

## Resumen

El desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo (dura trece años de media), caro (unos 2.425 millones de euros) y arriesgado (únicamente el 11,8 por 100 de las moléculas que se prueban en humanos llegan a comercializarse). El uso de biomarcadores y de herramientas de análisis bioinformático puede ayudar en el desarrollo de medicamentos tanto a nivel preclínico como clínico porque facilitan el descubrimiento de nuevas dianas sobre los que desarrollar fármacos, a la vez que pueden reducir el tiempo de desarrollo y la tasa de fracasos. No obstante, también pueden presentar algunos inconvenientes como la disminución de la población a la que va dirigido el medicamento y la necesidad de invertir una parte del coste en la tecnología necesaria para la prueba diagnóstica. Por ello, la mayoría de las compañías farmacéuticas han incorporado la investigación farmacogenómica en el desarrollo de medicamentos, lo que explica que existan más de 7.000 moléculas en desarrollo actualmente. Estas grandes innovaciones en el desarrollo de medicamentos pueden reducir el tiempo y el coste necesario para llevar un medicamento al mercado, a la vez que pueden revolucionar el manejo de patologías que no disponen de fármacos eficaces actualmente.

*Palabras clave:* desarrollo de medicamentos, industria farmacéutica, farmacogenómica, bioinformática.

## Abstract

The development of a new drug is a long process (on average it lasts 13 years), expensive (around 2,425 million euros) and risky (only 11.8% of the molecules that are tested in humans are marketed). The use of biomarkers and bioinformatics analysis tools can help in drug development both at preclinical and clinical levels because they facilitate the discovery of new targets on which to develop drugs, while they can reduce the time of development and the rate of failures. However, they can also present some disadvantages such as the reduction of the population to which the drug is targeted and the need to invest a part of the cost in the required technology for the diagnostic test. For these reasons, most pharmaceutical companies have incorporated pharmacogenomic research in drug development, which explains that currently there are more than 7,000 molecules under development. In short, these great innovations in drug development can reduce the time and cost necessary to bring a drug to market, while they can revolutionize the management of diseases that do not currently have effective drugs.

*Keywords:* drug development, pharmaceutical industry, pharmacogenomics, bioinformatics.

*JEL classification:* L65.

# LA EVOLUCIÓN RECIENTE Y PERSPECTIVAS DE LA INNOVACIÓN DE MEDICAMENTOS

Carmen BELMONTE CAMPILLO

Francisco ABAD SANTOS

Hospital Universitario La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid

## I. FASES DEL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO

El desarrollo de medicamentos es un proceso complejo y extenso en el tiempo, que tiene como objetivo demostrar que el nuevo fármaco reúne los requisitos de eficacia, seguridad y calidad exigidos para su comercialización y su administración al ser humano. Va a englobar procesos tanto científicos como reguladores.

Es un camino largo, complejo y costoso (véase gráfico 1). No acaba con la aprobación de dicho medicamento, sino que se prolonga durante todo el tiempo de uso. Se divide en dos fases: la preclínica (que abarca las investigaciones llevadas a cabo en animales o en cultivos celulares) y la clínica (que comprende aquellas realizadas en seres humanos) (FDA, 2018).

### 1. Fase preclínica

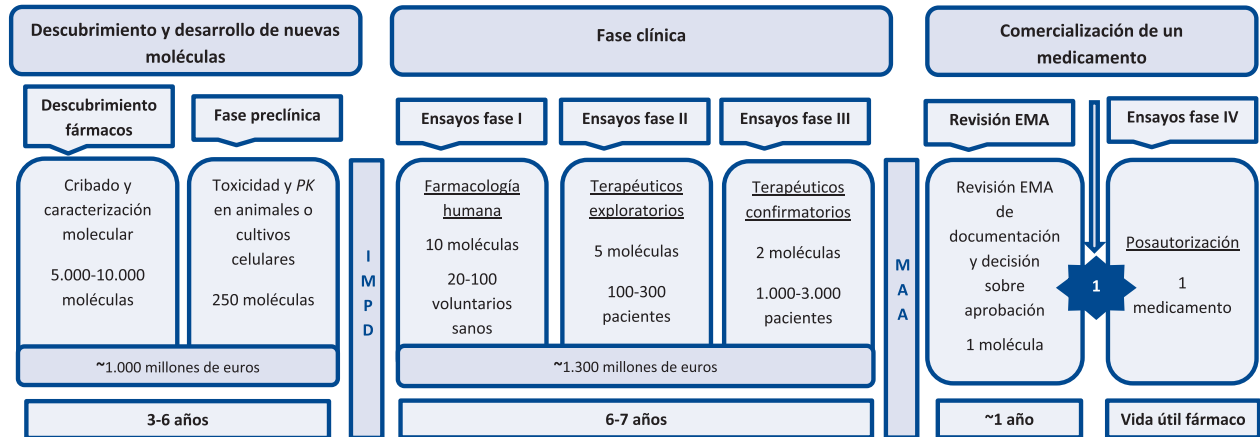
Comienza con el descubrimiento y desarrollo de moléculas prometedoras en una área de investigación. El descubrimiento de una nueva molécula se produce por múltiples estrategias. Por ejemplo, los nuevos conocimientos acerca de la etiopatogenia de una enfermedad permiten a los científicos crear un fármaco dirigido a la misma. Otras veces, se realizan test de cribado de un gran número de moléculas en

modelos celulares para encontrar posibles efectos terapéuticos en una patología. En algunos casos, tratamientos que ya existían para una enfermedad pueden utilizarse en el tratamiento de otras enfermedades: por ejemplo, el sildenafil (utilizado en la disfunción eréctil) o el minoxidil (utilizado para la alopecia) inicialmente se desarrollaron para la hipertensión arterial.

