargan los tiempos y el coste del proceso, y supone

<sup>d</sup>Molécula o compuesto químico que destaca por su potencial, en términos de selectividad, farmacocinética, propiedades fisicoquímicas, etc., para progresar hacia un programa de desarrollo de fármacos. <sup>e</sup>Rama de la química que estudia el diseño, síntesis y elucidación estructural de nuevos compuestos y series de compuestos susceptibles de convertirse en fármacos y refinar las propiedades de moléculas candidatas para el tratamiento de patologías.

un reto de cara a conseguir que los nuevos avances y tendencias en investigación sean capaces de reducir estos tiempos y optimizar los procesos de obtención de nuevos medicamentos. En este contexto, la **Farmacología Traslacional de Precisión** surge para abordar los problemas de traslación **guiando el descubrimiento y desarrollo temprano de fármacos** personalizados al **integrar herramientas de investigación y desarrollo, y de Medicina Personalizada de Precisión que permitan adaptarse a las características moleculares** de los pacientes.<sup>1</sup>

Desde la década de los 2000, de la mano del concepto de **innovación abierta farmacéutica** (u *open innovation*), para llevar a cabo una Farmacología Traslacional de Precisión, en diferentes países, y en concreto en España, se ha establecido una **red de infraestructuras de investigación especializadas de cara a cubrir el espectro completo de la investigación farmacológica**. Esta red, **sostenible gracias a la colaboración público-privada**, ha permitido **ampliar las capacidades de investigación y disminuir los tiempos para la obtención de nuevas y mejores moléculas**, contribuyendo a su vez a mejorar

**los resultados en etapas posteriores del desarrollo de medicamentos**.<sup>9</sup> Un ejemplo de ello es la **Fundación Kaertor**, una fundación privada sin ánimo de lucro que busca aportar conocimiento experto en el descubrimiento de fármacos con el objetivo de transformar, orientar y acelerar proyectos de investigación que permitan dar respuesta a necesidades médicas no cubiertas conectando la investigación básica con la industria farmacéutica y contribuir a mejorar los resultados en etapas del desarrollo de medicamentos.<sup>10</sup>

En definitiva, la integración de los avances biotecnológicos, las nuevas tecnologías computacionales y la **Farmacología Traslacional de Precisión, junto con la consolidación del modelo de innovación abierta farmacéutica**, están liderando la **transformación de la investigación básica y preclínica para el diseño y desarrollo de mejores moléculas** para el tratamiento de enfermedades contribuyendo a su vez a **reducir los riesgos asociados a todo el proceso de investigación farmacológica**.<sup>11</sup>



# TENDENCIAS EN EL DESARROLLO Y DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS EN LA ERA DE LA MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN

---

La convergencia del desarrollo de las ciencias ómicas junto con los avances tecnológicos y computacionales está permitiendo generar grandes cantidades de información en torno a las enfermedades y los factores que afectan a su desarrollo y evolución que está contribuyendo de forma significativa a importantes cambios en la forma de hacer investigación farmacológica que está evolucionando en todas sus etapas, desde la identificación inicial de la diana terapéutica, hasta la generación y explotación de datos en vida real, con el objetivo de mejorar la eficiencia en los procesos de investigación y desarrollo de medicamentos en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión y, en última instancia, mejorar el acceso de los pacientes a nuevos tratamientos más efectivos y seguros atendiendo a sus necesidades individuales.

## TENDENCIAS EN INVESTIGACIÓN BÁSICA Y PRECLÍNICA

---

El avance en Farmacología Traslacional de Precisión tiene por objetivo abordar los problemas de traslación de la investigación básica y preclínica hacia la clínica a fin de conseguir una mayor eficiencia en todo el proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos y, en

última instancia, la adecuada implementación de la Medicina Personalizada de Precisión. Para ello, se sirve de la Medicina de Precisión para guiar el descubrimiento y diseño de nuevos fármacos desde un enfoque racional. A continuación, se detallan algunas de las principales tendencias en Farmacología Traslacional de Precisión, evaluación y abordaje de ensayos clínicos ante el nuevo paradigma que presenta la Medicina Personalizada de Precisión.

## NUEVAS ESTRATEGIAS PARA LA IDENTIFICACIÓN DE DIANAS TERAPÉUTICAS Y MECANISMOS TERAPÉUTICOS

La identificación de dianas terapéuticas es un paso crítico en el descubrimiento de nuevos medicamentos, de hecho, los fracasos en el desarrollo de fármacos en fases avanzadas de la investigación se deben en muchos casos al uso de una diana clínicamente irrelevante.<sup>12,13</sup> El enfoque tradicional para la búsqueda de dianas utiliza metodologías no sistemáticas basadas en el estudio y revisión de literatura o bases de datos para encontrar relaciones entre dianas moleculares y la enfermedad a tratar. Sin embargo, el creciente desarrollo de la bioinformática y la llegada de nuevas herramientas

computacionales están permitiendo abarcar un **amplio abanico de datos mecanísticos<sup>f</sup>, farmacológicos y ómicos**.<sup>13</sup>

Concretamente, las **ciencias ómicas**, tales como la genómica, transcriptómica, proteómica, epigenómica o metabolómica, **están guiando un nuevo paradigma para la identificación de nuevas dianas terapéuticas** desde un punto de vista racional (para más información, ver Informe Anticipando sobre **Ciencias ómicas**). Muchos estudios utilizan las ciencias ómicas para **entender mejor los mecanismos subyacentes a las enfermedades complejas, resultando en información relevante para el descubrimiento de dianas terapéuticas, y mecanismos de acción y de generación de posibles efectos adversos**.<sup>12-14</sup>

En el caso de la **genómica**, la secuenciación masiva<sup>g</sup> (NGS, por sus siglas en inglés) y los grandes estudios de asociación genómica<sup>h</sup> (GWAS, por sus siglas en inglés), han permitido **identificar relaciones entre el genotipo y el fenotipo de distintas poblaciones**.<sup>12,13</sup> Estos avances han contribuido a la **identificación de variantes genéticas y mutaciones asociadas al riesgo de distintas enfermedades** que pueden ser considerados como **potenciales dianas terapéuticas**. Por otro lado, la **transcriptómica<sup>i</sup> complementa la información genómica** y permite, por ejemplo, **identificar los genes expresados entre diferentes manifestaciones** dentro de una misma patología (por ejemplo, genes expresados en células de tumor frente a células normales), información que puede utilizarse para conocer las vías y mecanismos clave e identificar dianas prioritarias que actúen como reguladores clave.<sup>12</sup> Por su parte, la **proteómica** permite conocer el **perfil de proteínas que componen una célula, tejido u organismo** bajo unas condiciones específicas y, de este modo, se pueden **estudiar las diferencias en la expresión de proteínas, definir interacciones de proteínas e identificar puntos de cruce y de modificación de proteínas**.<sup>12,13</sup> En lo que respecta a la **epigenómica**, ésta permite conocer las modificaciones químicas que ocurren en el entorno de la molécula de DNA y que juegan un papel fundamental en la **regulación de la expresión genética** y de este modo **establecer dianas terapéuticas de alta prioridad aunque no existan mutaciones accionables** (para más información, ver Informe Anticipando sobre ).<sup>12</sup> Asimismo, la **metabolómica** estudia los metabolitos

presentes en una célula, tejido u organismo en un momento determinado que, al contrario que en los ejemplos anteriores, **ofrece una imagen directa de la actividad biológica que está teniendo lugar en la célula, tejido u organismo**, esto permite identificar **dianas relacionadas con una reacción enzimática específica**. Por ejemplo, la metabolómica ha contribuido a conocer las vías metabólicas que causan enfermedades como por ejemplo la diabetes y desarrollar medicamentos dirigidos al bloqueo selectivo de dichas vías.<sup>12,13</sup>

Cada una de las **ciencias ómicas ofrecen información importante respecto a las enfermedades y sus causas que puede ser utilizada para identificar y validar nuevas dianas terapéuticas**. Sin embargo, la información que se puede obtener de cada una de estas ómicas **de manera aislada es limitada** a la hora de reflejar las múltiples dianas posibles relacionadas con las distintas enfermedades.<sup>13</sup> Por ello, **la integración de todas las ómicas a través de plataformas multi-ómicas<sup>j</sup>, conectadas con equipos especializados en investigación preclínica farmacéutica, es una de las estrategias más eficientes para la investigación de nuevas dianas terapéuticas en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión**.

## **NUEVAS ESTRATEGIAS PARA LA BÚSQUEDA DE NUEVAS MOLÉCULAS Y FÁRMACOS**

El **conocimiento generado en biología molecular, ligado a los avances en química, están contribuyendo a mejorar la síntesis y búsqueda de nuevos compuestos**. Concretamente, la **química biortogonal<sup>k</sup> permite obtener compuestos complejos con un potencial de actividad biológica de una manera rápida, específica y selectiva a través de una serie de reacciones que parten de compuestos químicos sencillos y previamente conocidos**.<sup>15</sup> Todo ello, unido a los avances tecnológicos y computacionales está contribuyendo a la **identificación de nuevos y mejores compuestos**, así como, a la **optimización de compuestos ya existentes**, de una manera más eficiente.<sup>4,9</sup> En este sentido, se han identificado **nuevas estrategias de búsqueda de nuevas moléculas y fármacos** para el tratamiento de distintas enfermedades que se sirven de dichos avances:<sup>4</sup>



- **Cribado de alto rendimiento.** Se basa en el uso de tecnologías automatizadas para el estudio de colecciones de compuestos dirigidos a dianas concretas o fenotipos de interés. Estas tecnologías permiten identificar y seleccionar compuestos activos que puedan convertirse en fármacos.<sup>4</sup> Un ejemplo de ello es un fármaco para la fibrosis quística que se descubrió utilizando esta metodología. Concretamente, se estudiaron más de 228.000 compuestos químicos utilizando un ensayo para medir las alteraciones del potencial de membrana celular que permite identificar compuestos potenciadores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística o CFTR<sup>1</sup> por sus siglas en inglés. A partir de ahí, se identificaron una serie de *hits* cuyo efecto fue evaluado en estudios *in vitro* con células de pacientes con fibrosis quística y se fueron optimizando hasta obtener el fármaco definitivo que induce la apertura del canal completo.<sup>16</sup>

