



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Del real world data a la farmacoterapia personalizada. ¿Por dónde vamos?**From real world data to personalized pharmacotherapy. Where do we stand?**Eduardo López-Briz^{1,3}, Juan Pablo Ordovás-Baines^{2,3}¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia. España.³Comité Editorial. Revista *Farmacia Hospitalaria*.**Autor para correspondencia**Eduardo López Briz
Servicio de Farmacia, Área del Medicamento.
Hospital Universitari i Politècnic La Fe.
Av. Fernando Abril Martorell, 106.
46026 Valencia. España.Correo electrónico:
eduardo.lopezbriz@gmail.comRecibido el 26 de octubre de 2021;
aceptado el 3 de noviembre de 2021.

DOI: 10.7399/fh.13048

Cómo citar este trabajoLópez-Briz E, Ordovás-Baines JP. Del real world data a la farmacoterapia personalizada. ¿Por dónde vamos? *Farm Hosp.* 2021;45(Supl 1):S1-2

El camino lógico que desde hace siglos sigue la evolución de la farmacoterapia es el que va desde la obtención de evidencias científicas en poblaciones delimitadas, hasta la traslación de las mismas, mediante criterios objetivos medibles, a cada paciente concreto. Tradicionalmente, estas evidencias científicas —base de la práctica clínica— se han obtenido, y se siguen obteniendo, de los ensayos clínicos terapéuticos controlados. Este axioma del siglo XX generó el movimiento de la conocida *evidence based medicine*¹.

En este editorial reflexionaremos sobre dos hitos que están revolucionando la farmacoterapia del presente siglo: la utilización de datos de la vida real (RWD, por sus siglas en inglés) para la obtención de nuevas evidencias terapéuticas, y la disponibilidad de biomarcadores en los pacientes, que permiten avanzar una esperanzadora “medicina de precisión”. Ambos están ligados íntimamente a la innovación tecnológica, y exigen un urgente replanteamiento de la formación académica y clínica necesaria para que los profesionales sanitarios puedan mantenerse al día y ser capaces de comprender, interpretar y utilizar estos nuevos conocimientos en beneficio de los pacientes y de la sociedad.

Desde un punto de vista pragmático y amplio, cabría hablar de RWD cuando nos referimos a datos que provienen de estudios no experimentales, es decir, no controlados y en los que no ha mediado intervención por parte del investigador². Ello puede incluir datos provenientes de un amplio abanico de fuentes que van desde las historias clínicas electrónicas a los registros de enfermedades o incluso de algunas tan poco habituales como las reclamaciones de los pacientes³. Por su parte, la *real world evidence* (RWE) cabe entenderla como aquella evidencia clínica que proviene del análisis de RWD³.

El conocimiento adquirido con los ensayos clínicos (EC) tradicionales se resiente de sus conocidas limitaciones, fundamentalmente (pero no sólo) referidas a la aplicabilidad de los hallazgos en ámbitos más amplios de población. Hace ya más de 15 años, en un editorial de nuestra revista se hablaba de forma realmente pionera de la necesidad de transferir los resultados de la investigación a la práctica real mediante la realización de EC pragmáticos y de estudios observacionales⁴. Para evitar sesgos y conclusiones incorrectas⁵ es necesario tener en cuenta dos dimensiones clave en la RWE: en primer lugar, el medio donde se ha generado la evidencia, y en segundo, la metodología empleada. Existen varias herramientas que utilizan las agencias de evaluación de medicamentos para el análisis crítico

de los informes de RWE, que exploran diversos aspectos metodológicos clave y que son idénticas a las utilizadas en la lectura crítica de estudios observacionales (por ejemplo, la conocida escala Newcastle-Ottawa)⁶. Lamentablemente, en general estas herramientas no son muy conocidas y utilizadas por los profesionales de la salud.

De lo dicho hasta el momento cabría extraer la apresurada (aunque lógica) conclusión de que los estudios de RWD/RWE tienen más que ver con la investigación postcomercialización que con la documentación encaminada a conseguir la aprobación de medicamentos por parte de las agencias reguladoras, en los que el estándar que hemos aceptado tradicional y acertadamente es el EC aleatorizado y controlado en fase III. Craso error. Entre 2017 y 2019, cinco medicamentos oncohematológicos (avelumab, pembrolizumab, palbociclib, lutecio 177 dotatato y blinatumomab) fueron aprobados por la Food and Drug Administration en distintas indicaciones con estudios retrospectivos de un solo brazo y, evidentemente, sin comparador a pesar de las limitaciones señaladas por los revisores de este organismo (muestra pequeña, sesgo de selección, sesgo de confusión, etc.)⁷. A la lista cabría añadir dos más de constatado impacto clínico, económico, organizativo y mediático, como son los medicamentos basados en células CART, el axicabtagen ciloleucel y el tisagenlecleucel.