En esta etapa, se prueban un gran número de moléculas de las cuales pocas resultan ser suficientemente prometedoras como para pasar a la siguiente fase. Una vez seleccionados los posibles candidatos, se tienen que llevar a cabo experimentos para su caracterización, es decir, para ver cómo se absorben, distribuyen, metabolizan y eliminan en el organismo, sus posibles beneficios y cómo actúan, cuál es la mejor dosis y vía de administración, y su perfil de seguridad.

En la fase preclínica se realiza el estudio farmacológico de la nueva molécula en modelos *in vivo* (animales como roedores, perros, cerdos o monos) e *in vitro* (cultivos celulares). Se llevan a cabo principalmente estudios toxicológicos (evaluación aguda y a corto plazo), farmacocinéticos y farmacodinámicos, que van a permitir definir el índice terapéutico y de seguridad. Normalmente esta fase se extiende de uno a cinco años, con un promedio de duración de 2,6 años (FDA, 2018).

GRÁFICO 1  
**ESQUEMA DE TODAS LAS FASES DEL PROCESO DEL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO EN EL TERRITORIO DE LA EMA**



Notas: (abreviaturas) IMPD, *Investigational Medicinal Product Dossier*. MAA, *Marketing Authorization Application*. EMA, *European Medicines Agency*.

Fuente: Elaboración propia.

La fase preclínica es una parte esencial del desarrollo de fármacos y es imprescindible que se realice de forma correcta para evitar futuros riesgos innecesarios. Un ejemplo del mal desarrollo preclínico de una molécula fue el famoso caso de la talidomida. Este fármaco se comercializó a finales de los años cincuenta como sedante y antiemético para las náuseas en el primer trimestre del embarazo y causó que miles de bebés naciesen con focomelia, una malformación que afecta al desarrollo de las extremidades (Avorn, 2011). Después de esta catástrofe, se descubrió que no se había evaluado el potencial teratogénico de la talidomida en ratas gestantes. Una vez realizados estos experimentos se vio sin lugar a dudas el efecto teratogénico de esta molécula, que nunca llegó a ser aprobada en Estados Unidos por la FDA (Food and Drug Administration) porque solicitó más estudios al laboratorio farmacéutico que la desarrollaba (Kuehn, 2010).

En resumen, la fase preclínica está destinada a identificar aquel compuesto que por sus prometedoras características puede ser administrado a seres humanos. La clave del éxito durante el proceso de investigación y desarrollo de nuevas moléculas es que posean ciertas propiedades favorables, de actividad biológica, solubilidad, capacidad para atravesar barreras biológicas, estabilidad metabólica, y seguridad en su administración al hombre (Cabaleiro et al., 2013).

## 2. Fase clínica

Una vez finalizada la fase preclínica, se debe presentar un informe completo con todos los datos obtenidos sobre el producto, conocido como IMPD (*Investigational Medicinal Product Dossier*) en el caso de la EMA (European Medicines Agency), o IND (*Investigational New Drug*) para la FDA, que permite obtener la autorización para iniciar

la fase de experimentación en humanos, conocida como fase clínica. Estos documentos van a englobar toda la información relativa al fármaco en cuanto a resultados preclínicos, estructura química, mecanismo de acción, toxicidad y efectos secundarios de los ensayos en animales y el proceso de producción del compuesto. Además, también debe estar recogida la planificación de los ensayos clínicos que se pretenden realizar en humanos.

Cuando las agencias reguladoras den su visto bueno, se podrá comenzar la fase clínica, que a su vez está dividida en cuatro fases (véase gráfico 1): I, II, III (previas a la comercialización del fármaco) y IV (o de poscomercialización).

El objetivo principal de los ensayos clínicos de la fase I (también conocidos como estudios de farmacología humana) es conocer la seguridad de la nueva molécula, valorando la presencia

de reacciones adversas y estableciendo los límites de las dosis clínicas seguras (FDA, 2018). Además, permite recolectar datos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Normalmente se realizan en personas voluntarias sanas, a excepción de aquellos casos en los que por motivos de seguridad se realizan en pacientes (como el caso de los antineoplásicos). Suelen englobar un pequeño número de sujetos (de 20 a 100). Se trata de ensayos unicéntricos y su diseño puede variar siendo de dosis única, escalonada o múltiple. Duran en torno a los 6-12 meses. La información recabada en esta fase es muy importante para el diseño de los estudios de fase II.

Los ensayos clínicos de fase II (también denominados estudios terapéuticos exploratorios) tienen como objetivo primordial la determinación preliminar de la eficacia en la indicación propuesta así como la dosis y el régimen de tratamiento más adecuado para la fase III (FDA, 2018). También se va a realizar una evaluación preliminar de la seguridad en pacientes. La población en estudio son pacientes con criterios de selección estrictos (muestra homogénea) y con un grado de severidad de la enfermedad bien definida. El número de sujetos a incluir se va ampliando, siendo de unos pocos cientos (entre 100 y 300). Serán útiles para aportar datos adicionales necesarios para refinar la investigación y el diseño de los estudios de fase III. En ocasiones, se hace distinción entre dos subtipos de ensayos de la fase II: los de fase IIa (también conocidos como piloto) que se sitúan en fases de desarrollo más tempranas, y los de fase IIb (también conocidos como «pivotal») que suelen ser controlados con placebo y enmascarados. Suelen

ser estudios de búsqueda de dosis (dosis escalonadas/dosis-respuesta paralelos) y se prolongan de varios meses a dos años.

