

MEDICAMENTS, MEDICINA I SOCIETAT

REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

MEDICAMENTS, MEDICINA I SOCIETAT

Discurs d'ingrès llegit per l'Acadèmic Electe

FRANCESC JANÉ I CARRENCÀ

el dia 20 de febrer de 2011

Discurs de resposta de l'Acadèmic Numerari

XAVIER FORN I DALMAU

Barcelona

2011

© *Francesc Jané i Carrencà*
© *Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya*

Edita: Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya
Carrer del Carme, 47
08001 - Barcelona
Telèfon: 93.317.16.86
E-mail: secretaria@ramc.cat

Tallers Gràfics VIGOR, S.A.

Dipòsit legal: B-6000-2011

Discurs d'ingrès llegit per l'Acadèmic Electe

FRANCESC JANÉ I CARRENCÀ

Excel·lentíssim Sr. President,

Molt Il·lustres senyores i senyors acadèmics,

Senyores i senyors,

Amics,

No és fàcil descriure l'emoció que sento en aquest moment, quan entro a formar part com a Acadèmic Numerari, de la prestigiosa i venerable Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, que ara celebra els seus 240 anys. Corprèn veure la relació dels noms dels seus anteriors i actuals acadèmics, que sens dubte permetria escriure moltes de les pàgines més brillants de la Medicina Catalana. No sé pas si per la meva trajectòria mereixo ser-hi inclòs, però en tot cas vull agrair molt sincerament a l'Acadèmia i als molt il·lustres acadèmics que m'hagin conferit aquest honor i responsabilitat, que faré tot el possible per no defraudar.

És per a mi un motiu de satisfacció que coincideixi exactament amb els meus 50 anys de relació amb la Farmacologia. En efecte, l'any 1960 vaig entrar com a alumne intern per oposició (que no va ser cap broma) a la Càtedra de Farmacologia que dirigia el professor Francisco García-Valdecasas a la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, quan estudiava el quart curs de medicina. Prèviament, la meva intenció havia estat entrar com a alumne intern de fisiologia, però vaig comprovar que en aquell moment no disposava de catedràtic i que en els seus laboratoris no hi havia pràcticament activitat. Aleshores vaig recordar que havia fet les pràctiques de farmacologia en un lloc que, per l'època, em va semblar extraordinari: els laboratoris donaven la sensació que s'hi treballava, el personal docent i no docent semblava tenir ben establertes les seves funcions, el material era net, hi havia un estabulari cuidat i l'estufa funcionava. Això em va fer decidir. I no cal dir que aquesta elecció ha esdevingut absolutament decisiva en la meua vida. L'encert el vaig poder comprovar immediatament ja d'alumne intern. Al

voltant del Dr. Valdecasas (és així com sempre ens adreçàvem a ell) hi havia un grup de personalitats de primera magnitud i, en particular, dues que, juntament amb el Dr. Valdecasas, sempre he considerat els meus mestres i amb els quals vaig col·laborar en diferents moments: el professor Josep Antoni Salvà i el professor Josep Laporte. Tots tres foren membres d'aquesta Reial Acadèmia i els dos últims la serviren com a presidents. A ells dec les bases de la meva formació i sempre vaig poder comptar amb el seu consell, ajut i amiatat.

Però a la Càtedra, que potser millor hauríem de dir-ne Escola de Farmacologia de Barcelona, hi va haver en aquells moments, i posteriorment, companys d'una gran vàlua que van ajudar a conformar el seu prestigi, el llistat dels quals no faré per la seva extensió i per no oblidar-me'n de cap. Molts d'ells han estat després catedràtics i professors de farmacologia, investigadors en centres públics i privats de recerca i rellevants càrrecs acadèmics i servidors públics. A tots ells vull dedicar els millors sentiments de consideració i afecte, que personalitzaré en el professor Xavier Forn, company i acadèmic d'aquesta corporació. És el moment també de recordar tres mestres que, a més, m'han honorat amb la seva amiatat: el professor i acadèmic Ciril Rozman, amb qui vaig passar un temps, massa breu, fent pràctiques en la famosa Clínica Mèdica A; el professor i també acadèmic, fa poc traspasat, Lluís Barraquer Bordas, que em va permetre fer dos anys de diletant en el Servei de Neurologia de l'Hospital de Sant Pau; i el professor Silvio Garattini de l'Institut Mario Negri de Milà, que m'ha ensenyat moltes coses, a més de farmacologia.