- **Reposicionamiento de fármacos.** El reposicionamiento de fármacos se define como la identificación de nuevas indicaciones terapéuticas para medicamentos ya aprobados. Esta estrategia ofrece una ventaja muy significativa frente a la síntesis de medicamentos *de novo* ya que permite reducir, en más de un 80%, el tiempo y los costes del desarrollo de medicamentos y, además, explora nuevas áreas terapéuticas de una manera más eficiente.<sup>17,18</sup> Pueden identificarse tres principales estrategias para el reposicionamiento de fármacos:<sup>17</sup>

- **Reposicionamiento por azar.** Es la estrategia clásica en la que el reposicionamiento se produce por un hallazgo casual en la práctica clínica o durante el proceso de investigación. Un ejemplo común es el del *sildenafil*, un inhibidor de la fosfodiesterasa que, durante su desarrollo clínico para el tratamiento de la hipertensión pulmonar y angina de pecho, se observaron efectos secundarios relacionados con erecciones en los hombres que formaban parte de los estudios. Este hallazgo casual permitió que el fármaco se aprobase también para el tratamiento de la disfunción eréctil.<sup>19</sup>

- **Reposicionamiento basado en estrategias sistemáticas.** Como se ha comentado

anteriormente, cada vez se genera mayor cantidad de información y conocimiento a nivel farmacológico, biológico, genómico, químico, etc. Todo este conocimiento se puede explotar mediante la minería de datos, el big data y la Inteligencia Artificial, para establecer relaciones fármaco-diana-enfermedad.<sup>4,20</sup> En este contexto, nacieron proyectos como el *OpenPhacts* bajo el marco de la Iniciativa de Medicamentos Innovadores (IMI) de la Unión Europea, con el objetivo de conectar e integrar la información de las diferentes bases de datos con otra información relevante sobre compuestos ya existentes, dianas, enfermedades, etc., para responder de manera eficiente a preguntas de investigación en relación al reposicionamiento y descubrimiento de fármacos.<sup>20,21</sup>

- **Reposicionamiento basado en ensayos fenotípicos.** Se basa en la identificación de fenotipos de patologías que tienen un importante impacto clínico y el estudio de fármacos ya conocidos sobre dichos fenotipos. Esta estrategia permite, por un lado, identificar compuestos que tengan un efecto sobre el fenotipo y, una vez descubiertos, analizar a posteriori qué mecanismo de acción utiliza para producir dicho efecto en un proceso conocido como “deconvolucionar” la diana terapéutica o el mecanismo de acción.<sup>17</sup>

Además, en paralelo se han producido otros avances tecnológicos y computacionales que permiten **optimizar y acortar los tiempos** del proceso de investigación farmacológica. Por ejemplo, los avances en ingeniería de tejidos han dado lugar al desarrollo de **organoides** que reproducen estructuras similares a los órganos en un laboratorio a partir del cultivo de células madre o células tumorales de una persona y pueden utilizarse bien para estudiar las enfermedades *per se*, o bien para probar fármacos pudiendo asegurar en mayor medida la traslación para los estudios clínicos. Un ejemplo de avances computacionales es el **estudio de compuestos y procesos biológicos *in silico***, que son experimentos realizados por medio de simulaciones y modelos virtuales hechos en un ordenador, en lugar de realizarse de manera física con modelos biológicos. Por ejemplo, la modelización del comportamiento farmacocinético de los medicamentos, es decir, su perfil

<sup>1</sup>Proteína presente en la membrana celular de determinados tejidos cuya función principal consiste en facilitar el transporte activo de iones cloro a través de la membrana. Las mutaciones en el gen que codifica esta proteína da lugar a la fibrosis quística, ocasionando una concentración de cloro y sodio en las secreciones.

ADME<sup>m</sup>, que puede contribuir a mejorar la seguridad en los experimentos conectados con la biología de sistemas que se realizan para probar nuevos fármacos en el laboratorio, e incluso predecir y anticipar información antes de probar el medicamento en humanos.<sup>4,17</sup> En definitiva, estas **estrategias de búsqueda** de nuevos compuestos permiten **mejorar considerablemente la identificación de hits** y contribuyen a **reducir el tiempo de traslación entre la fase de investigación y la de desarrollo y posterior aprobación y comercialización de nuevos medicamentos**.

## TENDENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

En el proceso de desarrollo de nuevos medicamentos, los ensayos clínicos consumen la **mayor parte del tiempo y recursos**. Sin embargo, en los últimos años, los **avances biotecnológicos y computacionales** en el marco de la **Medicina Personalizada de Precisión** están guiando un cambio de **paradigma en la manera de realizar ensayos clínicos** con el objetivo de hacer frente a las necesidades individuales de los pacientes y conseguir mejores terapias en periodos más cortos de tiempo.

Por un lado, **los ensayos clínicos tradicionales se enfocan en una enfermedad o situación patológica concreta y están orientados a una población global de pacientes**, por lo que la eficacia y seguridad de los medicamentos se traducen en **resultados estadísticos en poblaciones aleatorizadas**. Esto requiere de **grandes tamaños muestrales** para demostrar que los resultados son estadísticamente significativos. Hoy en día, **con el mayor conocimiento a nivel molecular que ofrece la biología molecular**, están surgiendo nuevos diseños innovadores y adaptativos que están sustituyendo el enfoque tradicional para asegurar resultados más favorables para los pacientes.

Por otro lado, **los ensayos clínicos tradicionales están limitados a centros que cuenten con recursos de investigación clínica determinados**, lo que condiciona el acceso de **muchos pacientes a tratamientos que se encuentran en ensayo**. En este sentido, la **digitalización en el campo de la medicina** como, por ejemplo, las nuevas formas para recoger datos de pacientes, se está

**aplicando en la investigación clínica con el objetivo de solventar las limitaciones que presentan los ensayos actuales**.

En este contexto, con el avance de la Farmacología Traslacional de Precisión y a fin de conseguir la implementación de la Medicina Personalizada de Precisión, **la investigación clínica se está transformando con la adopción de nuevos enfoques para la realización de ensayos clínicos** de manera alineada con los avances mencionados en las fases previas de estudio.<sup>1,22</sup> A continuación, se detallan **algunas de las principales tendencias para el desarrollo, evaluación y abordaje de ensayos clínicos ante el nuevo paradigma que presenta la Medicina Personalizada de Precisión**.

## ESTRATIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO ACOMPAÑANTES

La **estratificación** entendida como la **clasificación de la población de acuerdo a unas características determinadas**, como el perfil genético de las personas, está ganando importancia en el marco de la **Medicina Personalizada de Precisión**. Esto se debe, entre otros, al conocimiento generado por las **ciencias ómicas** que ha abierto el **abanico de características que se pueden considerar para clasificar a la población para el estudio de enfermedades**.<sup>3</sup> Por su parte, el término **“acompañante”** se refiere a su **aplicación en el estudio de nuevos fármacos con el objetivo de dirigirlos a las poblaciones o pacientes más adecuados o que son más susceptibles de beneficiarse de los mismos**.<sup>23</sup>

En este sentido, la identificación y definición de características concretas para **estratificar** a la población va a permitir **establecer biomarcadores**<sup>n</sup> que, en los últimos años, se han convertido en **pilares fundamentales para el desarrollo de la Medicina Personalizada de Precisión**. Esto es así porque ofrecen información valiosa sobre las enfermedades en cuanto a su pronóstico, progresión, etc., que pueden contribuir a la **investigación y desarrollo de nuevos medicamentos dirigidos en base a un biomarcador acompañante concreto**.<sup>3,24</sup> Una vez se aprueba de manera **conjunta el uso del medicamento y el biomarcador**, hablaríamos de **diagnóstico acompañante o companion diagnostic**<sup>o</sup>. Cada vez es más frecuente que las **agencias reguladoras aprueben**



tratamientos asociados a un diagnóstico acompañante y se espera que en un futuro estas estrategias lideren un cambio de paradigma en la manera de abordar las enfermedades.<sup>25</sup>

De este modo, la **estratificación acompañante parte de la identificación de biomarcadores teniendo en cuenta las características de las enfermedades y de los individuos que las padecen**. Al igual que para la identificación de dianas terapéuticas, utilizando distintas técnicas en combinación con los nuevos avances comentados en apartados anteriores de este documento, **se pueden identificar moléculas con un potencial para la predicción de la respuesta a un determinado medicamento desde un punto de vista molecular**. Este potencial ha de **validarse inicialmente en los estudios *in vitro*, estudios en animales o estudios *in silico***. Una vez validado, se **comprueba su utilidad real** para la predicción de las respuestas al tratamiento en **ensayos clínicos específicamente diseñados para ello** que incluyan a pacientes estratificados en base a dicho biomarcador.<sup>1</sup>

El campo de la **oncología** es pionero en el uso de esta estrategia debido, entre otros, a la **elevada toxicidad y efectos adversos relacionados con los quimioterápicos convencionales** y por ende, la **necesidad de disponer de medicamentos más eficaces y seguros**.<sup>3</sup> En la actualidad, pueden **diseñarse nuevas terapias dirigidas** gracias a las **posibilidades que ofrecen las ciencias ómicas para la identificación de nuevas dianas terapéuticas y sus correspondientes biomarcadores**, de manera que si tenemos una **terapia dirigida a una proteína concreta** relacionada con el desarrollo del cáncer (por ejemplo, inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico o EGFR) se pueden **buscar elementos o mutaciones que actúen como reguladores de dicha proteína** y, por tanto, puedan ser **seleccionados como biomarcadores** para la selección de dicha terapia (por ejemplo, mutaciones en el exón<sup>o</sup> 20 del gen EGFR). Estos son posteriormente **validados durante los ensayos clínicos donde se confirma si el biomarcador es útil en la predicción de resultados en la población caracterizada por el biomarcador** y, finalmente, se determina si se puede utilizar como **diagnóstico acompañante** para la selección del tratamiento.<sup>3</sup>

El desarrollo de **biomarcadores para la estratificación acompañante** ha de realizarse desde el **inicio de la investigación de un nuevo medicamento**. Actualmente,

ya existen **medicamentos comercializados junto con el diagnóstico acompañante en la vida real** que han seguido este desarrollo. Un ejemplo de ello es el empleo de anticuerpos monoclonales dirigidos al factor de muerte programada 1 (PD-1), una proteína presente en los linfocitos T que contribuye al mantenimiento de la respuesta inmunitaria celular. El PD-1 se une al ligando PD-L1 impidiendo que los linfocitos T destruyan otras células como, por ejemplo, células cancerosas, lo que ha posicionado al PD-1 como una diana terapéutica de interés en cáncer.<sup>26,27</sup> En este sentido, dado el mecanismo de acción de PD1 y PD-L1, el desarrollo clínico de este anticuerpo monoclonal se realizó de forma paralela al diagnóstico acompañante estableciendo como biomarcador la expresión de PD-L1. Además, este desarrollo en paralelo fue inicialmente planteado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. Sin embargo, a medida que se obtuvieron los primeros resultados del potencial de PD-L1 como biomarcador, el desarrollo clínico de este anticuerpo monoclonal se amplió a otros tipos de cáncer que expresasen dicho ligando.<sup>27</sup>

