

# ESTUDIOS CLÍNICOS FARMACOGENÉTICOS

## EN ANDALUCÍA

**Dr. D. Joaquín Alanís López**

Discurso de recepción como Académico Correspondiente en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla el día 9 de octubre de 2014

Excmo. Sr. Presidente.

Ilmos. Srs. Académicos de Número y Académicos Correspondientes.

Dignísimas Autoridades y Representaciones

Sras. y Sres., amigos todos.

Antes de iniciar mi exposición deseo manifestar mi agradecimiento públicamente al Pleno de la Real Academia por haber aceptado mi incorporación como Académico Correspondiente, constituye para mí un orgullo y satisfacción pertenecer a esta Regia y Noble Institución, a la que me pongo a su disposición para colaborar en todo aquello que fuese necesario.

También deseo manifestar mi agradecimiento a los Académicos Ilustrísimos Sres. Don Carlos Pera Madrazo, Don Jaime Rodríguez Sacristán y Don José Antonio Durán Quintana, quienes realizaron la propuesta, y a este último su presentación.

La exposición que a continuación os presento versara sobre la evolución de la investigación en farmacogenética en Andalucía.

La administración de un medicamento a las dosis recomendadas produce una respuesta diferente en los pacientes. Mientras que en un amplio grupo es eficaz, en otro no lo es. Es más, en ocasiones provoca toxicidad. Es conocido que los medicamentos tienen efectos adversos que no aparecen en todos los pacientes, y cuando lo hacen la intensidad difiere de unas personas a otras.

Esto pone de manifiesto que la respuesta a los medicamentos presenta una variabilidad interindividual, en la que van a influir: a) factores exógenos (interacciones medicamentosas, alcohol, tabaco, etc.); b) endógenos (edad, sexo, función renal o hepática, etc.); y c) de carácter genético. Todos ellos, en diferente medida, ejercen sus efectos sobre los sistemas biológicos del paciente, provocando cambios en la absorción, biotransformación, unión a proteínas (u órganos diana), o eliminación de los fármacos.

La farmacogenética se encarga del estudio del papel de la herencia en la variación individual de la respuesta farmacológica, tanto en lo que se refiere a eficacia en la respuesta como a efectos adversos.

Hoy en día numerosos estudios clínicos han incorporado un componente farmacogenético con el fin de seleccionar a los pacientes que mejor pueden beneficiarse de los tratamientos farmacológicos, determinando *apriori* su eficacia y tolerancia. Esto ha supuesto un avance en la terapia de ciertas enfermedades, en las que el beneficio esperado es a expensas de asumir un riesgo de aparición de reacciones adversas

El auge que está experimentando la farmacogenética para reducir esta variabilidad interpersonal, es un hecho constatado. Así, el uso clínico de trastuzumab, un anticuerpo humanizado contra el receptor HER2 en el cáncer de mama, está indicado en pacientes que sobre-expresan dicho receptor.

Este nuevo entorno permitirá la aplicación progresiva de tratamientos, preventivos y curativos, basados en la información genética de las personas más que en los síntomas como ocurre en la actualidad.

La implantación progresiva de esta medicina personalizada, al menos en determinadas enfermedades, va a suponer cambios en el sistema sanitario. Cambios no solo en lo relacionado con la aparición de nuevos medicamentos más eficaces y seguros, sino también por las inversiones y gastos adicionales.

La concepción actual de la industria farmacéutica también se verá afectada, tanto en los procesos de desarrollo y rentabilidad de nuevos fármacos, como en la aparición de nuevas empresas surgidas al amparo de los nuevos avances científicos y desarrollo tecnológicos

En los años venideros estaremos inmersos en un profundo cambio que afectará al conocimiento y a los tratamientos de las enfermedades. En un principio, el cáncer será la enfermedad que más se beneficiará de la farmacogenética, posteriormente se irá incorporando de forma progresiva un amplio abanico de patologías, como la depresión, esquizofrenia, hipertensión, esclerosis múltiple, etc. Los avances científicos y tecnológicos, la presión social y de las instituciones para mejorar la eficacia de los tratamientos y reducir los gastos sanitarios, serán factores que acelerarán la irrupción de la medicina personalizada con base farmacogenética.