Un altre motiu d'emoció és que em pertoca ocupar el setial d'un dels meus mestres, el professor Josep Antoni Salvà i Miquel. Fer una breu semblança del Dr. Salvà és difícil, atesa la seva extraordinària i polièdrica personalitat. El Dr. Salvà va néixer a Berga el 13 de març de 1918. Es va llicenciar en medicina a la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona l'any 1943, després que els seus estudis fossin interromputs per la guerra civil, i obtingué el grau de doctor a Madrid l'any 1945. L'any 1951 es va llicenciar en farmàcia a la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona. Va ser el primer col·laborador que tingué el Dr. Valdecasas a la seva arribada a Barcelona, primer com a alumne intern (1941) i després com a professor adjunt, de 1947 a 1965. Aquest període es va caracteritzar per una intensa activitat investigadora, amb

nombroses publicacions, sobre les accions musculars i vasculars dels antihistamítics, sobre el metabolisme energètic i sobre els alcaloides del veratre, entre d'altres, i amb estades en prestigiosos centres francesos dirigits pels professors Lavollay, Hazard, Cheymol, Halpern i Pasteur Vallery-Radot. L'any 1965 va guanyar les oposicions a la Càtedra de Farmacologia de la Facultat de Medicina de Cadis i, dos anys després, per trasllat, la de València. Amb la creació de la Universitat Autònoma de Barcelona l'any 1968, el Dr. Salvà s'hi va incorporar com a catedràtic i després degà de la Facultat de Medicina. L'any 1976 es va traslladar al Departament de Farmacologia de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, on es va jubilar l'any 1988, essent-ne posteriorment professor emèrit fins el seu traspàs.

He dit abans que el Dr. Salvà era una personalitat extraordinària i polièdrica. Extraordinària perquè es tractava d'una persona amb una intel·ligència natural excepcional, amb un sentit de l'humor únic i disposat sempre a fer favors. I polièdrica perquè entre altres coses era diplomad en sanitat, oficial sanitari, especialista en endocrinologia i nutrició del SOE, un excel·lent dermatòleg i, durant molts anys, un personatge d'una gran influència en moltes indústries farmacèutiques catalanes, tan importants a casa nostra. Tenia nombroses distincions, entre elles la de Cavaller de l'Ordre de les Palmes Acadèmiques del govern francès, i va ésser Acadèmic Numerari i President de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. Vaig lamentar profundament que els últims anys de la vida del Dr. Salvà es veiessin enterbolits per un seguit de desgràcies familiars.

Finalment, he tingut la sort, al llarg de la meua vida acadèmica, professional i familiar, de tenir un gran suport per part de moltes persones sense les quals no solament no hauria fet el que he pogut fer, sinó que probablement si ho he fet ha estat en gran part gràcies a elles. M'han ajudat a superar les meves pròpies mancances i aquesta és una magnífica oportunitat per fer palès el meu agraïment per a tots ells. He de fer esment dels meus companys del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona i, especialment, del Servei de Farmacologia Clínica i del Centre d'Investigació del Medicament de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, amb els quals he viscut un periple inoblidable. I, per damunt de tot, l'estímul i el recolzament de la meua família han estat fonamentals, en particular els

de la meva esposa Carme i els meus fills, tan comprensius amb el temps que els he robat.