En el siguiente escalón estarían los ensayos clínicos de fase III, denominados estudios terapéuticos confirmatorios, (FDA, 2018). En esta etapa el objetivo principal es confirmar la eficacia en la indicación propuesta, seleccionando la dosis y régimen de tratamiento que se empleará cuando se comercialice. Además, son útiles para determinar el perfil de seguridad del fármaco, estableciendo una base adecuada para la evaluación de la relación beneficio/riesgo que permita la comercialización. La población incluida en estos estudios es mucho más heterogénea, representativa de la población que padece la enfermedad y con varios grados de intensidad de la misma. El número de pacientes a incluir sigue aumentando a unos pocos miles (1.000-3.000). Son estudios multicéntricos, controlados con placebo o control activo y tienen una duración más prolongada (de uno a cuatro años).

Si se completa con «éxito» esta fase, el laboratorio farmacéutico realiza la solicitud de autorización de comercialización, conocida en Europa como *MAA* (*Marketing Authorization Application*) y en Estados Unidos como *NDA* (*New Drug Application*). La EMA o la FDA evalúan y aprueban o no el nuevo fármaco, en un proceso que dura aproximadamente un año. Los aspectos claves para la autorización del fármaco van a ser dos: la eficacia y la seguridad.

Una vez comercializado el medicamento el proceso de investigación no cesa. Los ensayos

clínicos de fase IV (estudios de uso terapéutico) son aquellos que se realizan tras la comercialización del medicamento. Su objetivo es completar el conocimiento de la relación beneficio-riesgo en la población general (efectividad) y en poblaciones especiales (ancianos, niños, embarazadas), así como identificar reacciones adversas de baja frecuencia y determinar la eficiencia del tratamiento. Se realiza en poblaciones amplias de pacientes (muchos miles). Suelen ser estudios de farmacovigilancia, de utilización de medicamentos, farmacoeconómicos, comparativos de efectividad frente a otros tratamientos disponibles, de morbilidad o incluso de evaluación de la eficacia para nuevas indicaciones.

## II. EL COSTE DEL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO

La industria farmacéutica es la principal inversora en I+D en todo el mundo, suponiendo en España un 20,2 por 100 de toda la I+D llevada a cabo en nuestro país (Farmaindustria, 2018). Además, esta inversión en investigación ha ido en aumento en las últimas décadas. A finales de la década de los setenta, el coste de la investigación y el desarrollo de un nuevo medicamento suponía 199 millones de dólares mientras que en el año 2014 el coste de la salida de un nuevo medicamento al mercado ascendía a 2.425 millones de euros, casi trece veces más que 35 años antes (DiMasi, Grabowski y Hansen, 2016).

Dentro del proceso de investigación y desarrollo de un medicamento, no se destina la misma cantidad de capital a todas las

fases. El grueso de esta inversión se lo llevan los ensayos clínicos de las fases I, II y III (57,6 por 100), seguidos de la investigación preclínica (24,8 por 100), la farmacovigilancia (9,5 por 100), la aprobación del medicamento (6,1 por 100) y otros (1,9 por 100) (Farmaindustria, 2018). Los costes del desarrollo clínico aumentan a medida que lo hacen las fases de los ensayos clínicos, suponiendo un 46,3 por 100 los costes de los ensayos de la fase III, un 24,7 por 100 los ensayos de la fase II, un 17,9 por 100 los de la fase I y un 11,1 por 100 los de la fase I (DiMasi, Grabowski y Hansen, 2016).

Cuando se descubre una nueva molécula con utilidad terapéutica, el Estado otorga al laboratorio farmacéutico un período de veinte años de exclusividad por patente. Hay que tener en cuenta que este período comienza cuando se describe la utilidad de la molécula, por lo que el reloj empieza a contar antes de que se lleve a cabo el proceso de desarrollo clínico, disfrutando el laboratorio al que se le otorgó la patente de un tiempo de venta exclusivo por debajo de los veinte años. Por ejemplo, en 1987 se descubrió la utilidad de la atorvastatina para el tratamiento de la hipercolesterolemia. En dicho año, la patente fue otorgada a Pfizer, pero el desarrollo clínico duró diez años más, por lo que este nuevo medicamento no fue comercializado hasta 1997, siendo por tanto el período «efectivo» de la patente únicamente de diez años.

No solamente es importante la inversión económica, sino que también lo es el tiempo invertido para desarrollar un medicamento (véase gráfico 1). Se estima que para la comercialización de un

nuevo medicamento se necesitan una media de trece años y más de siete millones de horas de trabajo. La fase de investigación, que comprende el cribado de múltiples moléculas y la fase preclínica, va a prolongarse durante cinco a siete años. Una vez llegados a los ensayos clínicos de la fase I a la fase III el desarrollo de los mismos puede durar hasta siete años, aumentando su duración a medida que vamos avanzando en las fases del desarrollo clínico: fase I (33,1 meses), fase II (37,9 meses) y fase III (45,1 meses). Una vez finalizados los ensayos de la fase III, el laboratorio promotor debe remitir a la agencia reguladora pertinente la solicitud de autorización de comercialización, pudiendo prolongarse este proceso de revisión de toda la documentación más de un año (DiMasi, Grabowski y Hansen, 2016).