Así pues y debido a las expectativas que la farmacogenética está generando en el ámbito sanitario, social y económico y a la posible repercusión en la práctica clínica, cambiará el concepto actual de tratamiento para una amplia mayoría de la población, orientada a un grupo de personas que presenten características genéticas similares.

Para evaluar el impacto de la farmacogenética en la investigación clínica, les voy a presentar los resultados de un estudio en el que se analizó cualitativa y cuantitativamente los proyectos presentados, entre los años 2005 y 2008, que tenían un componente farmacogenético asociado.

La información fue obtenida a partir del análisis de la base de datos de los estudios clínicos en la secretaría del Comité Autonómico de Ensayos Clínicos de Andalucía (Comité Coordinador de la Ética de la Investigación en la actualidad), que actúa como ventanilla única a partir del Decreto 232/2002 de 17 de septiembre. En ella, queda almacenada toda la información referente a los protocolos presentados, tanto los datos administrativos como los técnicos.

Se revisaron un total de 1.227 estudios de los que se analizaron 252 que llevaban un componente farmacogenético asociado al principal.

En Andalucía, entre los años 2005 - 2008, se ha observado un ligero incremento de estos estudios; lo que demuestra la importancia de los mismos en la investigación clínica. Este hecho podría estar motivado por la ausencia de una normativa específica que regulase temas como el tratamiento de la información genética, finalidad de la misma, lugar y tiempo de almacenamiento, utilización de las muestras almacenadas, titularidad, etc., que junto al desconocimiento por los comités de algunos aspectos relacionados con este

tipo de estudios (al ser novedoso), determinaría la usencia de criterios uniformes en la ponderación de los mismos. Todo esto supone un sobreesfuerzo económico, técnico y humano al promotor para la realización de los estudios clínicos con componente farmacogenético. La publicación de la Ley de Investigación Biomédica en julio de 2007 solventó muchas de estas cuestiones, por lo que es de esperar un incremento progresivo en los próximos años.

A pesar del esfuerzo llevado a cabo por la administración sanitaria para potenciar la investigación de carácter independiente, la Industria farmacéutica ha sido quien ha promovido la gran mayoría de los estudios (91%). Esta marcada diferencia radica en las dificultades a la que se tienen que enfrentar los grupos independientes para realizar una investigación no comercial, más aún si lleva asociado un subestudio farmacogenético. Debido a la escasez de recursos económicos, humanos y materiales de que disponen, así como por los complejos trámites administrativos que supone llevar a cabo una investigación de estas características.

Los estudios de investigación clínica es un proceso complejo y a la vez dinámico, en el que el promotor se ve obligado a modificar el protocolo durante su desarrollo, en ocasiones para incorporar información relevante relacionada con el medicamento objeto de estudio de reciente aparición, y que en la mayoría de las veces afectan a la seguridad; en otras con el proceso de reclutamiento de pacientes, cambios en los investigadores principales de los centros, etc. Todo esto podría determinar que el promotor se decante inicialmente por el desarrollo de la investigación en un solo centro y con posterioridad, si fuese necesario, la amplíe a otros hospitales. Por lo tanto, un estudio en el que inicialmente se pretendía realizar en un solo centro, participen dos o más.

Así, en el conjunto de los años analizados, predominan los estudios unicéntricos (59%) frente a los multicéntricos (41%)

Todos los centros participantes pertenecen al Sistema Sanitario Público Andaluz. Es en los hospitales clasificados de regionales (H. U. Virgen del Rocío -12,6%-, H.U. Carlos Haya -12%-, H. U. Virgen Macarena -10,6%-, H.U. Reina

Sofía -9,7%- y H.U. Virgen de las Nieves -9,2%-) donde se concentran más del 50% de estos estudios; debido a que en ellos se dispone de una tecnología avanzada, profesionales cualificados, un elevado número de pacientes atendidos y candidatos a ser incluidos en un estudio, así como por la gran variedad de patologías y tratamientos susceptibles de ser estudiados.

En cuanto a las áreas clínicas, más del 90 % de la investigación se centra en las especialidades médicas.