No hay que perder de vista que RWD y RWE constituyen, en el mejor de los casos, estudios de cohortes de tamaño de muestra elevado, con los sesgos metodológicos que ello puede acarrear. Un estudio reciente⁸ sobre 293 estudios de RWD llevados a cabo con fármacos antineoplásicos mostró que el 78% de ellos eran de baja calidad según la escala Newcastle-Ottawa. La RWE no puede ser utilizada en ningún caso como una coartada para cuestionar (ni para sustituir) los hallazgos de los EC



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

controlados y adecuadamente diseñados, que siguen siendo el patrón de oro de la investigación biomédica con medicamentos.

El segundo hito de la nueva farmacoterapia lo constituye el tipo de datos utilizados para generar evidencias científicas, y a los que cada vez más los facultativos asistenciales tienen acceso en los laboratorios clínicos. Si bien las formas de obtener los datos poblacionales se han diversificado, con la irrupción de estudios RWD, el tipo de datos utilizados para obtener evidencias y trasladarlas a la toma de decisiones clínicas en los pacientes se ha modificado más si cabe.

Debemos recordar aquí que la "personalización farmacoterapéutica" no es algo ajeno a la farmacia hospitalaria como profesión sanitaria asistencial. Sin duda, la metodología y las herramientas disponibles y utilizadas a lo largo de los últimos decenios para esta necesaria personalización han ido cambiando. Inicialmente, se limitaban al importante ajuste de dosis de los medicamentos en función de las características antropométricas y clínicas de cada paciente: ajuste por peso, edad, sexo, comorbilidades, etc., a efectos de mejorar la eficacia y reducir la toxicidad farmacológica. Posteriormente se dispuso de técnicas analíticas para la determinación de las concentraciones de fármacos en fluidos biológicos, lo que junto con adecuados modelos fármaco-estadísticos generó el nacimiento de la farmacocinética clínica.

Pero actualmente hemos dado un paso más, pasando de esta farmacoterapia personalizada al término de "medicina de precisión" (MP), que apareció por primera vez en 2011 en un informe de la US National Academy of Sciences, y que propuso las bases para una nueva taxonomía de las enfermedades basada en la biología molecular. De acuerdo con este informe, la MP se definía como una aproximación emergente al tratamiento y prevención de las enfermedades que toma en consideración la variabilidad genética de los individuos, el entorno y el modo de vida de cada persona⁹. Nótese que el determinismo genético, que viene dado por el genoma, representa únicamente una parte de la aproximación a la MP, apuntando al bajo poder predictivo de los genes en exclusiva⁹. De hecho, algunos autores sostienen que el conocimiento de los biomarcadores no se focaliza sobre las causas de la enfermedad, sino que usa métodos estadísticos para calcular susceptibilidades, es decir, asociaciones estadísticas entre un indicador biológico y un resultado en salud¹⁰, lo que puede traer como consecuencia la aparición de "enfermos presintomáticos" o personas tratadas por su posible susceptibilidad a padecer cierta enfermedad, y sembrando en la población la creencia de que la vida es un proceso de espera hasta que una enfermedad se manifiesta¹¹.

La oncología es el campo donde la MP ha incorporado, con mayor entusiasmo, las nuevas tecnologías genómicas en la identificación de los perfiles moleculares y biomarcadores de ciertos tumores y el uso correspondiente de medicamentos dirigidos, con especial énfasis en la inmunoterapia oncológica. Los pasos necesarios para la validación adecuada de estos biomarcadores (objetivo claro, fuente de datos apropiada, estadística correcta, validación separada de resultados)¹² no siempre se cumplen con el rigor necesario, lo que lleva a sobreestimar su valor real¹³. La farmacoterapia oncológica no ha crecido en eficacia de forma paralela a la evolución de las técnicas de determinación de biomarcadores, probablemente por la heterogeneidad genética de los tumores, que produce una selección de clones sin el marcador y que son resistentes a la terapia dirigida⁹. De acuerdo con las evidencias disponibles actualmente, la MP puede suponer ganancias clínicas en ciertos nichos o casos individuales, que se estiman tan sólo en un 2-6% de los pacientes¹⁴, pero que necesitan ser refrendadas por EC adecuadamente diseñados en los subgrupos específicos.