Otro ejemplo similar es el de un tratamiento dirigido a varias dianas que incluyen ROS1<sup>q</sup>, TRK<sup>r</sup> y ALK<sup>s</sup> relacionadas con el desarrollo de distintos tipos de tumores, actuando como inhibidor selectivo de cada una de estas dianas. Inicialmente, se aprobó para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico ROS-1 positivo y posteriormente se han aprobado otras indicaciones que consideran también los biomarcadores NTRK1, 2 y 3, que codifican para TRK y, adicionalmente, en etapas más iniciales se están considerando los tumores ALK positivos.<sup>28</sup> Estos biomarcadores se han estudiado en ensayos clínicos para evaluar dicho tratamiento, seleccionando específicamente a poblaciones de pacientes positivos para dichos biomarcadores. De este modo, con los resultados obtenidos en los estudios clínicos que indicaban mejores resultados en los pacientes con alguno de estos biomarcadores, recientemente se ha aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) el uso de un dispositivo para el diagnóstico *in vitro* basado en la secuenciación masiva con el objetivo de identificar a los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas positivos a la fusión ROS1 y a los pacientes con tumores sólidos positivos a la fusión NTRK para los que puede ser apropiado el tratamiento con el tratamiento en cuestión.<sup>29</sup>

<sup>1</sup>Secuencia codificante de ADN. El exón es la región de un gen que no se separa durante el proceso de splicing o corte y empalme, manteniéndose en el ARN mensajero. <sup>2</sup>Se trata de una tirosina quinasa con un papel importante en el control del crecimiento y proliferación celular. Cuando se produce una mutación que codifica para esta quinasa, se produce una proliferación descontrolada de células. <sup>3</sup>También conocida como quinasa del receptor de tropomiosina, tiene un papel fundamental en la supervivencia y diferenciación celular. Sin embargo, los genes que codifican esta proteína pueden sufrir mutaciones conocidas como fusiones que generan proteínas de fusión TRK que alteran las funciones normales de la célula transformándola en célula tumoral. <sup>4</sup>También conocida como quinasa de linfoma anaplásica. El gen que codifica esta proteína puede fusionarse con otro gen que da lugar a un oncogén lo que resulta en una replicación celular descontrolada.

## NUEVOS DISEÑOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

Se pueden distinguir **tres perspectivas complementarias que están guiando el cambio de paradigma en el diseño de ensayos clínicos**. Por un lado, como se ha comentado anteriormente, el estudio de **biomarcadores**, desde las fases más tempranas de la investigación, permite **ajustar los diseños a perfiles concretos de pacientes con el objetivo de optimizar su inclusión en el estudio y mejorar las tasas de respuesta**.<sup>1,22</sup> Por otro lado, la inclusión de **múltiples subestudios** en el desarrollo de **protocolos maestros complejos** que permiten dar **respuesta a distintas preguntas de investigación**.<sup>22,30</sup> Por último, es posible **adaptar los ensayos clínicos en base a los resultados clínicos en tiempo real con el objetivo de implementar mejoras sobre el diseño inicial y conseguir mejores resultados**, por ejemplo, eliminando brazos del ensayo que no sean efectivos e incrementando la aleatorización de los pacientes a brazos que demuestren una mayor efectividad.<sup>22,31,32</sup>

De este modo, los nuevos diseños de ensayos clínicos pueden incorporar y combinar estas tres perspectivas con distintos objetivos, tales como, **evaluar de manera adecuada los nuevos tratamientos e intervenciones de Medicina Personalizada de Precisión, acelerar el desarrollo y aprobación de nuevos medicamentos, y mejorar la eficiencia de los estudios**.<sup>1,22,30</sup>

Entre los **nuevos diseños de ensayos clínicos** se pueden distinguir los siguientes:

- **Ensayo tipo “canasta” o *basket trial***. Se trata de un protocolo maestro que estudia una única terapia dirigida específicamente a una diana que puede ser un biomarcador o una alteración molecular determinada, para evaluar su efecto en múltiples patologías que tengan en común la diana seleccionada en el estudio. Son muchos los compuestos que se están evaluando ya con este tipo de diseño, especialmente en el campo de la oncología y también en otros campos como, por ejemplo, las enfermedades neurodegenerativas.<sup>22,33,34</sup> El primer compuesto que recibió la aprobación regulatoria como terapia “tumor agnóstica”<sup>t</sup> fue un anticuerpo monoclonal dirigido a PD-L1, basándose en los resultados de 5 estudios (KEYNOTE) con un único brazo de tratamiento. En estos estudios, se incluyeron pacientes con 15 tipos distintos de tumor con mutaciones MSI-H/dMMR<sup>u</sup>

que fueron tratados con dicho anticuerpo obteniendo respuestas significativamente mejores que lo esperado con el estándar de tratamiento. Además, estos estudios permitieron incluir pacientes con cánceres agresivos y que habían sido pretratados cuyas opciones de tratamiento eran muy limitadas.<sup>22,27</sup> Otro ejemplo, es el ensayo CUPISCO (acrónimo de cáncer de origen primario desconocido en inglés), en este caso se trata de un estudio que, en base al perfil genómico, busca comparar la eficacia de las terapias dirigidas o inmunoterapias frente a la quimioterapia estándar en pacientes con un cáncer metastásico cuyo tumor primario es desconocido.<sup>35</sup> Aunque el estudio todavía no se ha completado, se espera demostrar que las terapias dirigidas de acuerdo al perfil genómico mejoran considerablemente el pronóstico de pacientes con cáncer cuyo origen se desconoce.<sup>36,37</sup>

- **Ensayo tipo paraguas o *umbrella trial***. En este caso, se evalúan múltiples tratamientos en distintos subgrupos de pacientes diagnosticados con una misma enfermedad, pero estratificados en función de biomarcadores u otras características moleculares diferenciales que presenten.<sup>22</sup> Un ejemplo de ello, es el *National Lung Matrix Trial*, uno de los estudios tipo paraguas más extensos realizados hasta el momento. El ensayo, todavía en marcha, se basa en el genotipado de los pacientes mediante NGS para estratificarlos en 22 cohortes en las que se evalúan 8 tratamientos emparejados con distintos biomarcadores. Por el momento, solo se han obtenido resultados de 19 de las 22 cohortes, si bien, algunas de las combinaciones tratamiento-biomarcador demuestran beneficios clínicamente significativos en línea con la evidencia preclínica, otras no obtienen resultados suficientes que respalden la efectividad de dicha combinación. Estos resultados pueden deberse a que en determinadas combinaciones el tratamiento no sea capaz de lograr el bloqueo completo de la diana, por ello, es especialmente relevante conseguir biomarcadores robustos desde las fases preclínicas.<sup>22,38</sup>
- **Ensayo tipo plataforma o *platform trials***. Se trata de estudios que evalúan distintas hipótesis dentro de un mismo protocolo con el objetivo de acelerar la obtención de resultados y reducir el coste.<sup>22</sup> La metodología de estos estudios es variable pudiendo