El tema elegit per aquesta dissertació és “Medicaments, Medicina i Societat” amb l’objectiu de fer una anàlisi sobre aquests tres elements indissociables, especialment en un sistema públic de salut, als quals he dedicat des de diferents àmbits gairebé, com hem dit, 50 anys de la meua vida. Ho he fet, en efecte, en l’acadèmia, en l’assistència i en organismes públics i privats. He de confessar ràpidament, però, que una vegada dins, he tingut dubtes sobre si el que em proposava era factible, no solament per la seva complexitat i l’espai disponible, sinó també perquè es tracta de temes molt sensibles, sobre els quals hi ha sovint posicions difícils de conciliar. Aquesta que veuran a continuació és una visió personal.

MEDICAMENTS

Què és un medicament? La llei⁶⁹ que regula a Espanya els medicaments estableix que un medicament d'ús humà és “qualsevol substància o grup de substàncies que es presenti com a posseïdora de propietats per al tractament o prevenció de malalties o que es pot utilitzar o administrar amb la finalitat de restaurar, corregir o modificar les funcions fisiològiques exercint una acció farmacològica, immunològica o metabòlica, o d'establir un diagnòstic mèdic”. Ha de ser una “substància elaborada industrialment o que en la seva fabricació intervingui un procés industrial”. Això el distingeix de les fórmules magistrals i els preparats oficials, o d'altres medicaments previstos en la mateixa llei, dels quals no tractarem aquí.

D'altra banda, defineix principi actiu com “tota matèria, qualsevol que sigui el seu origen –humà, animal, vegetal, químic o d'altre tipus- a la qual s'atribueix una activitat apropiada per a constituir un medicament”. Al principi actiu el coneixem també com fàrmac, i és el terme que utilitzarem generalment en aquesta presentació.

Durant molts anys, els fàrmacs s'han obtingut mitjançant la síntesi química orgànica, per llur extracció a partir d'animals o plantes, o per la fermentació de microorganismes. La síntesi química orgànica es va introduir a finals del segle XIX, i en la primera meitat del segle XX es van desenvolupar les altres formes d'obtenció. A mitjan anys 70 del segle passat la utilització de les tecnologies de l'ADN recombinant i dels anticossos monoclonals va permetre disposar d'un nou tipus de fàrmacs denominats genèricament “biotecnològics”, que han constituït un veritable esdeveniment tant terapèutic com de recerca i industrial^{20,44,80}. Inclouen hormones, citocines, factors de la coagulació, anticossos monoclonals, vacunes, enzims, altres proteïnes sintètiques i nous conjugats²⁷. Hem de dir, però, que malgrat que han suposat la introducció d'alguns importants agents terapèutics, de moment les expectatives han estat potser superiors a la realitat. Els fàrmacs biotecnològics són generalment molècules grans i complexes de naturalesa proteica que contenen nombrosos plecs estructurals. Poden estar compostos per dues o més proteïnes individuals o subunitats connectades per cadenes disulfur i contenir altres molècules com cadenes de sacàrids unides a l'esquelet d'aminoà-

cids. Cadascun d'aquests factors, que poden influir en la seva seguretat, disponibilitat, activitat i cost, depèn del mètode d'obtenció, en particular de l'organisme viu, per produir una mateixa proteïna. En els últims anys s'han realitzat grans esforços adreçats a optimitzar l'estructura proteica. Recentment, aquests esforços han anat dirigits no solament a millorar l'esquelet d'aminoàcids sinó també l'estructura de sacàrids o glicans, que es coneix com "glicoenginyeria". Avui sabem que aquestes manipulacions milloren varies característiques de les glicoproteïnes terapèutiques, especialment dues de les més importants, la farmacocinètica i la immunogenicitat⁹⁰.