Añadiendo otro obstáculo al desarrollo de nuevos fármacos, nos encontramos con el riesgo que asumen las compañías farmacéuticas ante el desarrollo de una molécula *de novo*. No se puede negar que si se logra la comercialización de un medicamento es un negocio rentable pero a la vez muy arriesgado: en 2015, de 7.262 moléculas en desarrollo, únicamente consiguieron la autorización de comercialización 44 de ellas, lo que supone una tasa de éxito del 0,6 por 100 (Farmaindustria, 2018).

La probabilidad de éxito será más alta si consideramos un fármaco que ya se encuentra en la fase I de los ensayos clínicos, ya que el 11,8 por 100 llegarán a ser comercializados. Dentro de las fases de desarrollo clínico las probabilidades de éxito y de paso a la siguiente fase son bastante variables: en el paso de la fase I

a la II existe un 59,5 por 100 de probabilidades de éxito, bajando al 35,5 por 100 de la fase II a la III y siendo del 62 por 100 la probabilidad de que una molécula que se encuentra en fase III realice la solicitud de autorización. Finalmente, el 90,4 por 100 de todas las solicitudes de autorización son aprobadas para su comercialización (DiMasi, Grabowski y Hansen, 2016).

En definitiva, el proceso de desarrollo de los medicamentos es un proceso largo (y cada vez más, en torno a los trece años de media), caro (y aumentando, 2.425 millones de euros) y arriesgado (únicamente el 11,8 por 100 de las moléculas que llegan a la fase clínica son finalmente comercializadas, pudiendo ser además retiradas en la etapa *posmarketing*). Este aumento en la tasa de fracasos se debe principalmente a que las agencias reguladoras son cada vez más exigentes por los fallos de seguridad detectados recientemente en medicamentos ya comercializados (por ejemplo, la toxicidad cardiovascular por rofecoxib) y porque la industria está centrada en áreas de investigación cada vez «más complicadas».

### III. INNOVACIONES EN EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS

#### 1. Desarrollo preclínico

Las nuevas tecnologías, como la inteligencia artificial, el uso de tecnologías de microfluidos y de «órgano en un chip», mejoran las hipótesis de diseño de fármacos, con lo que la automatización se ha convertido en parte del descubrimiento de nuevos medicamentos. Esto ha resultado en una mayor velocidad en el

descubrimiento y la evaluación de la seguridad, la farmacocinética y la eficacia de los compuestos candidatos, al tiempo que permite nuevas formas de diseño y síntesis de fármacos (Thomford *et al.*, 2018).

En el desarrollo preclínico existen varias tecnologías ómicas que pueden ser de gran utilidad porque permiten el descubrimiento de nuevos marcadores para el diagnóstico precoz y pronóstico de diferentes enfermedades, lo que resulta esencial para la aplicación de tratamientos y el estudio de la respuesta a los fármacos. Así, la genómica ayuda en la identificación y validación de nuevas dianas farmacológicas a partir de las que se pueden identificar nuevos candidatos (Seib, Dougan y Rappouli, 2009). Se estima que se pueden identificar entre diez y cien veces más fármacos candidatos en uno o dos años utilizando técnicas genómicas que métodos convencionales (Seib, Dougan y Rappouli, 2009), gracias a la disponibilidad de herramientas de análisis masivos sensibles, específicas y reproducibles, como los *microarrays* o la secuenciación masiva de nueva generación. La farmacogenómica estudia la relación entre las variaciones en las características del ADN y ARN y la respuesta a los fármacos, para comprender las bases moleculares de la variabilidad en la respuesta de los pacientes e identificar nuevas dianas terapéuticas sobre las que se pueden desarrollar nuevos y mejores medicamentos (Cabaleiro *et al.*, 2013).

La proteómica también puede ser aplicada al descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y al estudio de los efectos de los fármacos y su mecanismo de acción (Chapal *et al.*, 2002).

Esta disciplina ofrece una ventaja frente a la genómica, al permitirnos encontrar las proteínas que desempeñan un papel determinante en el desarrollo de la enfermedad. No obstante, las herramientas proteómicas están menos desarrolladas que las genómicas por lo que todavía se utilizan poco en el desarrollo preclínico (Mitchell, 2002).

La metabolómica también puede ser muy útil para el desarrollo de fármacos, ya que el descubrimiento de potenciales dianas terapéuticas puede realizarse analizando las diferencias entre los perfiles metabólicos de tejidos normales y enfermos, considerándose una diana potencial aquella que devuelve el equilibrio fisiológico a la normalidad (Lindon *et al.*, 2004). De esta forma, puede aplicarse para la selección y optimización de compuestos candidatos, seleccionando el que muestra el perfil bioquímico más próximo al de la línea celular en la cual el gen diana ha sido inactivado, o el que produce menos reacciones secundarias en un determinado modelo biológico.

La genómica, la proteómica y la metabolómica constituyen unas aproximaciones tecnológicas muy eficaces para realizar estudios toxicológicos ya que nos permiten predecir y evaluar con rapidez el potencial riesgo de toxicidad de una molécula (Ulrich y Friend, 2002). En los estudios de toxicología preclínica animal, los biomarcadores de seguridad ayudan a seleccionar los candidatos farmacológicos con mayor probabilidad de ser bien tolerados en humanos, reduciendo los costes y el tiempo requerido para la evaluación preclínica de la seguridad (Ulrich y Friend, 2002).