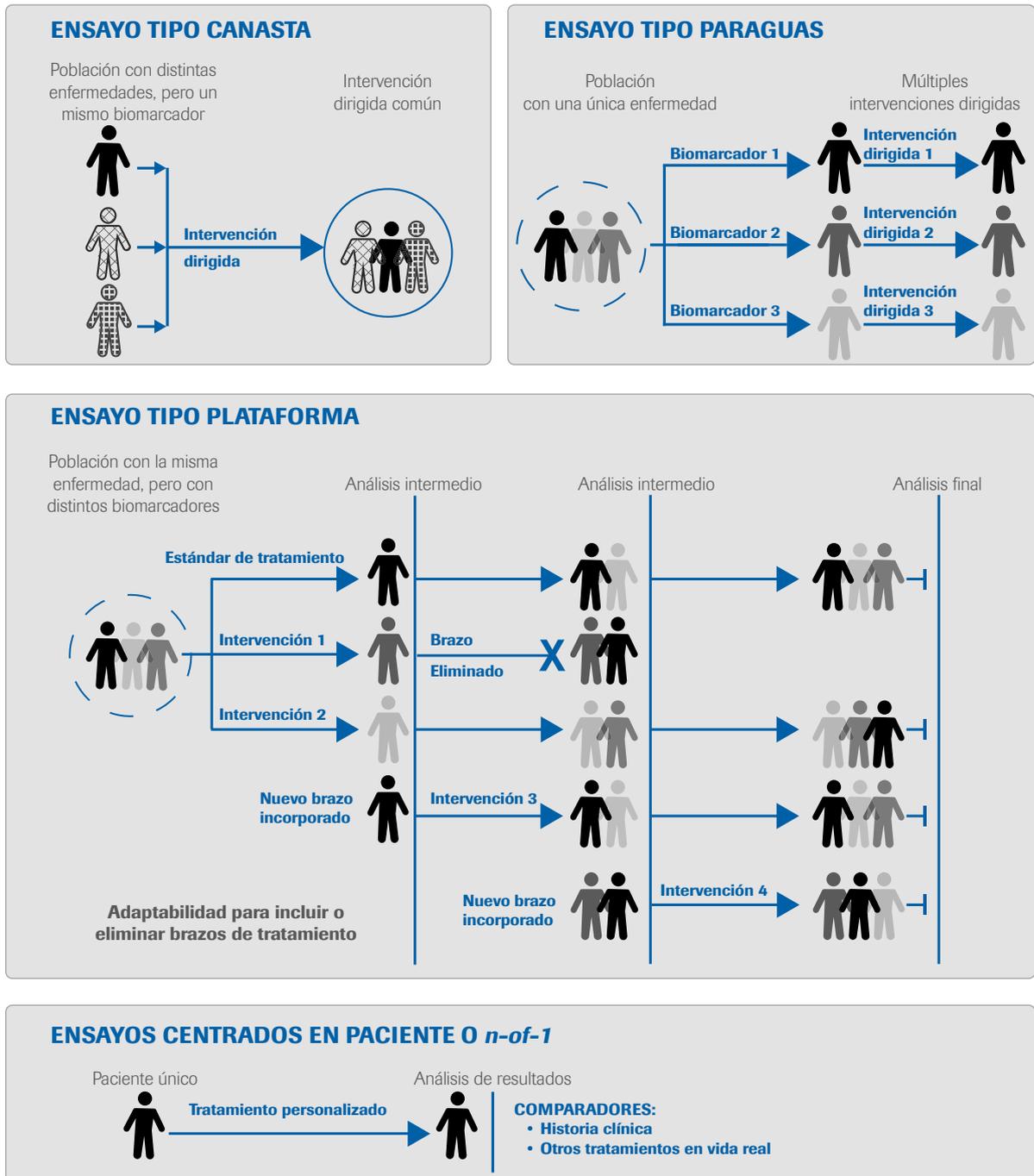


utilizar distintos tipos de análisis estadísticos, incluir modificaciones en función de los resultados, o simplemente evaluar los subestudios de manera separada bajo un mismo protocolo marco. Un ejemplo de ello son los ensayos IMPACT (*The Initiative for Molecular Profiling in Advanced Cancer Therapy*), un programa iniciado en 2007 y dirigido a todos aquellos pacientes referidos a ensayos clínicos fase I en el centro MD Anderson con el objetivo de utilizar el perfil molecular del tumor para seleccionar terapias dirigidas para pacientes que son candidatos a ensayos clínicos fase I. De este modo, bajo un único protocolo los pacientes eran asignados a distintos grupos de análisis en función de determinadas características clínicas y/o moleculares.<sup>39</sup> Otro ejemplo a raíz de la pandemia COVID-19, es el ensayo clínico PRINCIPLE que, si bien se creó originalmente para la búsqueda de un tratamiento para los pacientes más vulnerables con COVID-19, ha sufrido numerosas adaptaciones y, hasta la fecha, ha permitido evaluar 7 tratamientos diferentes en más de 10.000 voluntarios.<sup>40</sup>

- **Ensayos centrados en paciente o ensayos N-of-1.** Se trata de ensayos que evalúan la eficacia y seguridad de estrategias terapéuticas en un paciente concreto para así identificar la intervención óptima de manera individualizada. Así, este diseño permite abordar las características moleculares específicas de cada paciente. Cabe mencionar que, en este tipo

de ensayos no se comparan los resultados frente a un grupo control, sino que se emplean datos de la historia clínica o resultados obtenidos en vida real del paciente.<sup>41</sup> Otra estrategia empleada en este tipo de ensayos son los diseños cruzados en los que se administra al paciente el tratamiento y placebo en distintos momentos.<sup>22</sup> El primer estudio en esta línea fue el I-PREDICT (*Investigation of Profile-Related Evidence Determining Individualized Cancer Therapy*) en 2019. Este estudio evaluó diferentes combinaciones de tratamiento personalizadas en pacientes con diversos tipos de tumores complejos y con mal pronóstico. Para ello, cada paciente incluido en el estudio fue evaluado de manera individual por parte de un comité de tumores multidisciplinar que basó sus decisiones sobre el tratamiento en distintos parámetros moleculares, como el perfilado genético del tumor, la expresión de ligando de muerte celular programada (PD-L1), el estado hormonal, mutaciones somáticas, etc. Ninguno de los perfiles moleculares de los pacientes del ensayo fue idéntico, por lo que cada paciente recibió uno o más tratamientos únicos.<sup>42</sup> Adicionalmente, cabe destacar la importancia de este tipo de ensayos en otras áreas, como por ejemplo en el campo de las enfermedades raras, donde debido a la baja incidencia y prevalencia de estas, resulta muy complicado disponer de un tamaño muestral significativo para evaluar los tratamientos.<sup>43</sup>

Figura 2. Nuevos diseños de ensayos clínicos. Adaptado de <sup>(22),(32)</sup>





## NUEVAS VÍAS DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS Y RESULTADOS EN ENSAYOS CLÍNICOS

Las **agencias reguladoras** son el organismo encargado de la aprobación de nuevos medicamentos, siendo de su competencia **la revisión y evaluación** de toda la evidencia presentada por la compañía que desarrolla el medicamento, con el objetivo de **asegurar la eficacia, seguridad y calidad del mismo**.<sup>44</sup>

De este modo, para que un nuevo medicamento sea aprobado ha de demostrar **un beneficio clínico significativo en ensayos clínicos**, idealmente a través de la evaluación de **variables finales relevantes para los pacientes** como, por ejemplo, la supervivencia o la calidad de vida relacionada con la salud. Sin embargo, la **necesidad de nuevos tratamientos innovadores y los nuevos diseños de los ensayos clínicos** en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión requiere **nuevas vías de evaluación de los beneficios clínicos que permitan acelerar la obtención de resultados y favorecer el acceso temprano a nuevos tratamientos innovadores**.<sup>1,45</sup> En este sentido, se han identificado dos aspectos fundamentales para la evaluación clínica de nuevos medicamentos en el marco de la Medicina de Precisión:

- **Variables subrogadas de respuesta.** Las variables subrogadas de respuesta o marcadores subrogados de respuesta son **criterios de valoración que, indirectamente, pueden predecir o inferir el posible resultado de la variable principal** que, en muchos casos, si bien se trata de un resultado clínico importante, puede ser difícil de obtener por tiempos o costes de su medición.<sup>46</sup> Por ejemplo, en cáncer, la variable principal de los estudios suele ser la supervivencia global, sin embargo, su obtención requiere un seguimiento muy extenso. Por ello, si bien la supervivencia global se mide en todos los ensayos de oncología, existen otras variables como la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) o la ratio de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) que se relacionan positivamente con la supervivencia global. Estas variables, en concreto, han sido utilizadas en ensayos clínicos fase II y fase III acelerando el desarrollo clínico y, por consiguiente, la llegada de los fármacos a los pacientes.<sup>47</sup> Otro ejemplo es, en diabetes, la hemoglobina

glicosilada (HbA1c) que es frecuentemente utilizada como variable subrogada para la evaluación del control metabólico por parte de los tratamientos para la diabetes mellitus. De este modo, la medición de la HbA1c junto con otras variables subrogadas como la glucemia en ayunas (FPG) y postprandial (PPG) pueden contribuir a la predicción de otros resultados clínicamente relevantes como, por ejemplo, las complicaciones vasculares, tales como, el riesgo de enfermedad vascular periférica, la enfermedad renal, la aparición de úlceras vasculares, entre otros.<sup>48</sup>

- **Resultados informados por el paciente o PROMs, por sus siglas en inglés.** La Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la FDA definen los **PROMs** como **cualquier resultado relacionado con la salud y/o el tratamiento evaluado directamente por el paciente**. Se trata de **medidas subjetivas que ofrecen indicadores de la eficacia y seguridad** de los tratamientos que no son capturados por las variables objetivas establecidas para evaluar la eficacia dentro de un ensayo clínico, por ejemplo, resultados relacionados con los síntomas, toxicidades, o calidad de vida relacionada con la salud.<sup>22,49</sup>

## LA DIGITALIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Como se ha comentado en apartados anteriores, **en el nuevo contexto de Medicina Personalizada de Precisión** caracterizado por la búsqueda de tratamientos dirigidos a subpoblaciones de pacientes con unas características determinadas, **la investigación clínica se torna más compleja y requiere de una adaptación en el planteamiento de los estudios**. En este sentido, **los avances en digitalización y el desarrollo de nuevas herramientas tecnológicas** para la recogida, gestión y manejo de los datos de los pacientes están **promoviendo un cambio de paradigma en la atención sanitaria, y se prevé que impacten de manera similar en el ámbito de los ensayos clínicos**.<sup>50</sup>

De este modo, se abren nuevas oportunidades en el ámbito de la investigación clínica que pueden **contribuir a solventar las dificultades que presenta la investigación en Medicina Personalizada de Precisión**, ayudando a su vez a **mejorar la eficiencia de los procesos**. La

digitalización contribuirá a **mejorar el acceso de los pacientes a los ensayos**, ya que, con la Medicina Personalizada de Precisión se delimitan las poblaciones de estudio en base a determinadas características con el objetivo de seleccionar a las personas que potencialmente pueden beneficiarse en mayor medida de los tratamientos y, por tanto, la búsqueda y reclutamiento de pacientes resultan más complejos. En este sentido, la **descentralización**, la digitalización de los datos de los pacientes y los nuevos sistemas para la recogida de datos e información de los pacientes pueden facilitar un **trabajo en red de manera que, aunque existan unos centros de referencia participantes en un ensayo, los pacientes que no pertenezcan a estos centros puedan acceder** al ensayo. Además, gracias a la digitalización los pacientes podrán participar en ensayos incluso de manera remota desde sus domicilios mediante programas de atención domiciliaria o herramientas digitales.<sup>22,51</sup> Así, **la descentralización de los ensayos** no sólo **facilitaría el acceso de los pacientes a tratamientos innovadores en estudio**, sino que también **facilitaría el desarrollo del propio ensayo**, acelerando los tiempos de reclutamiento. Por ejemplo, se han realizado ensayos a través de plataformas digitales y visitas periódicas realizadas por personal de enfermería al domicilio del paciente sin necesidad de que este se desplace al hospital de referencia del ensayo clínico.<sup>51,52</sup>

De forma similar, este nuevo enfoque digital podría ayudar a **mejorar la monitorización**. **Los ensayos clínicos requieren un seguimiento muy estrecho para garantizar el registro y actualización** de los resultados relativos a la medicación, sus efectos y cualquier dato de interés relacionado con el desarrollo del estudio. En este sentido, **existen nuevas tecnologías y sistemas para la recogida de datos de los pacientes** (por ejemplo, *wearables*, apps, dispositivos móviles) que permiten **recoger de manera continua datos y parámetros que pueden ser de interés para el estudio**, evaluar la calidad de vida y los PROMS, e incluso pueden contribuir a identificar información sobre los **endpoints**.<sup>53</sup>

Otro avance interesante en la digitalización de los ensayos clínicos son los **digital twins o gemelos digitales**. Se trata de representaciones virtuales de pacientes que se generan a partir de sus datos individuales y otros datos poblacionales, que pueden modificarse y actualizarse en tiempo real. En el campo de la investigación farmacológica, estos *digital twins* pueden emplearse para, gracias

a los avances computacionales, modelizar poblaciones de estudio o brazos control virtuales para, por ejemplo, predecir el resultado de los tratamientos y así seleccionar tratamiento más adecuado para cada caso particular. Se prevé que el empleo de este tipo de modelos permitirá en última instancia optimizar el desarrollo de los ensayos clínicos en términos de costes y tiempos.<sup>54</sup>

