

## Investigación clínica: Marcadores de eficacia, SLP versus SG...

*Antonio Llombart Cussac\**

Jefe del Servicio de Oncología Médica; Hospital Arnau de Vilanova

EXCMO. SR. PRESIDENTE;  
SRS. ACADÉMICOS;  
APRECIADOS COMPAÑEROS;  
SEÑORAS Y SEÑORES:

En los años 70 del siglo XX una primera clasificación histológica del cáncer identificaba no menos de 500 enfermedades diferentes en el ser humano. La investigación de esta enfermedad tanto clínica como básica y por ende la transnacional, ha precisado de un lenguaje específico así como unas normas de juego definidas para poder realizar de una forma sistemática avances terapéuticos. De esta forma, la metodología científica que está detrás de la aprobación final de cada uno de los nuevos fármacos o terapias en oncología permite garantizar que el beneficio de la aprobación se verá reflejada en el paciente reportando también un beneficio al sistema de salud y a la sociedad.

El proceso de investigación en oncología es arduo y tremendamente costoso. Existe un gran debate sobre el costo real del desarrollo de un nuevo fármaco, pero es difícil pensar que sea inferior al millardo de euros. Es por ello que en su proceso final; los estudios clínicos en humanos; la industria farmacéutica es la única capacitada para ejecutarlo. De los más de 300 fármacos en oncología disponibles, tan solo uno tiene una patente pública (la mostaza nitrogenada es propiedad del departamento de defensa USA).

En los últimos años estamos asistiendo a un cambio por parte de las administraciones relativo al modelo de aprobación de nuevos fármacos consistente fundamentalmente en un endurecimiento de las “pruebas de vida” por parte de estos, que está empezando a comprometer los futuros avances en este campo.

Básicamente, el objetivo final de toda nueva terapia es obtener una mejora en los parámetros de salud de los pacientes tratados. En cáncer estos objetivos son sencillos en apariencia; de forma escalonada y de mayor a menor serían: (1) mejorar las tasas de curación de la enfermedad [los pacientes se curan], (2) En ausencia de una opción curativa, obtener mejoras en la supervivencia [los pacientes viven más tiempo], o (3) mejora en la calidad de vida [los pacientes viven mejor; el tumor está controlado más tiempo o responde mejor inicialmente, etc.]

Obviamente, la relevancia clínica y social de un medicamento que solo alcanza el tercer objetivo es mucho menor que aquellos que permiten curar a los pacientes. Sin embargo, el proceso de desarrollo de las nuevas terapias hace que los primeros estudios se realicen en pacientes/situaciones donde queda fuera del alcance razonable de cualquier intervención el alcanzar beneficios de supervivencia. Todos los fármacos, ya sea clásicos o nuevas terapias moleculares, que han demostrado un impacto en la curación o supervivencia de los pacientes lo consiguieron tras demostrar beneficios cuantitativamente “menores”. Ejemplos como el trastuzumab; anticuerpo monoclonal ahora indispensable en cualquier paciente con un cáncer de mama con sobre-expresión de HER2; o los inhibidores de EGFR en adenocarcinoma de pulmón con la mutación específica, fueron autorizados por las administraciones sanitarias en base a beneficios importantes en supervivencia libre de progresión (el tiempo que el tumor permanece controlado) pero sin aportar diferencias de supervivencia en estos primeros estudios.

Actualmente se está empezando a considerar la supervivencia global como el único objetivo válido para la aprobación de nuevos fármacos. Hasta ahora, la demostración de beneficios significativos (tanto clínica como estadísticamente) en marcadores subrogados de supervivencia era una prueba suficiente para una aprobación del fármaco cuanto menos provisional (FDA) o definitiva (EMA). Es evidente que una mejora en marcadores subrogados de supervivencia (respuestas objetivas, mejora en la calidad de vida, tiempo a la progresión o al fracaso del tratamiento) no garantizan que finalmente el fármaco demuestre cambios en los dos objetivos mayores; pero exigir a un fármaco desde el inicio esos cambios compromete sobremanera la posibilidad de desarrollar de forma adecuada dicho fármaco hasta alcanzar todas sus potencialidades. Es evidente que un endurecimiento en estos criterios compromete la investigación en cáncer consiguiendo a largo plazo el fenómeno opuesto al perseguido, la mejora final en las tasas de curación de la enfermedad.

Un segundo problema es que este cambio de pensamiento es más evidente y dramático a nivel de administraciones nacionales – autonómicas o locales, donde los beneficios/indicaciones de estos nuevos fármacos son reinterpretados y la decisión final del pagador se deriva a comités técnicos meramente económicos.

En conclusión, los criterios de aprobación de nuevos fármacos basados en la investigación clínica pueden ser cuestionados, y merecen ser reevaluados. El encontrar un modelo sostenible para todas las partes (pacientes, industria, profesionales y pagadores) es un objetivo primordial en los próximos años.