Existen herramientas como los cultivos de hepatocitos humanos que nos permiten predecir en fases precoces el metabolismo que va a sufrir un fármaco en el ser humano, lo que resulta esencial para el desarrollo de medicamentos, ya que el metabolismo es responsable de gran parte de la variabilidad farmacocinética interindividual y de la variación en la respuesta terapéutica (Gómez-Lechón *et al.*, 2003). Disponer de esta información en etapas tempranas del desarrollo es clave para la selección y/o el diseño de nuevos fármacos con propiedades farmacocinéticas más favorables (Cabaleiro *et al.*, 2013).

Las herramientas bioinformáticas y de análisis de datos también han supuesto una gran innovación porque permiten la interpretación de la enorme cantidad de datos complejos proporcionados por las tecnologías ómicas. La biología de sistemas consiste en la aplicación de las ciencias computacionales, las matemáticas y la estadística a la biología para analizar la complejidad de los sistemas biológicos y comprender cómo funcionan. Integra los datos genómicos, bioquímicos, celulares, fisiológicos y clínicos para crear un modelo capaz de predecir un hecho biológico, y en el caso de la farmacología de sistemas, para crear un modelo capaz de predecir la respuesta de un sistema enfermo a una posible intervención terapéutica (Cabaleiro *et al.*, 2013). Estas aplicaciones utilizan algoritmos novedosos de aprendizaje automático (*learning machine*) que pueden servir para el cribado virtual de miles de compuestos durante el proceso de descubrimiento de fármacos (cribado de alto rendimiento) (Thomford *et al.*, 2018). Los métodos com-

putacionales pueden ayudar a descifrar los mecanismos de una enfermedad o el mecanismo de acción de un medicamento, al ofrecer una visión más holística del sistema completo y permitir elegir las dianas más prometedoras y modelar el efecto de su modulación durante las primeras fases de descubrimiento de medicamentos (Fotis *et al.*, 2018).

Las aplicaciones de modelado y simulación farmacocinética-farmacodinámica (*PK-PD*) se pueden utilizar para proporcionar respuestas sobre la eficacia y la seguridad de nuevos medicamentos de manera más rápida y a un menor coste (Rajman, 2008). Los modelos farmacocinéticos basados en fisiología (*physiologically-based pharmacokinetic, PBPK*) predicen cómo se comportarán los fármacos en el cuerpo teniendo en cuenta una estructura compartimental fisiológicamente realista a partir de la información obtenida en estudios previos o de datos de la literatura (Jamei, 2016).

## 2. Desarrollo clínico

En el desarrollo clínico, la farmacogenómica y la proteómica pueden facilitar la optimización de los ensayos clínicos, identificando biomarcadores no invasivos de diagnóstico y pronóstico de la respuesta del paciente. Los biomarcadores de eficacia y seguridad deberían ser identificados lo más pronto posible en el desarrollo de un medicamento para poder incorporarlos en los ensayos clínicos de las fases tardías para su validación clínica. Las estrategias de estratificación en base a ciertos polimorfismos se pueden utilizar para evaluar la respuesta en subgrupos de pacientes, es decir, para enriquecer

la población de pacientes con mayor probabilidad de responder al tratamiento (Cabaleiro *et al.*, 2013).

Los estudios farmacogenómicos o proteómicos en fases tempranas (I y II) pueden servir para identificar los pacientes que requieren una pauta de dosificación diferente, bien una mayor dosis para conseguir eficacia o una dosis inferior para evitar toxicidad (Liou *et al.*, 2012), y para simplificar y acortar la fase III, aumentando las probabilidades de demostrar eficacia (Cabaleiro *et al.*, 2013). La FDA recomienda obtener muestras en todos los ensayos clínicos, para que sea posible realizar análisis retrospectivos con el fin de evaluar asociaciones potenciales de biomarcadores que no se conocían al inicio del estudio o que se descubren en fases más tardías del desarrollo clínico (Liou, Stringer y Hirayama, 2012).

Estas nuevas tecnologías van a requerir el codesarrollo del fármaco y de su test diagnóstico (por ejemplo, trastuzumab y expresión de Her-2), con la ventaja de que un biomarcador puede orientar los ensayos clínicos de fase III y dirigirlos a poblaciones de pacientes más seleccionadas y reducidas, ahorrando tiempo y dinero. Disponer de un test validado en el momento de solicitar el registro de un nuevo medicamento confiere a este un valor añadido de innovación y diferenciación. Un ejemplo es el panitumumab, inicialmente rechazado por falta de eficacia, pero posteriormente aprobado gracias a un estudio retrospectivo que mostraba un mayor beneficio clínico en la subpoblación de pacientes con el gen *K-ras* no mutado. No obstante, la identificación y validación de un biomarcador

y el desarrollo de un test a partir de él puede ser tan complicado y costoso como desarrollar un medicamento (Cabaleiro *et al.*, 2013).

Después de la comercialización, las nuevas herramientas, especialmente la farmacogenómica, pueden ser muy útiles para identificar los pacientes que presentarán reacciones adversas graves, que suelen ser muy raras pero pueden ser mortales y a veces conllevan la retirada de un medicamento del mercado (Cabaleiro *et al.*, 2013).