Por último, tal como se ha comentado a lo largo del informe, la Inteligencia Artificial tiene y sobre todo tendrá un papel muy relevante en la investigación en general, y en la investigación clínica en particular. Además, permite potenciar y optimizar los ejemplos mencionados (*digital twins*, monitorización continua de ensayos, estudios *in silico*, etc.). Incluso se espera que la Inteligencia Artificial tenga un importante papel en investigación clínica para mejorar el reclutamiento de pacientes para los ensayos, predecir efectos adversos al tratamiento, caracterizar subpoblaciones de pacientes, o realizar una monitorización continua de las poblaciones en estudio (para más información ver el Informe Anticipando sobre [“Aplicaciones de la Inteligencia Artificial en Medicina Personalizada de Precisión”](#)).<sup>4,17,55</sup>

## **TENDENCIAS EN REAL WORLD DATA Y REAL WORLD EVIDENCE**

Tras superar la fase de **investigación clínica** y la aprobación para comercialización, **la investigación no se ha acabado, sino que continuará durante todo el ciclo de vida del fármaco**.<sup>56</sup> Para ello, además del canal regulado de farmacovigilancia, se cree que cada vez es más necesario recoger **evidencia en vida real** de los efectos de los medicamentos, conocida también como el **Real World Evidence (RWE)**, y así hacer un **seguimiento de la evaluación de riesgos y beneficios**.<sup>6</sup> La RWE se sirve de **datos en vida real, o Real World Data (RWD)**, es decir, **todos aquellos datos relativos al estado de salud de los pacientes o a la atención de la salud de los mismos que se recogen de manera rutinaria procedentes de diferentes fuentes** como, por ejemplo, la Historia Clínica Electrónica (HCE), aplicaciones, dispositivos *wearables*, redes sociales, etc., (para más información, ver Informe Anticipando sobre [Los Datos en la Era de la Medicina Personalizada de Precisión](#)).<sup>57,58</sup> Toda la evidencia generada en vida real tiene un **impacto importante sobre el**



**desarrollo de fármacos** ya que permite analizar diferencias y características que influyan sobre la respuesta en **estudios observacionales, explorar poblaciones no cubiertas en los ensayos, obtener información adicional que pueda ser estudiada en nuevos ensayos**, así como adaptar los diseños para la obtención de nuevos y mejores resultados. Esto permite a su vez, **apoyar el desarrollo de nuevas indicaciones o modificaciones de tratamiento**, tales como cambios en las dosis, vías de administración o inclusión de nuevas poblaciones en estudio **en el contexto de la Medicina Personalizada de Precisión**.<sup>22,57</sup>

Aunque los ensayos clínicos aleatorizados son el método de referencia en la investigación clínica, no siempre los resultados son replicables en el entorno asistencial. Es por ello que el **RWD** y la **RWE** es cada vez más utilizada en investigación para **evaluar la eficacia y seguridad de los tratamientos en pacientes que no hayan sido incluidos en ensayos clínicos**, pero también otros aspectos que pueden ser interesantes a la hora de evaluar terapias y tomar decisiones en salud como la **calidad de vida, medida a través de cuestionarios sobre resultados comunicados por el paciente**<sup>W</sup> (PROMs, por sus siglas en inglés). Esta evidencia en vida real se está generando a través de diferentes iniciativas que están contribuyendo a entender mejor la epidemiología de algunas enfermedades, su progresión o su impacto en pacientes y en sistemas sanitarios como para monitorizar la efectividad, tolerancia o adherencia de nuevos fármacos y mejorar la efectividad de los nuevos tratamientos. La evidencia en vida real también contribuye a aumentar el conocimiento sobre el estado de salud de la población, mejorar la sostenibilidad de los sistemas sanitarios.<sup>59</sup>

Si bien, hasta hace poco tiempo, **la generación de RWD y RWE** ha estado **limitada por la incapacidad de procesar grandes cantidades de datos y la creciente complejidad de los conjuntos de datos utilizados en el ámbito de la medicina**, debido al avance y desarrollo de las ciencias ómicas que están fomentando la generación de grandes cantidades de datos en vida real. Por ello, es especialmente relevante el papel de la **digitalización** de la medicina y **el desarrollo y aplicación de tecnologías y computacionales, así como, la Inteligencia Artificial** ya que permitirán recoger, almacenar, procesar e interpretar todos estos datos generando evidencia de gran valor **para el desarrollo y optimización de la investigación farmacológica en todas sus etapas**.<sup>59</sup>

Concretamente, el desarrollo y uso del **big data** y la **Inteligencia Artificial** están liderando la generación de **RWE** a través de distintas iniciativas y estudios que aportan información de gran valor para la toma de decisiones tanto sobre medicamentos, enfermedades o procedimientos médicos fuera de los ensayos clínicos aleatorizados.<sup>59</sup> Un ejemplo de ello es el **programa Darwin EU** (*Data Analysis and Real World Interrogation Network*), una iniciativa impulsada por la EMA y la Red Europea de Regulación de Medicamentos. Esta iniciativa integra bases de datos de la Unión Europea con el objetivo de generar evidencia de enfermedades y poblaciones europeas, así como del uso, seguridad y efectividad de los medicamentos de uso humano aprobados en la Unión Europea mediante el uso de herramientas de procesamiento y análisis de *big data*.<sup>60</sup> En España, una iniciativa interesante en esta línea es el **Programa de Datos de la Infraestructura de Medicina de Precisión asociada a la Ciencia y Tecnología (IMPACT-Data)** cuyo objetivo es generar una plataforma para coordinar, integrar, gestionar y analizar datos clínicos, de imagen médica y genómica que permita generar conocimiento de alto nivel y proporcionar herramientas para la implementación de la Medicina Personalizada de Precisión.<sup>61</sup>

Asimismo, el desarrollo de **algoritmos basados en Inteligencia Artificial** puede ayudar a **comprender e interpretar la información contenida en los datos para generar herramientas de apoyo a los profesionales sanitarios** que pueden ser aplicadas en la práctica clínica con diferentes fines, como por ejemplo, para el establecimiento de estrategias preventivas, el diagnóstico de enfermedades o las decisiones sobre el tratamiento de los pacientes (para más información sobre el potencial de la Inteligencia Artificial en para la interpretación de datos ver el Informe Anticipando sobre **“Aplicaciones de la Inteligencia Artificial en Medicina Personalizada de Precisión”**).<sup>55,62</sup>

En general, todos los datos y la evidencia generada en vida real son de gran utilidad para **comprender mejor y de manera general el estado de salud de la población, mejorar la sostenibilidad de los sistemas sanitarios** optimizando el uso eficaz y eficiente de los recursos y servicios sanitarios y mejorar el acceso a nuevos y mejores tratamientos.<sup>59</sup>

<sup>W</sup>Informes procedentes directamente de los pacientes sobre su sintomatología, toxicidades del tratamiento y calidad de vida relacionada con la salud.





# RETOS

El descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión requiere de un cambio de paradigma en la investigación con el objetivo de conseguir nuevos y mejores tratamientos para cada paciente de una manera más eficiente. Así, la investigación farmacológica está **evolucionando** considerablemente partiendo de un **enfoque tradicional** dirigido al descubrimiento y desarrollo de medicamentos para poblaciones globales de pacientes, hacia una **Farmacología Traslacional de Precisión** enfocada a poblaciones más específicas, con determinadas características para conseguir el mejor perfil terapéutico.

En este contexto, **los avances biotecnológicos y computacionales** están liderando este cambio de la investigación farmacológica **a lo largo de toda la vida de los medicamentos**, gracias principalmente a **la disponibilidad de una gran cantidad de datos e información respecto a las enfermedades y a los pacientes**. De hecho, el desarrollo de la biotecnología y de las ciencias ómicas tienen un papel fundamental en este sentido ya que están permitiendo conocer la base molecular de múltiples patologías contribuyendo al **estudio y desarrollo de soluciones terapéuticas personalizadas**.

Sin embargo, una **gran parte de estos avances disruptivos se encuentran todavía en estadios iniciales de investigación lo que dificulta su aplicación a la práctica y, con ello, la autorización de nuevos medicamentos y su salida al mercado**. De hecho, muchos de estos medicamentos no alcanzan los ensayos clínicos, por lo que no llega a conocerse su posible eficacia como medicamentos realmente transformadores de la terapéutica, y dar así respuesta a necesidades clínicas no cubiertas. Por ello, es necesario abordar **retos de diferente naturaleza para conseguir el éxito de la investigación para obtener fármacos transformacionales de la terapéutica**, con el fin último de proveer a la población de nuevos

y mejores tratamientos en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión.

## RETOS TÉCNICOS

La aparición de nuevas estrategias de investigación farmacológica ligadas al uso de nuevas tecnologías y avances se espera que contribuya considerablemente a la mejora del tratamiento y abordaje de las enfermedades en los próximos años. Sin embargo, los numerosos avances que confluyen en el campo de la investigación farmacológica están asociados a una serie de retos de carácter técnico que afectan a nivel de concepto y metodología.