Les definicions tan genèriques que dona la llei de medicament i de principi actiu inclouen, sempre que el procés d'obtenció sigui industrial, el que s'anomenen "productes medicinals de teràpia avançada", com ara la teràpia gènica, la teràpia cel·lular o l'enginyeria de teixits i, en un altre extrem, els gasos medicinals com l'oxigen i l'òxid nítric. Les teràpies avançades són encara, des del punt de vista industrial, altament experimentals i, si bé cal distingir-les d'altres procediments no industrials d'utilització terapèutica com cèl·lules, teixits i òrgans, la separació és difusa i la mateixa llei estableix que en cas de dubte serà la pròpia administració sanitària la que estableixi si es tracta d'un medicament o no. El seu desenvolupament necessita una regulació específica⁹².

La innovació i els seus problemes

No hi ha dubte de la necessitat de disposar de nous medicaments pel tractament de malalties que encara no en tenen o per les quals el tractament no és prou satisfactori en termes d'eficàcia i/o seguretat i/o cost. La llista que podríem posar seria interminable. Tractaments eficaços en el seu moment ho han deixat de ser com ara en el cas d'infeccions per paràsits, bacteris i virus, i apareixen noves entitats patològiques originades per nous elements com la dieta, l'envelliment de la població, l'estil de vida, els factors ambientals o nous agents infecciosos⁶².

Però és una constatació que malgrat els impressionants avenços en les ciències mèdiques i àrees afins, el flux de nous medicaments que suposin una veritable innovació s'ha alentit per convertir-se en un degoteig¹⁹. És un procés difícil en termes de temps, diners i, fins i tot en

ocasions, d'una certa sort; el que en anglès se'n diu "*serendipity*" (serendipitat). L'ideal seria que es poguessin obtenir medicaments molt innovadors i, si fos possible, a un cost baix. Però en la nostra opinió i en la d'altres²² potser caldrà fer-se a la idea que les millores en la terapèutica medicamentosa sovint hauran de ser acumulatives i marginals. Naturalment, que el progrés es faci a petits passos no vol dir que el seu efecte acumulatiu no pugui ser en alguns casos significatiu o molt significatiu, com així ha estat, per exemple, en certs tipus de neoplàsies i en el tractament de la sida. El problema que planteja aquesta forma de progrés rau en poder avaluar adequadament quina millora real presenta cada petit pas per si mateix, un problema que preocupa les autoritats reguladores, els proveïdors dels serveis de salut, els comitès hospitalaris de farmàcia i terapèutica i els comitès d'ètica d'investigació clínica. En tot cas, és probable que sigui difícil que es tornin a obtenir, almenys amb una certa freqüència, el que els anglosaxons en diuen "*blockbusters*", és a dir, medicaments que generin guanys de més de 1.000 milions de dòlars per any pel seus propietaris.

Quines poden ser les raons per aquest alentiment en la innovació de medicaments? La recerca farmacològica es duu a terme en diferents àmbits: els centres sanitaris, les universitats, els centres públics de recerca i la indústria farmacèutica. En general, però, de totes aquestes entitats només aquesta última tradueix la seva activitat en productes. Naturalment, aquesta indústria aprofita els coneixements generats en altres àmbits, dels quals sovint és una font important de finançament pels seus projectes, i en la recerca clínica necessita imprescindiblement la col·laboració del sector sanitari⁶². La interacció apropiada entre els diferents àmbits hauria de ser un objectiu desitjable per a la innovació. És el que coneixem com "investigació translacional", que si bé està molt ben formulada⁷⁴, la seva traducció a la pràctica és encara, com veurem, molt millorable. La iniciativa, però, pel que fa a la introducció de nous medicaments en terapèutica la té encara la indústria farmacèutica i no creiem que en un futur previsible deixi d'ésser així.

En opinió d'alguns experts¹⁹, l'alentiment de la innovació podria ser atribuïda a una pèrdua de la productivitat de la pròpia indústria per les polítiques corporatives que desanimen la innovació com les megafusions, l'obsessió pels medicaments espectaculars ("*blockbusters*"), el desplaçament del control de la recerca dels científics als comercials

(màrqueting), la necessitat de l'augment ràpid de les vendes i la discontinuació del desenvolupament de fàrmacs per raons no tècniques.