La utilidad de un biomarcador se puede descubrir durante la fase IV mucho después de la comercialización, como ocurrió con el HLA-B\*5701 para predecir la hipersensibilidad a abacavir. De no existir este biomarcador, el abacavir se habría retirado del mercado porque puede producir una reacción de hipersensibilidad grave en el 5 por 100 de los pacientes. Sin embargo, gracias a este biomarcador que se determina en todos los pacientes VIH-positivos antes de administrar el fármaco, el abacavir sigue en el mercado utilizándose con seguridad.

El uso óptimo del modelado y la simulación *PK-PD* reduce el número de compuestos fallidos y el número de estudios necesarios para el registro de un medicamento (Rajman, 2008; Chien *et al.*, 2005). El uso de técnicas de modelado y simulación para generar información valiosa en fases tempranas del desarrollo clínico conduce a una mejor comprensión de las características de los medicamentos desde el principio, lo que facilita el diseño de estudios de búsqueda de dosis en la población de pacientes a la que va dirigido y el

ahorro de recursos (Dingemans y Krause, 2017).

No obstante, estos modelos no son perfectos y el mayor desafío para su expansión es la falta de datos de sistemas adecuados y fiables. Como se basan en el paradigma clásico «aprender y confirmar», a medida que se dispone de mayor información las predicciones son mejores, lo que permitirá la obtención de resultados de alto valor (Chien *et al.*, 2005; Jamei, 2016).

Cada vez se presta más atención a la inclusión de datos del mundo real (*real-world data*, *RWD*) en las decisiones sanitarias, así como en el desarrollo y la comercialización de nuevos medicamentos. El nuevo modelo aprovecha los avances en *big data* para obtener evidencias del mundo real mientras se obtienen los datos necesarios para la aprobación regulatoria. Además, es más apremiante que nunca comprender el valor (coste-efectividad) de los nuevos medicamentos al principio del proceso de desarrollo utilizando nuevos enfoques predictivos, como los modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos-farmacoeconómicos (*PK-PD-PE*) (Swift *et al.*, 2018).

### 3. Visión de la industria farmacéutica

La mayoría de las compañías farmacéuticas ya han incorporado la investigación farmacogenómica en el desarrollo de medicamentos porque consideran que puede ayudarles a mejorar la tasa de éxito (Grecco *et al.*, 2012). Las principales aplicaciones para las que se usan son: explicar la variabilidad en la eficacia, estudiar o confirmar

el mecanismo de acción, rescatar un compuesto a través de la identificación de los pacientes respondedores y descubrir nuevas dianas terapéuticas.

En una encuesta realizada a dieciséis compañías farmacéuticas hace unos años, el 33 por 100 de ellas incorporaron la farmacogenómica en la fase I y el 40 por 100 en la fase II, principalmente con estudios retrospectivos. Menos de la mitad de las compañías habían utilizado el genotipado de los pacientes antes del reclutamiento para enriquecer la población respondedora o excluir a sujetos que pudieran tener toxicidad. Solamente el 36 por 100 indicaron que la información obtenida en los estudios farmacogenómicos había influido en el diseño de los siguientes estudios del desarrollo del medicamento (Grecco *et al.*, 2012).

No obstante, las compañías farmacéuticas también encontraron dificultades para el avance de la investigación farmacogenómica en los ensayos clínicos, como problemas estadísticos (tamaño de la muestra, heterogeneidad genética), consideraciones logísticas (aprobación del comité ético, dificultad de reclutamiento), consideraciones científicas (disponibilidad de genes candidatos), retraso en los plazos y coste de las técnicas (Grecco *et al.*, 2012).

En otra encuesta reciente, el 68 por 100 de las empresas utilizaban análisis *PK-PD* preclínicos en todas las áreas terapéuticas, lo que indica su amplia aplicación, y la mayoría (86 por 100) indicaron que a veces han utilizado los modelos de farmacología de sistemas (Jamei, 2016). Aunque inicialmente los modelos

*PBPK* se centraron en la predicción de las interacciones medicamentosas, se están expandiendo gradualmente a otras áreas de aplicación como la predicción de cambios farmacocinéticos en diferentes situaciones fisiopatológicas como la utilización en niños o ancianos o en insuficiencia renal o hepática, y en algunos casos ya han sido aceptados por la autoridades reguladoras (Jamei, 2016).

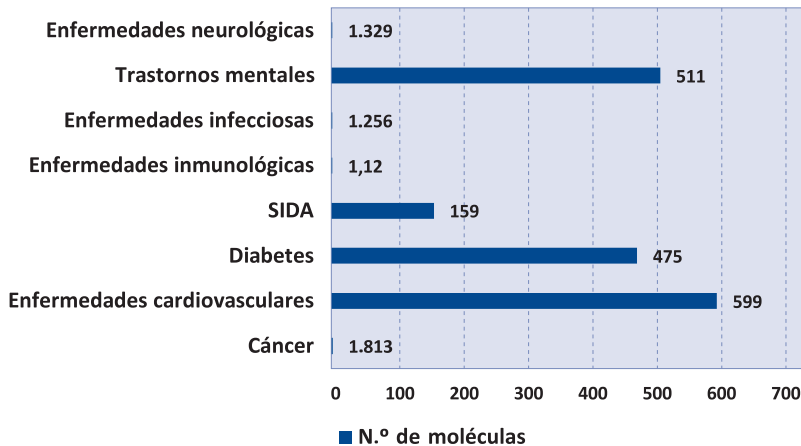
## IV. AVANCES TERAPÉUTICOS RECIENTES

El descubrimiento y desarrollo de fármacos es un campo que cambia rápidamente y que en la última década ha sufrido una gran evolución dadas las innovaciones tecnológicas y descubrimientos científicos recientes. Por tanto, se espera que los nuevos fármacos en desarrollo sean de mayor calidad y seguridad permitiendo que su incorporación a la innovación clínica se pueda realizar de forma más rápida y con una mayor tasa de éxito. Ejemplo de ello son la tecnología con células madre y los avances en nuevas técnicas de secuenciación o de inteligencia artificial.