Los problemas éticos y legales que implica la realización de estudios en Pediatría (menores de edad) y Psiquiatría (enfermos mentales y en ocasiones incapacitados legalmente), más aun si llevan asociados un componente farmacogenético, determina que el porcentaje de estudios realizados sea escaso (< 5 % del total). Además, en Psiquiatría destacar las implicaciones individuales y familiares que pudiesen derivar del estudio de determinados genes relacionados tanto con la predisposición a padecer una enfermedad como con la respuesta al tratamiento.

Por otra parte, un número importante de patologías de las áreas quirúrgica y médico-quirúrgica tienen un tratamiento multidisciplinar en el que convergen diferentes especialidades, como sucede con el cáncer. Lo que determina que el porcentaje de estudios realizados en estas especialidades sea escaso (6%)

En general, el desarrollo de los estudios farmacogenéticos se centran en aquellas especialidades donde la terapéutica disponible es escasa o nula, y/o con pobres resultados. Su objetivo es investigar nuevos fármacos que, bien añadidos a los tratamientos establecidos (en primera o segunda línea), bien como terapia inicial, mejoren la supervivencia y/o la curación de la patología. Por otro lado, como un buen número de estos fármacos presentan estrecho margen terapéutico, la variabilidad interindividual en su metabolismo determinará tanto su eficacia como su seguridad.

La oncología médica (donde convergen todos los procesos neoplásicos excepto leucemias y linfomas, incluidos en hematología), es la especialidad donde se centra la gran mayoría de los estudios (> 40%) y la única que ha experimentado un crecimiento progresivo en estos años. Los procesos tumorales estudiados son muy diversos. No obstante, los de localización en

mama, pulmón y ap. digestivo constituyen más del 65% del total. Otras especialidades médicas que tratan enfermedades con serias repercusiones sistémicas, carentes de terapias eficaces, los estudios clínicos realizados han experimentado una evolución muy dispar.

En Andalucía, en este periodo, estaban acreditados 16 Comités de Ética de Investigación Clínica (CEIC), con las funciones de recepcionar las solicitudes de los promotores que pretenden realizar estudios de investigación con medicamentos y evaluar los aspectos éticos y metodológicos de los mismos, emitiendo un dictamen de aprobación o rechazo. Localizados en los hospitales de carácter regional y de especialidades, todos ellos pertenecientes al Sistema Sanitario Público de Andalucía.

Su actividad ha sido muy variable en estos últimos años. Como se ha comentado, al haber un predominio de los estudios realizados en un solo centro determina una mayor actividad en los CEIC Locales, sobre todo los de los hospitales regionales. Como es lógico estos centros son objetivo de los distintos promotores para la realización de estudios clínicos.

En cuanto al acuerdo final adoptado (aprobación o rechazo del estudio), llama la atención que en estos años los dictámenes favorables sobre el estudio principal se han mantenido constantes y por encima del 95%.

No obstante, en los primeros años del periodo analizado la aprobación de un ensayo no llevaba implícito la de su componente farmacogenético; de hecho en muchas ocasiones este era rechazado. Esta contradictoria decisión no era bien acogida, por los promotores, al considerar que los comités bloqueaban el desarrollo de la investigación; esta apreciación era más intensa en algunas especialidades, como la oncología, donde la tataría existente es escasa y de pobre resultados. No obstante, la publicación de Ley de investigación biomédica, ha permitido unificar criterios tanto a los CEIC (encargados de ponderar los aspectos éticos y metodológicos del estudio), como a los promotores (responsables de la elaboración del protocolo y de la hoja de información destinada a los pacientes). Ello ha supuesto a los comités un marco legislativo que permitía la evaluación de los mismos siguiendo unas directrices, lo que ha contribuido a que el dictamen final sea conjunto para el estudio general y el farmacogenético asociado.

En relación a la concordancia del acuerdo final de los CEIC de Andalucía con los de otras Comunidades, se observa similitud de dictámenes lo que refleja unidad de criterios éticos y metodológicos en la evaluación de estos estudios.

En definitiva la farmacogenética está irrumpiendo progresivamente dentro del campo de la terapéutica en medicina, siendo la oncología el área donde más se está desarrollando la misma.

Este nuevo entorno permitirá la aplicación progresiva de tratamientos, preventivos y curativos, basados en la información genética de las personas.