- **La complejidad propia de las enfermedades.** Las enfermedades comunes son multifactoriales, es decir, están asociadas a factores de diferente índole incluyendo, factores demográficos, ambientales, genéticos, epigenéticos, etc., siendo todos ellos relevantes a la hora de estudiar la enfermedad, su evolución y el desarrollo de nuevos medicamentos para su abordaje. En este sentido, el abordaje tradicional de las enfermedades desde la investigación ha sido hasta ahora subóptimo teniendo en cuenta que el enfoque estaba dirigido a poblaciones globales, sin tener en cuenta la elevada heterogeneidad de las enfermedades entre los distintos pacientes.<sup>63</sup>
- **El envejecimiento de la población.** El cambio demográfico ante el que nos encontramos por el cual las personas son cada vez más longevas, supone un aumento de determinadas patologías, como las enfermedades crónicas y las degenerativas. Por ello, es necesario adaptar la investigación farmacológica a esta realidad, priorizando líneas de investigación concretas y facilitando la aplicabilidad y la transferencia de los resultados.<sup>64</sup>

- **La resistencia a medicamentos y el desconocimiento de los mecanismos relacionados.** Desde hace unos años, la resistencia a medicamentos se ha convertido en un problema de gran importancia en el ámbito de la medicina. En concreto, las resistencias a antibióticos se han posicionado como un problema prioritario de salud pública con mecanismos de resistencia conocidos en muchos casos, pero también se producen en otros ámbitos como, por ejemplo, en la oncología, donde muchos tumores que inicialmente responden a un tratamiento y remiten, sufren recaídas y no vuelven a responder al tratamiento inicial. En este sentido, es fundamental el estudio de los mecanismos de resistencia a medicamentos, especialmente para aquellas enfermedades que a día de hoy tienen opciones de tratamiento limitadas y un mal pronóstico general.<sup>63</sup>
- **La falta de modelos traslacionales y extrapolables a humanos para la evaluación de la eficacia y seguridad de los medicamentos.** Actualmente, se siguen utilizando modelos animales en investigación farmacológica para la evaluación de nuevos medicamentos antes de su evaluación en humanos. No obstante, además del debate ético que suscita el uso de estos modelos, la capacidad de estos modelos para reproducir el comportamiento de los medicamentos en humanos ha sido históricamente cuestionada, especialmente en áreas como la inmunología o el sistema nervioso central. Por todo ello, agencias reguladoras como la FDA, han establecido nuevas regulaciones abiertas a la posibilidad de aprobar nuevos fármacos sin necesidad de utilizar modelos animales.<sup>65</sup> Sin embargo, a pesar del creciente desarrollo de modelos *in vitro*, organoides, etc., estos se encuentran en muchos casos en fases iniciales de investigación. Por ello, existe la necesidad de continuar investigando en este sentido con el objetivo de optimizar los nuevos modelos para aplicarlos en la práctica investigativa habitual.<sup>1</sup>

avances y tendencias de la investigación farmacológica que hayan demostrado su capacidad de mejora con respecto al enfoque tradicional.

- **La falta de estándares y criterios, ante los nuevos abordajes requeridos en el avance Medicina Personalizada de Precisión, para el traslado eficiente entre las distintas etapas del proceso de investigación farmacológica,** especialmente en la ciencia básica en España. El proceso de investigación farmacológica se ve limitado, además de por la falta de modelos preclínicos adecuados, por la escasa definición de criterios y estándares que determinen cuándo es conveniente que una molécula candidata avance en las diferentes etapas del proceso de investigación farmacológica. Esto retrasa la traslación a la práctica clínica de numerosas innovaciones terapéuticas, independientemente de que se haya demostrado la eficacia y seguridad, limitando el acceso a la innovación terapéutica por parte de los pacientes.<sup>1</sup>
- **La elevada complejidad burocrática de los ensayos clínicos y falta de estándares.** Los ensayos clínicos son complejos *per se*, muchos de ellos se realizan en distintos centros y países atendiendo a unos requerimientos diferentes en cada uno de ellos que se traducen en trámites burocráticos complejos desde la hipótesis y el protocolo hasta el inicio del ensayo. Esto supone un retraso en la investigación y con ello un problema de retraso y acceso a las terapias y tratamientos en ensayo para los pacientes.<sup>8,56</sup>
- **La falta de coordinación y colaboración en el campo de la investigación farmacológica.** En muchas ocasiones, los datos obtenidos en diferentes estudios sufren demoras en su publicación (especialmente los resultados negativos) o aplicación, y podrían ser de utilidad para muchos investigadores dedicados a la investigación farmacológica. En este sentido, si bien la investigación farmacológica es un campo competitivo, el fin último de la misma es mejorar la salud de las personas. Por ello, existe una necesidad importante de compartir datos y resultados tanto positivos como negativos con el objetivo de aunar esfuerzos en la dirección más adecuada.
- **La necesidad de conformación de equipos multidisciplinarios en el campo de la investigación farmacológica.** La investigación farmacológica es un

## RETOS DE IMPLEMENTACIÓN

---

Además de los retos técnicos, existen una serie de desafíos y barreras de implementación para los nuevos



campo multidisciplinar que requiere del conocimiento de múltiples profesionales con diferente formación y experiencia. Además, con la llegada de los nuevos avances tecnológicos y computacionales, surgen otros profesionales procedentes de distintas disciplinas que son necesarios para desarrollar la investigación farmacológica como, por ejemplo, profesionales de informática, ingenieros de datos, genetistas, etc.<sup>66</sup>

- **El escaso conocimiento de la investigación farmacológica por parte de los profesionales de la salud.** En general, se detecta que el conocimiento sobre el proceso de investigación farmacológica es limitado incluso entre los profesionales de la salud, debido a una insuficiente formación sobre este campo en diferentes niveles (formación de grado, posgrado, formación continuada). Sin embargo, para favorecer un buen uso e implementación de los nuevos avances tanto tecnológicos como terapéuticos, y para facilitar el acceso para los pacientes a diferentes ensayos, es necesario que los profesionales estén formados y se mantengan actualizados en nuevos avances y tendencias en este campo.
- **Los elevados tiempos y costes desde la identificación de una diana terapéutica hasta el lanzamiento de un nuevo medicamento.** Se estima que para el desarrollo de un nuevo medicamento se precisan entre 10 y 13 años desde el descubrimiento de moléculas hasta que finalmente se autoriza una, pasando por todas las fases de investigación. De hecho, en algunos casos fármacos que obtienen resultados en investigación básica y preclínica, no llegan a probarse en ensayos clínicos por causas económicas. Asimismo, las compañías farmacéuticas invierten de media alrededor de 2.500 millones de euros para el desarrollo de cada medicamento. En este sentido, si bien el objetivo final de los nuevos avances y tendencias en investigación es optimizar procesos y reducir tiempos, la creciente complejidad de los estudios y el uso de nuevas tecnologías para la estratificación de las poblaciones podría derivar en un incremento de los costes.<sup>67</sup> Por ello, la oportunidad está en la eficiencia: la colaboración multidisciplinar con conocimiento experto para acortar los tiempos y los costes, sacando ventajas de las nuevas tecnologías.

## RETOS REGULATORIOS, ÉTICOS Y LEGALES

La incorporación a la práctica investigativa de nuevos conceptos, técnicas y estrategias innovadoras para arrojar luz sobre aspectos con posible importante impacto sobre las personas debe ir siempre acompañada de iniciativas reguladoras que garanticen la ética de cualquier actuación, así como la privacidad y seguridad de su uso sobre las personas implicadas.

- **La obsolescencia de la regulación relacionada con los ensayos clínicos.** Para ser garantista, el ámbito de la investigación clínica está hiperregulada tanto en relación con el diseño y como con el desarrollo, que no contempla la evolución y avances que se están produciendo a nivel de diseño. Esto podría suponer un problema a la hora de iniciar nuevos ensayos clínicos bajo los nuevos diseños, lo que impactaría a su vez sobre los pacientes que podrían beneficiarse de dichos ensayos. Por ello, es preciso contemplar la evaluación y avances predictivos en el diseño con el único objetivo de beneficiar a los pacientes sin comprometer su seguridad.
- **La inequidad de acceso a ensayos clínicos y medicamentos en investigación.** Existen grandes diferencias en la realización de ensayos clínicos entre los diferentes países. Actualmente, España y Estados Unidos lideran la investigación clínica en número de ensayos y participación, sin embargo, en otros países no se llevan a cabo tantos ensayos clínicos lo que supone una barrera importante para los pacientes y genera inequidades entre las distintas poblaciones.<sup>8,44,56</sup>
- **La falta de un marco regulatorio adecuado que facilite la aprobación de nuevos medicamentos y garantice la equidad en el acceso a los medicamentos innovadores.** Actualmente, agencias reguladoras como la EMA establecen las directrices generales para la autorización y el estudio de nuevos medicamentos. Sin embargo, una vez estos son aprobados, es competencia de los distintos países la comercialización de los mismos. Esto hace que muchos medicamentos autorizados, no sean financiados en determinados países generando inequidades de acceso para los pacientes.<sup>44</sup>

- **La necesidad de proteger los datos en salud de las personas generados durante el proceso de investigación farmacológica.** De la mano de los avances computacionales, en investigación farmacológica se están generando grandes cantidades de datos de salud de pacientes. Esto supone un reto desde el punto de vista normativo ya que se deben proteger los datos en salud en cuanto a tratamiento de los datos personales, la transparencia e información a los interesados del uso de sus datos, de la conservación de su información y de los derechos de los propietarios de los datos. Esto requiere del diseño y la aplicación de medidas de privacidad desde el diseño del proceso de investigación que garanticen el cumplimiento de la normativa de protección de datos.<sup>68</sup>

Adicionalmente, cabe destacar que **los múltiples avances y tendencias comentados a lo largo del documento están a su vez asociados a otros retos de carácter regulatorio, ético o legal que han sido abordados en Informes Anticipando de ediciones anteriores.** Para más información puede dirigirse al apartado de retos regulatorios del Informe Anticipando sobre [“Farmacogenómica: el camino hacia la personalización del tratamiento”](#), y al Informe Anticipando completo sobre [“Inteligencia Artificial en Salud: Retos éticos y legales”](#).



# CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

---

La Investigación Farmacológica es un campo en constante cambio y avance gracias a la disponibilidad de nuevo conocimiento y herramientas en el marco de la Medicina Personalizada de Precisión. La información sobre los mecanismos moleculares de las enfermedades y los factores individuales que afectan al desarrollo de las mismas hacen posible el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos más precisos para cada paciente, dando respuesta a sus necesidades. Pero estos avances no solo contribuyen en la mejora de la seguridad y la eficacia de los nuevos tratamientos, sino que, junto con la disposición de datos y evidencia en vida real de los efectos de los medicamentos y la creciente digitalización de la investigación clínica, puedan emplearse para optimizar el diseño de los ensayos y en la identificación de nuevas moléculas o de nuevas dianas de una manera más eficiente, reduciendo tiempos y costes en el futuro de la Investigación Farmacológica. Sin embargo, queda un largo camino por recorrer de cara a implementar y consolidar los nuevos avances y tendencias en este campo, para lo que se deben tener en cuenta una serie de recomendaciones.

## RECOMENDACIONES

---

- **Diseñar modelos preclínicos traslacionales y tecnologías que permitan medir su validez.** Los modelos preclínicos actuales se basan en modelos celulares, tisulares o animales, que tratan de representar de la manera más fiel posible lo que sucedería en un humano. Sin embargo, no siempre es posible reproducir la fisiología humana, además de las connotaciones éticas que pueda tener el uso de

los modelos animales. Por lo tanto, es necesario disponer de modelos preclínicos que sean capaces de demostrar con mayor precisión la eficacia y seguridad de los nuevos fármacos antes de utilizarlos en humanos. Un ejemplo de ello son los organoides y otros modelos más traslacionales, como aquellos en ellos que se parte de las células de una persona, o de modelos virtuales para el estudio de compuestos *in silico* que son cada vez más sofisticados gracias a los avances en Inteligencia Artificial.