Actualmente hay más de 7.000 moléculas en desarrollo (EFPIA, 2017) siendo las áreas terapéuticas más importantes el cáncer, las enfermedades neurológicas, infecciosas e inmunológicas (gráfico 2).

En las últimas décadas se han producido muchos avances relevantes en el tratamiento y cura de ciertas patologías (PhRMA, 2017). Por ejemplo, la tasa de muerte estandarizada por edad asociada al VIH se ha reducido en un 92 por 100. Asimismo, desde el año 1991

GRÁFICO 2  
NÚMERO DE MOLÉCULAS EN DESARROLLO SEGÚN EL ÁREA  
TERAPÉUTICA



Fuente: EFPIA, 2017.

se han reducido las muertes por cáncer en un 21 por 100 gracias a los nuevos tratamientos. Se estima que entre los años 2000 y 2012 la tasa de muerte cardiovascular ha disminuido un 37 por 100 en Europa. Los inhibidores de la PCSK9, como evolocumab y alirocumab, aprobados recientemente por la FDA y la EMA, están revolucionando el tratamiento de la hipercolesterolemia. También se han realizado importantes avances en el campo de la diabetes, habiéndose reducido la tasa de muerte por esta enfermedad en un 48 por 100 y 31 por 100 en Corea y Canadá, respectivamente.

Podemos utilizar la hepatitis C como ejemplo de una auténtica revolución terapéutica en los últimos años. La hepatitis C es una de las causas principales de trasplante de hígado y de cáncer hepático. La evolución del tratamiento de esta enfermedad de origen infeccioso la podemos dividir en cuatro etapas:

—*Tratamientos de primera generación* (1999-2010): se centraba en el interferón subcutáneo y la ribavarina, cuyo tratamiento se prolongaba durante cuarenta y ocho semanas y solo conseguía tasas de curación del 41 por 100.

—*Tratamientos de segunda generación* (2011-2013): inhibidores de la proteasa (como boceprevir y telaprevir) combinados con inyección de interferón. Se reduce el tratamiento a 24-28 semanas y las tasas de curación aumentan al 63-80 por 100.

—*Tratamientos de tercera generación* (2013-2014): inhibidores de polimerasas (como el sofosbuvir) combinados con inyección de interferón. La duración del tratamiento se reduce a la mitad (unas doce semanas) y las tasas de curación de la enfermedad ya alcanzan el 90 por 100.

—*Tratamientos de cuarta generación* (2014-2015): terapias orales combinadas (como sofos-

buvir/ledipasvir). La duración del tratamiento es menor, de ocho a doce semanas, y se consiguen tasas de curación del 95-96 por 100.

Actualmente hay en fase tardía de desarrollo unas 75 moléculas con un potencial aún mayor que los tratamientos de cuarta generación. Además de haber disminuido la duración del tratamiento también se ha mejorado la tolerabilidad y la comodidad a la hora de administrar la medicación. En definitiva, se ha producido un aumento en la tasa de curación de la hepatitis C del 133 por 100 en Europa.

## V. CONCLUSIONES

El desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo y con una alta tasa de fracasos en todos sus estadios. Se deben iniciar múltiples proyectos en fases tempranas de investigación para ser capaz de lanzar un solo medicamento al mercado, que permita recuperar toda la inversión realizada en el resto de proyectos fallidos. Además, toda la inversión puede ponerse en peligro por reacciones adversas infrecuentes, pero de carácter grave, que son detectadas cuando el fármaco está comercializado (Kola y Landis, 2004).

El uso de biomarcadores y de las herramientas de análisis bioinformático en el desarrollo de nuevos fármacos puede aportar grandes ventajas tales como: incremento del número de posibles dianas sobre las que desarrollar nuevos medicamentos; proporción de hipótesis sobre el mecanismo de acción de los fármacos; reducción del tiempo de desarrollo y de la tasa de fracasos a la vez que la disminución de los



costes de desarrollo, y facilitar el descubrimiento de nuevas indicaciones y la posibilidad de rescate de fármacos que no son eficaces en todos los pacientes. No obstante, también pueden presentar algunos inconvenientes como la reducción de la población a la que va dirigido el medicamento, la obtención de un exceso de información que puede resultar difícil de integrar e interpretar, y la necesidad de invertir una parte del coste en la tecnología necesaria para la prueba diagnóstica (Cabaleiro *et al.*, 2013).

En definitiva, las grandes innovaciones que se están produciendo en el desarrollo de medicamentos en los últimos años puede reducir el tiempo y el coste necesario para llevar un medicamento al mercado (Sistare y DeGeorge, 2007), a la vez que pueden revolucionar el manejo de patologías que no disponen de fármacos eficaces actualmente.