Hi ha, però, altres raons importats, que poden explicar les dificultats de la innovació, entre elles la pròpia complexitat fisiopatològica de moltes malalties, les extraordinàries dificultats logístiques, burocràtiques i administratives que comporta actualment la investigació clínica -que en pocs anys ha passat a constituir pràcticament el 50% del cost de desenvolupament d'un nou medicament- i, naturalment, les enormes inversions derivades d'aquest procés.

La investigació clínica en l'ésser humà ha d'estar subjecta als estàndards més exigents tant ètics com metodològics. En el cas del desenvolupament de nous medicaments, i atès que estem en un món, com es diu ara, globalitzat, han d'ésser acceptats de manera general. Això és el que pretén la Conferència Internacional d'Harmonització dels Requeriments Tècnics per al Registre de Medicaments d'Ús Humà, coneguda generalment com ICH⁵², que reuneix les autoritats reguladores de les principals àrees mundials productores de medicaments -Europa, Japó i Estats Units- i experts de la indústria farmacèutica, per discutir els aspectes científics i tècnics del registre de medicaments. L'objectiu és fer recomanacions sobre les formes d'aconseguir una major harmonització en la interpretació i aplicació de les guies i requeriments tècnics pel registre de productes amb la finalitat d'evitar duplicar les proves que es realitzen durant la investigació i el desenvolupament de nous medicaments. En el cas de la investigació clínica, aquests principis estan recollits en el que se'n diuen normes de bona pràctica clínica (BPC), que proporcionen instruccions extremadament detallades sobre el maneig i informació dels assaigs clínics per protegir els pacients d'una recerca no ètica, per assegurar que els pacients donen el seu consentiment informat i per dur a terme tots els assaigs amb els estàndards més alts possibles. La Unió Europea, atès que, com veurem més endavant, molts assaigs clínics són multicèntrics, i sovint multinacionals, ha traspassat els criteris de les BPC a una directiva²⁵, que ha estat incorporada a la legislació dels estats membres, entre ells Espanya⁸⁷, en la qual s'estableix que per a l'aprovació de la realització d'un assaig clínic per part dels comitès d'ètica d'investigació clínica hi haurà un dictamen únic per cada país. A Espanya, per bé que hi ha un comitè (el "comitè de referència") que en el cas d'assaigs multicèntrics fa el dictamen final, els assaigs són ava-

luats pels comitès de tots els centres participants, que per un sistema de connexió electrònica comuniquen els seus propis dictàmens al comitè de referència. La quantitat de documentació requerida per aquest sistema és extraordinària. Així, es poden necessitar fins a 58 documents diferents per l'aprovació d'un determinat assaig clínic, 17 dels quals serien comuns per tots els comitès, però 41 més poden ser sol·licitats per uns comitès però no per altres⁴². No hi ha dubte que aquesta enorme burocràcia pot contribuir no solament a l'alentiment de la innovació de medicaments, sinó també a fer els costos dels productes finals més onerosos. I si això és un problema en el cas que el promotor de la investigació sigui la indústria farmacèutica, que sol disposar de molts mitjans, encara ho és més en el cas de la investigació independent de medicaments, tan necessària i per la qual la legislació actual s'ha convertit en un obstacle molt difícil de vèncer^{73,100}. Per exemple, la xarxa independent més gran d'investigació del càncer a Europa, l'EORTC, ha informat que el nombre de nous assaigs que ha promogut ha caigut de 38 l'any 2002, a 19 el 2004 i a 7 el 2005; el cost per assaig ha augmentat el 85% i el seu inici ha estat 5 mesos més lent^{48,88}.