- **Integrar la información procedente de las distintas fuentes que existen a día de hoy a disposición de los investigadores.** En línea con el concepto de la investigación abierta, es fundamental que se comparta toda la información disponible y los datos generados en investigación y en vida real. De esta manera, los profesionales dedicados a la investigación estarán informados sobre las iniciativas en marcha y sus resultados, y será posible aprovechar los esfuerzos de todos los grupos de investigación, y orientar mejor las líneas de investigación de cara a dar respuesta a las necesidades de la sociedad.
- **Promover una investigación coordinada, colaborativa y multidisciplinar.** Muchas de las preguntas a las que se trata de dar respuesta a través de la investigación farmacológica son complejas y requieren una comprensión holística. Además, con la llegada de los nuevos avances tecnológicos y computacionales, surgen la necesidad de incorporar nuevos profesionales en los equipos de investigación como, por ejemplo, profesionales de informática, ingenieros de datos, genetistas, etc. La colaboración entre distintas disciplinas garantiza una variedad de enfoques

y perspectivas, estimulando la creatividad y la resolución de problemas para poder dar respuesta a las necesidades de los pacientes. Por otro lado, resulta fundamental aumentar la coordinación entre los investigadores enfocados en la investigación básica y preclínica y los orientados a la investigación clínica, de manera que se puedan orientar los esfuerzos a dar respuesta a las necesidades de los pacientes y por lo tanto a la sociedad en general.

- **Aumentar la divulgación a la sociedad de conocimiento sobre la investigación farmacológica.** Informar a la sociedad sobre la relevancia de la investigación farmacológica y comunicar de manera transparente los avances y descubrimientos científicos ayudaría a comprender su valor, construir confianza y promover la participación informada de los pacientes en ensayos clínicos. Además, la concienciación de la sociedad sobre la relevancia de la investigación puede desempeñar un papel crucial en el apoyo de políticas y la asignación de recursos para la investigación, permitiendo en última instancia que se beneficie de los avances en la investigación farmacológica.
- **Financiar adecuadamente la investigación.** La financiación adecuada de la investigación es fundamental para desarrollar terapias, medicamentos y tecnologías médicas innovadoras que contribuyan a mejorar la calidad de vida de las personas en el marco de la Medicina Personalizada y de Precisión en el futuro. Además, fomentar la investigación impulsa la economía de un país al generar empleo y estimular el crecimiento de industrias emergentes. Sin embargo, actualmente España invierte un 1,44% de su Producto Interior Bruto en I+D, lejos de la media de los países del entorno europeo que se situaba en el 2,27% en 2021.
- **Fomentar la colaboración público-privada.** La colaboración público-privada en la investigación farmacológica es fundamental para acelerar el desarrollo de tratamientos innovadores. Es necesarios que ambos sectores trabajen de forma coordinada, desde su inicio, para facilitar la llegada de nuevos medicamentos a los pacientes y contribuir a la mejora de la eficiencia de los procesos. De esta manera, es posible compartir entre las compañías y las instituciones públicas y académicas, por un lado, los recursos financieros, la experiencia en desarrollo clínico y capacidad de fabricación, y, por otro lado, el conocimiento científico y el acceso a información, creando una sinergia que permite compartir riesgos e impulsar la investigación en áreas de interés mutuo. Además, esta colaboración también puede mejorar el acceso de los pacientes a terapias innovadoras, promoviendo así avances significativos en la salud global.
- **Establecer mecanismos que garanticen que las políticas y regulaciones sobre investigación farmacológica se actualizan en función de los avances y tendencias de la Medicina Personalizada de Precisión.** Mantener actualizadas las políticas y la normativa en investigación farmacológica es esencial para adaptarse a los avances científicos y tecnológicos que se producen de manera más veloz, quedando la regulación en este campo en ocasiones obsoleta. Disponer de los mecanismos para actualizar de manera ágil la normativa en investigación farmacológica frente a avances que han transformado el panorama científico y farmacológico, como la Inteligencia Artificial, es esencial para proporcionar un marco flexible y ético que permita la incorporación segura de nuevas tecnologías y el desarrollo y aplicación de tratamientos innovadores, beneficiando a pacientes y avanzando en la medicina del futuro.

1. Hartl D, de Luca V, Kostikova A, et al. Translational precision medicine: an industry perspective. *J Transl Med.* 2021;19(1). doi:10.1186/s12967-021-02910-6.
2. Elsevier Connect. Fases de desarrollo de un nuevo fármaco. Elsevier. Published online August 6, 2020. Accessed October 31, 2023. <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/edu-fases-de-desarrollo-de-un-nuevo-farmaco>
3. Dugger SA, Platt A, Goldstein DB. Drug development in the era of precision medicine. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(3):183-196. doi:10.1038/nrd.2017.226
4. Brea J, Santamaría M, Loza MI. Cribado y descubrimiento temprano de fármacos. *Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM).* 2020;205.
5. Farmaindustria. ¿Cuánto Tiempo Se Tarda (y Por Qué) En Desarrollar Un Medicamento?; 2020. Accessed October 31, 2023. [https://www.farmaindustria.es/web/wp-content/uploads/sites/2/2020/04/repor\\_ID\\_medicamentos-2.pdf](https://www.farmaindustria.es/web/wp-content/uploads/sites/2/2020/04/repor_ID_medicamentos-2.pdf)
6. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Accessed August 21, 2023. <https://www.boe.es/doue/2001/311/L00067-00128.pdf>
7. Clinical Trials. World Health Organization (WHO). Published 2023. Accessed August 21, 2023. [https://www.who.int/health-topics/clinical-trials#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/clinical-trials#tab=tab_1)
8. Reglamento (UE) No536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano y por el que se deroga la directiva 2001/20/CE . Accessed August 21, 2023. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536>
9. Brea J, Allegue C, Carracedo Á, Loza MI. Farmacología y terapéutica en la medicina de precisión. *Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular (SEBBM).* 2020;203.
10. Fundación Kaertor. Published 2018. Accessed August 17, 2023. <http://kaertorfoundation.org/que-es-fundacion-kaertor/>
11. Loza MI, Hmeljak J, Bountra C, et al. Collaboration and knowledge integration for successful brain therapeutics – lessons learned from the pandemic. *DMM Disease Models and Mechanisms.* 2022;15(12). doi:10.1242/dmm.049755.
12. Mun J, Choi G, Lim B. A guide for bioinformaticians: 'omics-based drug discovery for precision oncology. *Drug Discov Today.* Published online 2020. doi:https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.08.004
13. Paananen J, Fortino V. An omics perspective on drug target discovery platforms. *Brief Bioinform.* 2020;21(6):1937-1953. doi:10.1093/bib/bbz122.
14. Matthews H, Hanison J, Nirmalan N. "Omics"-informed drug and biomarker discovery: Opportunities, challenges and future perspectives. *Proteomes.* 2016;4(3). doi:10.3390/proteomes4030028.
15. Fundamentos de la química click y la química biortogonal. Chemical Abstracts Service. A division of the American Chemical Society. Published October 5, 2022. Accessed September 18, 2023. <https://www.cas.org/es-es/resources/cas-insights/emerging-science/key-insights-click-chemistry-and-bioorthogonal-chemistry>
16. O'Reilly R, Elphick HE. Development, clinical utility, and place of ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:929-937. doi:10.2147/DDDT.S30345.
17. Loza MI, Brea J, Domínguez E, Roibás B. Reposicionamiento: innovación farmacológica con viejos fármacos. *La SEF informa Actualidad en Farmacología y Terapéutica.* 2017;15(14):241-243.
18. Hua Y, Dai X, Xu Y, et al. Drug repositioning: Progress and challenges in drug discovery for various diseases. *Eur J Med Chem.* 2022;234. doi:10.1016/j.ejmech.2022.114239.
19. Ghofrani HA, Osterloh IH, Grimminger F. Sildenafil: From angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(8):689-702. doi:10.1038/nrd2030.
20. Tripathi MK, Nath A, Singh TP, Ethayathulla AS, Kaur P. Evolving scenario of big data and Artificial Intelligence (AI) in drug discovery. *Mol Divers.* 2021;25(3):1439-1460. doi:10.1007/s11030-021-10256-w

21. Open PHACTS. The Open Pharmacological Concepts Triple Store. Innovative Medicines Initiative. Published 2011. Accessed September 18, 2023. <https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/open-phacts>
22. Fountzilias E, Tsimberidou AM, Vo HH, Kurzrock R. Clinical trial design in the era of precision medicine. *Genome Med.* 2022;14(1). doi:10.1186/s13073-022-01102-1
23. Pharmacology Applied to Drug Discovery (BioFarma). Center for Research in Molecular Medicine and Chronic Diseases (CIMUS). Accessed November 15, 2023. <https://cimus.usc.gal/group/pharmacology-applied-drug-discovery>
24. Piñero J, Rodriguez Fraga PS, Valls-Margarit J, et al. Genomic and proteomic biomarker landscape in clinical trials. *Comput Struct Biotechnol J.* 2023;21:2110-2118. doi:10.1016/j.csbj.2023.03.014
25. Medical device. European Medicines Agency. Published 2021. Accessed September 20, 2023. [https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/medical-devices#companion-diagnostics-\(in-vitro-diagnostics\)-section](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/medical-devices#companion-diagnostics-(in-vitro-diagnostics)-section)
26. PD-1. National Cancer Institute (NCI). Accessed September 20, 2023. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/pd-1>
27. Emancipator K. Keytruda and PD-L1: a Real-World Example of Co-development of a Drug with a Predictive Biomarker. *AAPS Journal.* 2021;23(1). doi:10.1208/s12248-020-00525-1.
28. Jiang Q, Li M, Li H, Chen L. Entrectinib, a new multi-target inhibitor for cancer therapy. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2022;150. doi:10.1016/j.biopha.2022.112974
29. Nota de prensa: “La FDA aprueba Foundation-One de Foundation Medicine como companion diagnostic para Rozlytec (entrectinib) de Roche.” Roche. Published online June 10, 2022. Accessed September 20, 2023. <https://www.roche.es/actualidad/notas-prensa-producto/2022/junio/fda-aprueba-foundationonecdx-foundation-medicine>
30. Superchi C, Bouvier FB, Gerardi C, et al. Study designs for clinical trials applied to personalised medicine: A scoping review. *BMJ Open.* 2022;12(5). doi:10.1136/bmjopen-2021-052926.
31. Nuevas estrategias de ensayos clínicos: diseños de adaptación. EUPATI. Published online 2023. Accessed September 12, 2023. <https://toolbox.eupati.eu/resources/nuevas-estrategias-de-ensayos-clinicos-disenos-de-adaptacion/?lang=es>
32. Park JJH, Siden E, Zoratti MJ, et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: A landscape analysis of master protocols. *Trials.* 2019;20(1). doi:10.1186/s13063-019-3664-1.
33. Las terapias tumor agnósticas se centran en la mutación concreta, no en el órgano afectado. Roche. Published online April 28, 2020.
34. Cummings J, Montes A, Kamboj S, Cacho JF. The role of basket trials in drug development for neurodegenerative disorders. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14(1). doi:10.1186/s13195-022-01015-6.
35. [NCT03498521] A Phase II Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Targeted Therapy or Cancer Immunotherapy Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Cancer of Unknown Primary Site (CUPISCO). *ClinicalTrials.gov*. Published online 2018. Accessed September 13, 2023. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03498521>
36. Lozano B, Castaño C. Nota de prensa: “Roche da un paso más en Medicina Personalizada y apuesta por un cambio de paradigma en la manera de investigar en oncología.” Roche. Published online May 27, 2019. Accessed September 13, 2023. <https://www.roche.es/actualidad/notas-prensa/2019/mayo/roche-medicina-personalizada-oncologia>
37. Pauli C, Bochtler T, Mileschkin L, et al. A Challenging Task: Identifying Patients with Cancer of Unknown Primary (CUP) According to ESMO Guidelines: The CUPISCO Trial Experience. *Oncologist.* 2021;26(5):e769-e779. doi:10.1002/onco.13744
38. Middleton G, Fletcher P, Popat S, et al. The National Lung Matrix Trial of personalized therapy in lung cancer. *Nature.* 2020;583(7818):807-812. doi:10.1038/s41586-020-2481-8