#### BIBLIOGRAFÍA

- AVORN, J. (2011). Learning about the safety of drugs—a half-century of evolution. *New England Journal of Medicine*, 365, pp. 2151-2153.
- CABALEIRO, T., PRIETO-PÉREZ, R., OCHOA, D. y ABAD-SANTOS, F. (2013). Aplicación de la farmacogenómica y otras nuevas tecnologías al desarrollo de medicamentos. *Medicina Clínica*, 140, pp. 558-563. Barcelona.
- CHAPAL, N., LAPLANCHE, M., RIBES, G., PAU, B., GARIN, J. y PETIT, P. (2002). Pharmacoproteomic analysis: application of proteomic analysis to the discovery and development of new drugs. *Journal de la Société de Biologie*, 196, pp. 317-322.
- CHIEN, J. Y., FRIEDRICH, S., HEATHMAN, M. A., DE ALWIS, D. P. y SINHA, V. (2005). Pharmacokinetics/Pharmacodynamics and the stages of drug development: role of modeling and simulation. *AAPS Journal*, 7, pp. E544-E559.

- DI MASI, J. A., GRABOWSKI, H. G. y HANSEN, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*, 47, pp. 20-33.
- DINGEMANSE, J. y KRAUSE, A. (2017). Impact of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling in early clinical drug development. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109S, pp. S53-S58.
- EPFIA (2018). Annual Report 2017. Unlocking tomorrow's cures. Recuperado el 30 de octubre de 2018, de: [https://www.epfia.eu/media/362132/epfia\\_annual-report\\_2018\\_interactive-1.pdf](https://www.epfia.eu/media/362132/epfia_annual-report_2018_interactive-1.pdf)
- FARMAINDUSTRIA (2018). El valor del medicamento. Recuperado el 15 de junio de 2018, de: <http://www.farmaindustria.es/web/el-valor-del-medicamento/>
- FDA U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (2018). The drug development process. Recuperado el 1 de abril de 2018, de: <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Drugs/default.htm>
- FOTIS, C., ANTORANZ, A., HATZIVRAMIDIS, D., SAKELLAROPOULOS, T. y ALEXOPOULOS, L. G. (2018). Network-based technologies for early drug discovery. *Drug Discovery Today*, 23, pp. 626-635.
- GÓMEZ-LECHÓN, M. J., DONATO, M. T., CASTELL, J. V. y JOVER, R. (2003). Human hepatocytes as a tool for studying toxicity and drug metabolism. *Current Drug Metabolism*, 4, pp. 292-312.
- GRECCO, N., COHEN, N., WARNER, A. W., LÓPEZ-CORREA, C., TRUTER, S. L., SNAPIR, A., PICCOLI, S. P., WANG, D., WESTELINCK, A., HINMAN, L. y FRANC, M. A., INDUSTRY PHARMACOGENOMICS WORKING GROUP. (2012). PhRMA survey of pharmacogenomic and pharmacodynamic evaluations: what next?. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 91, pp. 1035-1043.
- JAMEI, M. (2016). Recent advances in development and application of Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) models: a transition from academic curiosity to regulatory acceptance. *Current Pharmacology Reports*, 2, pp. 161-169.
- KOLA, I. y LANDIS, J. (2004). Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nature Reviews Drug Discovery*, 3, pp. 711-715.
- KUEHN, B. M. (2010). Frances Kelsey honored for FDA legacy: award notes her work on

thalidomide, clinical trials. *JAMA*, 304, pp. 2109-2112.

- LONDON, J. C., HOLMES, E., BOLLARD, M. E., STANLEY, E. G. y NICHOLSON, J. K. (2004). Metabolomics technologies and their applications in physiological monitoring, drug safety assessment and disease diagnosis. *Biomarkers*, 9, pp. 1-31.
- LIU, S. Y., STRINGER, F. e HIRAYAMA, M. (2012). The impact of pharmacogenomics research on drug development. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 27, pp. 2-8.
- MITCHELL, P. A. (2002). Perspective on protein microarrays. *Nature Biotechnology*, 20, pp. 225-229.
- PhRMA (2017). Prescription Medicines: International Costs in Context. Recuperado el 30 de octubre de 2018, de: <https://www.phrma.org/report/prescription-medicines-international-costs-in-context>
- RAJMAN, I. (2008). PK/PD modelling and simulations: utility in drug development. *Drug Discovery Today*, 13, pp. 341-346.
- SEIB, K. L., DOUGAN, G. y RAPPULI, R. (2009). The key role of genomics in modern vaccine and drug design for emerging infectious diseases. *PLoS Genetics*, 5, p. e1000612.
- SISTARE, F. D. y DEGEORGE, J. J. (2007). Preclinical predictors of clinical safety: opportunities for improvement. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 82, pp. 210-214.
- SWIFT, B., JAIN, L., WHITE, C., CHANDRASEKARAN, V., BHANDARI, A., HUGHES, D. A. y JADHAV, P. R. (2018). Innovation at the intersection of clinical trials and real-world data science to advance patient care. *Clinical and Translational Science*, 11, pp. 450-460.
- THOMFORD, N. E., SENTHEBANE, D. A., ROWE, A., MUNRO, D., SEELE, P., MAROYI, A. y DZOBO, K. (2018). Natural products for drug discovery in the 21<sup>st</sup> century: innovations for novel drug discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, 19, p. E1578.
- ULRICH, R. y FRIEND, S. H. (2002). Toxicogenomics and drug discovery: will new technologies help us produce better drugs? *Nature Reviews Drug Discovery*, 1, pp. 84-88.