Una de las grandes promesas de la MP residía en la posibilidad de reducir los costes de la atención a la salud basándose en la aplicación del fármaco únicamente en aquellos pacientes en los que fuera a ser efectivo y seguro. Lejos de materializarse esta promesa, los altos costes de las terapias dirigidas han producido desigualdades en el acceso a los tratamientos y amenazas para la sostenibilidad de los sistemas de salud⁹. Aunque hay numerosos grupos trabajando en mejorar la eficiencia de la aproximación vía MP a los procesos principalmente oncológicos, los evidentes incrementos en los costes de los tratamientos (que reflejan la aceptabilidad del mercado más que el beneficio clínico realmente obtenido) no se han visto en general correspondidos por un incremento paralelo en los resultados en salud¹⁵.

Se están planteando, como hemos esbozado, interesantes desafíos para los profesionales de la salud en los ámbitos de la evaluación e interpretación de los resultados clínicos relacionados con los medicamentos, y las respuestas deben venir de la colaboración pluridisciplinar y de la formación en las nuevas herramientas, conocimientos y evidencias. En este monográfico de la revista *Farmacia Hospitalaria* hemos recopilado una interesante serie de artículos y revisiones relacionados con la personalización de la farmacoterapia que debe animar a los profesionales a profundizar en estos campos. Sirva de homenaje, finalmente, a la multitud de especialistas en farmacia hospitalaria que, todos los días, trabajamos en este sufrido ámbito clínico.

Bibliografía

- Sackett D. How to read clinical journals: I. Why to read them and how to start reading them critically. *Can Med Assoc J.* 1981;124:555-8.
- Makady A, De Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W; on behalf of GetReal Work Package 1. What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. *Value Health.* 2017;20(7):858-65. DOI: 10.1016/j.jval.2017.03.008
- Food and Drug Administration. Real-World Evidence [página web] [consultado 07/2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>
- Meneu R, Márquez-Calderón S. La incertidumbre sobre la efectividad y seguridad de los fármacos. Relevancia de los estudios de utilización de medicamentos. *Farm Hosp.* 2005;29(4):221-4. DOI: 10.1016/S1130-6343(05)73668-0
- Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World Evidence. What is it and what can it tell us? *New Engl J Med.* 2016;375:2293-7. DOI: 10.1056/NEJMs1609216
- Quigley JM, Thompson JC, Halfpenny NJ, Scott DA. Critical Appraisal of Real World Evidence. A Review of Recommended and Commonly Used Tools. *Value Health.* 2015;18(7):A684. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.2525>
- Feinberg BA, Gajra A, Zettler ME, Phillips TD, Phillips EG, Kish JK. Use of Real-World Evidence to Support FDA Approval of Oncology Drugs. *Value Health.* 2020;23(10):1358-65. DOI: 10.1016/j.jval.2020.06.006
- Boyle JM, Hegarty G, Frampton C, Harvey-Jones E, Dodkins J, Beyer K, et al. Real-world outcomes associated with new cancer medicines approved by the Food and Drug Administration and European Medicines Agency: A retrospective cohort study. *Eur J Cancer.* 2021;155:136-44. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.07.001
- Bernstein Iriart JA. Precision medicine/personalized medicine: a critical analysis of movements in the transformation of biomedicine in the early 21st century. *Cad Saude Publica.* 2019;35(3):e00153118. DOI: 10.1590/0102-311X00153118
- Metzler I. Biomarkers and their consequences for the biomedical profession: a social science perspective. *Per Med.* 2010;7(4):407-20. DOI: 10.2217/pme.10.41
- Duffy DJ. Problems, challenges and promises: perspectives on precision medicine. *Brief Bioinform.* 2016;17(3):494-504. DOI: 10.1093/bib/bbv060
- Turakhia MP, Sabatine MS. How We Evaluate Biomarker Studies. *JAMA Cardiol.* 2017;2(5):524. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0291
- Ioannidis JPA, Panagiotou OA. Comparison of effect sizes associated with biomarkers reported in highly cited individual articles and in subsequent meta-analyses. *JAMA.* 2011;305(21):2200-10. DOI: 10.1001/jama.2011.713
- Prasad V. Perspective: The precision-oncology illusion. *Nature.* 2016;537(7619):S63. DOI: 10.1038/537S63a
- Davis C, Naci H, Gurpinar E, Poplavska E, Pinto A, Aggarwal A, et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ.* 2017;359:j4530. DOI: 10.1136/bmj.j4530