39. Tsimberidou AM, Hong DS, Ye Y, et al. Initiative for Molecular Profiling and Advanced Cancer Therapy (IMPACT): An MD Anderson Precision Medicine Study. American Society of Clinical Oncology . Published online 2017.
40. PRINCIPLE: Platform Randomised Trial of Treatments in the Community for Epidemic and Pandemic Illnesses. Published 2020. Accessed November 14, 2023. <https://www.principletrial.org/>
41. Lillie EO, Patay B, Diamant J, Issell B, Topol EJ, Schork NJ. The n-of-1 clinical trial: The ultimate strategy for individualizing medicine? *Per Med*. 2011;8(2):161-173. doi:10.2217/pme.11.7.
42. Sicklick JK, Kato S, Okamura R, et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. *Nat Med*. 2019;25(5):744-750. doi:10.1038/s41591-019-0407-5.
43. Porcino A, Vohra S. N-of-1 Trials, Their Reporting Guidelines, and the Advancement of Open Science Principles. *Harv Data Sci Rev*. Published online September 8, 2022. doi:https://doi.org/10.1162/99608f92.a65a257a
44. El Sistema Europeo de Regulación de Medicamentos.; 2016. Accessed September 14, 2023. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines_es.pdf)
45. Ciani O, Buyse M, Drummond M, Rasi G, Saad ED, Taylor RS. Use of surrogate end points in healthcare policy: A proposal for adoption of a validation framework. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(7):516. doi:10.1038/nrd.2016.81
46. Surrogate endpoint. EUPATI. Published online 2023. Accessed September 14, 2023. <https://toolbox.eupati.eu/glossary/surrogate-endpoint/>
47. Hamada T, Kosumi K, Nakai Y, Koike K. Surrogate study endpoints in the era of cancer immunotherapy. *Ann Transl Med*. 2018;6(S1):S27-S27. doi:10.21037/atm.2018.09.31.
48. Wieczorek A, Rys P, Skrzekowska-Baran I, Malecki M. The role of surrogate endpoints in the evaluation of efficacy and safety of therapeutic interventions in diabetes mellitus. *Review of Diabetic Studies*. 2008;5(3):128-135. doi:10.1900/RDS.2008.5.128
49. Kluzek S, Dean B, Wartolowska KA. Patient-reported outcome measures (PROMs) as proof of treatment efficacy. *BMJ Evid Based Med*. 2022;27(3):153-155. doi:10.1136/bmjebm-2020-111573.
50. Nota de prensa: "La inteligencia artificial y las ciencias de análisis de datos cambiarán la forma de hacer investigación clínica en los próximos años". Roche. Published online March 1, 2023. Accessed September 14, 2023. <https://www.roche.es/actualidad/notas-prensa/2023/marzo/inteligencia-artificial-y-analisis-de-datos-investigacion>
51. Decentralised clinical trials are opening new opportunities. Roche. Published online June 7, 2021. Accessed September 13, 2023. <https://www.roche.com/stories/decentralised-clinical-trials>
52. [NCT04644315] A Home-Based Approach Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Alectinib in Locally-Advanced or Metastatic ALK-Positive Solid Tumors (ALpha-T). *ClinicalTrials.gov*. Published online 2020. Accessed September 13, 2023. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04644315?term=Science+37&cond=cancer&draw=2>
53. Harrer S, Shah P, Antony B, Hu J. Artificial Intelligence for Clinical Trial Design. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(8):577-591. doi:10.1016/j.tips.2019.05.005.
54. Venkatesh KP, Raza MM, Kvedar JC. Health digital twins as tools for precision medicine: Considerations for computation, implementation, and regulation. *NPJ Digit Med*. 2022;5(1). doi:10.1038/s41746-022-00694-7.
55. Fundación Instituto Roche. Aplicaciones de La Inteligencia Artificial En Medicina Personalizada de Precisión. 2023.
56. Reglamento (CE) No 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. Accessed August 22, 2023. <https://www.boe.es/doue/2004/136/L00001-00033.pdf>

57. Real-World Evidence. U.S. Food & Drug Administration. Published February 5, 2023. Accessed August 22, 2023. <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>
58. Fundación Instituto Roche. Los Datos En La Era de La Medicina Personalizada de Precisión.; 2019. Accessed April 17, 2023. [https://www.instituto-roche.es/recursos/publicaciones/206/Informes\\_Anticipando\\_PREDICCION\\_DE\\_RIESGO\\_DE\\_ENFERMEDAD\\_EN\\_POBLACIONES\\_EN\\_LA\\_ERA\\_DE\\_LA\\_MEDICINA\\_PERSONALIZADA\\_DE\\_PRECISION](https://www.instituto-roche.es/recursos/publicaciones/206/Informes_Anticipando_PREDICCION_DE_RIESGO_DE_ENFERMEDAD_EN_POBLACIONES_EN_LA_ERA_DE_LA_MEDICINA_PERSONALIZADA_DE_PRECISION)
59. RWE: La Nueva Era de Datos Sanitarios Que Revolucionará La Vida de Los Pacientes.; 2023. Accessed September 14, 2023. <https://www.farmaindustria.es/web/reportaje/evidencia-en-vida-real-rwe-la-nueva-era-de-datos-sanitarios-que-revolucionara-la-vida-de-los-pacientes/>
60. DARWIN EU. European Medicines Agency. Published December 21, 2020. Accessed September 14, 2023. <https://www.darwin-eu.org/>
61. Infraestructura de Medicina de Precisión Asociada a La Ciencia y Tecnología. IMPaCT. Plan Estratégico. Accessed September 14, 2023. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Financiacion/IMPACT/Paginas/Plan.aspx>
62. Chueca I, Aguilar L. Nota de prensa: “La importancia de la generación de evidencia en el mundo real.” IQVIA. Published online July 21, 2021. Accessed September 14, 2023. <https://www.iqvia.com/es-es/locations/spain/newsroom/2021/07/la-importancia-de-la-generacion-de-evidencia-en-el-mundo-rea>
63. Li Y, Jones SJ. The importance of drug repositioning in the era of genomic medicine. *Genome Med.* 2012;4(27). <http://genomemedicine.com/content/4/3/27>
64. Vives J. Nota de Prensa: “Envejecer con calidad de vida, un reto global de la sociedad.” *La Vanguardia*. Published online February 22, 2022. Accessed October 18, 2023. <https://www.lavanguardia.com/economia/innovacion/20220222/7760200/envejecer-calidad-vida-reto-global-sociedad-brl.html>
65. Wadman M. FDA no longer needs to require animal tests before human drug trials. *Science* (1979). Published online January 10, 2023. Accessed August 23, 2023. <https://www.science.org/content/article/fda-no-longer-needs-require-animal-tests-human-drug-trials>
66. Dahlin JL, Inglese J, Walters MA. Mitigating risk in academic preclinical drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2015;14(4):279-294. doi:10.1038/nrd4578.
67. Farmaindustria. La I+D de Los Laboratorios Farmacéuticos: Una Carrera de Obstáculos Con Unos Costes Cada Vez Más Elevados.; 2020. Accessed October 18, 2023. <https://www.farmaindustria.es/web/reportaje/la-id-de-los-laboratorios-farmaceuticos-una-carrera-de-obstaculos-con-unos-costes-cada-vez-mas-elevados/>
68. Lamela AI. INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA, BIG DATA Y PROTECCIÓN DE DATOS Investigación biomédica, big data y protección de datos. *Actualidad Jurídica Uría Menéndez*. Published online 2019.



Informe Anticipando **Microbioma**



Informe Anticipando **Medicina Preventiva Personalizada**



Informe Anticipando **Biología de sistemas**

2018



Informe Anticipando **Bioimpresión**



Informe Anticipando **Los datos en la era de la Medicina Personalizada de Precisión**



Informe Anticipando **Ciencias ómicas**

2019



Informe Anticipando **Terapias Avanzadas: Terapia celular y Terapia Génica**



Informe Anticipando **Inteligencia Artificial: retos éticos y legales**



Informe Anticipando **Exposoma**

2020



Informe Anticipando **Farmacogenómica: el camino hacia la personalización del tratamiento**



Informe Anticipando **Nanomedicina**



Informe Anticipando **Epigenómica**

2021



Informe Anticipando **Nucleoma 4D**



Informe Anticipando **Radiómica**



Informe Anticipando **Predicción de riesgo de enfermedad en poblaciones en la era de la Medicina Personalizada de Precisión**

2022



*Informe Anticipando*  
***Aplicaciones de la Inteligencia Artificial en Medicina Personalizada de Precisión***



*Informe Anticipando*  
***Vacunas de Precisión***