L'aprovació i la comercialització de nous medicaments

La regulació moderna per l'accés públic als nous medicaments es va iniciar a començaments dels anys 60 del segle passat i ve ésser conseqüència del que es va conèixer com "desastre de la talidomida"¹⁰. Es basa en la demostració, davant l'autoritat reguladora, de la qualitat (farmacèutica), l'eficàcia i la seguretat. El desenvolupament d'un medicament segueix una seqüència clàssica en dues etapes. En una primera etapa preclínica els fàrmacs candidats són estudiats en models animals o d'altres per establir les seves propietats farmacològiques i, especialment, la seva toxicitat. D'aquests fàrmacs, un o dos, generalment no més, d'un gran nombre de molècules estudiades, passen a l'etapa clínica, els assaigs en l'ésser humà. Els primers estudis, dits de fase I⁴⁹, es realitzen generalment en voluntaris sans per tal de fixar el marge de tolerància en la dosificació del fàrmac. En la fase següent (fase II) es determina la dosi apropiada en malalts amb la malaltia objecte d'estudi. Aquest apartat és d'una especial importància: les dosis són fonamentals en farmacologia i en terapèutica i, en el cas dels assaigs clínics, el que més sovint es fa malament és l'establiment de les dosis apropiades²⁶. Finalment, es duen a

terme els assaigs clínics per establir el valor terapèutic, és a dir, l'eficàcia i la seguretat del nou medicament candidat (fase III). Es tracta d'assaigs clínics a gran escala, generalment comparatius, amb assignació aleatòria dels participants als grups de tractament, i amb tècniques d'emascarament com el cegament doble. Si els resultats són positius, el medicament es presenta a l'autoritat reguladora per la seva aprovació i eventual comercialització. Alguns experts suggereixen que s'han d'introduir canvis importants en l'avaluació dels nous medicaments³⁸.

Efectivament, cal destacar entre d'altres, dos aspectes crucials en aquesta etapa del desenvolupament, crítiques per a la innovació:

a) Quines són les probabilitats que un potencial medicament que entra en l'etapa d'estudis clínics tingui èxit i sigui finalment aprovat? En un estudi²³ realitzat recentment als Estats Units (i que probablement sigui extensible arreu) s'han examinat les històries del desenvolupament dels productes que havien entrat en l'etapa d'investigació clínica i dels quals els promotors eren les 50 companyies farmacèutiques més grans (per la xifra de vendes) d'aquells país. En el període comprès entre 1993 i 2004, la proporció d'èxit d'aprovació va ésser del 16% dels medicaments originats per les pròpies companyies farmacèutiques. És a dir, de cada 6 medicaments que entren en l'etapa d'investigació clínica només un podrà obtenir eventualment l'aprovació. L'èxit és variable entre les distintes classes terapèutiques. Així, per exemple, és del 24% per als anti-infecciosos generals i només del 8% per als medicaments actius sobre el sistema nerviós central. Això es pot explicar per la pròpia naturalesa dels "endpoints" (criteris de valoració) que es busquen, sovint clarament definits i que poden ser avaluats d'una manera relativament simple, en contrast amb la dificultat més gran de demostrar l'eficàcia dels agents psicotròpics o d'establir relacions causals entre aquets medicaments i les reaccions adverses. Curiosament, el grau d'èxit de les molècules grans (biotecnològiques) va ser del 32%, molt superior a les molècules petites (de síntesi química).

b) Que és el que realment sabem d'un nou medicament després de ser aprovat i comercialitzat? És la mostra de malalts en els quals s'ha estudiat representativa de la població en la qual posteriorment s'utilitzarà? Quan un nou medicament s'aprova ho és per regla general basant-se en assaigs clínics comparatius realitzats en un nombre limitat de

malalts (alguns milers en el millor dels casos), el problema estudiat ha estat ben definit, la durada del tractament és limitada (dies, mesos), s'exclou la població de risc, els altres tractaments eventuais solen ser limitats i controlats, les dosis són fixes i controlades, la utilització és contínua, i es duen a terme en uns malalts que són seguits rigorosament i estan més informats. En la pràctica clínica habitual, en canvi, el nombre de malalts tractats amb aquest medicament pot ser de molts milers o de milions, el problema pot no estar tan ben definit i pot haver-hi malalties associades, la durada del tractament pot ser molt superior (anys, tota la vida), potencialment pot ser tractada tota la població, els tractaments concomitants poden ser molt variables, les dosis són variables i la utilització a vegades intermitent, el seguiment pot ser menys rigorós i el malalt pot estar menys informat. Aquestes diferències poden ser particularment rellevants pel que fa a la seguretat dels nous medicaments: en efecte, és possible que les reaccions adverses menys freqüents, que sovint són les més greus, no s'hagin detectat en els assaigs clínics realitzats abans del registre.

En els darrers 20 anys s'han produït modificacions significatives en alguns d'aquests processos¹¹. A conseqüència d'alguns greus problemes sobre la seguretat dels medicaments, la regulació s'ha centrat cada vegada més en la seguretat no solament per a l'aprovació, sinó també després de la comercialització. El mateix procés de desenvolupament ha anat canviant ja que s'ha considerat insostenible financerament a conseqüència de l'elevat cost dels assaigs clínics, amb una proporció d'èxit final relativament baixa, com hem vist abans. L'objectiu dels productors moderns ha de ser el d'aconseguir una comprensió ràpida i clara de la fisiopatologia molecular de la malaltia, per posicionar d'una forma més precisa un nou medicament. I, finalment, ha entrat en escena la preocupació dels proveïdors de recursos sanitaris per controlar l'augment del cost de la despesa farmacèutica.

Els estudis postcomercialització (fase IV)

Com a conseqüència del que hem descrit, és molt important conèixer millor quin és el perfil real d'un nou medicament una vegada aquest està disponible de forma general. Això és el que pretenen els que es co-

neixen com estudis postcomercialització o de fase IV. Els seus objectius són els següents:

1) Avaluar l'eficàcia del medicament en grans grups de població després de la seva utilització prolongada. Aquesta és la finalitat dels assaigs clínics coneguts com pragmàtics¹⁰³, per distingir-los dels explicatius o de preregistre. Aquests assaigs es caracteritzen perquè pretenen veure els beneficis del medicament en la pràctica clínica, es realitzen en molts milers de malalts, tenen uns criteris d'inclusió i exclusió més laxos, accepten pautes de tractament més flexibles i individualitzades i avaluen qualsevol factor associat al tractament. Tenen en general en comú, amb els assaigs explicatius, que són comparatius i que l'assignació dels pacients a cada grup de tractament es fa de forma aleatòria. Els assaigs pragmàtics se solen conèixer amb un acrònim i molts d'ells han estat pedres angulars en el coneixement del valor dels medicaments en les condicions d'utilització habitual.

2) Identificar i avaluar quantitativament la seguretat del medicament després de la utilització aguda o crònica en grans grups o en grups específics de població i, en particular, els efectes indesitjables no descrits greus i de baixa o molt baixa freqüència. És el que coneixem amb el nom de "farmacovigilància". Els mètodes que utilitza la farmacovigilància són, entre altres: a) els estudis postcomercialització; b) la comunicació voluntària de reaccions no sistemàtica ("*case reports*"), o sistemàtica, com l'anomenada "targeta groga", un element bàsic del *Sistema Español de Farmacovigilancia* que, juntament amb altres països forma part del Sistema de Farmacovigilància de l'Organització Mundial de la Salut (OMS); c) la vigilància intensiva dels malalts hospitalitzats; d) els estudis epidemiològics de cohorts i de casos i de controls per quantificar els riscos de determinats medicaments; e) els registres de morbiditat i mortalitat; i f) la connexió de registres mèdics ("*record linkage*"). No entrarem aquí a discutir els avantatges i desavantatges relatius de cadascun d'ells; en tot cas són elements molt valuosos per informar les autoritats i professionals sanitaris, i els propis productors, de la seguretat dels medicaments. Diguem, però, que en el futur la connexió electrònica de registres mèdics pot ser particularment útil. Per exemple, a instàncies del Congrés dels Estats Units, la *Food and Drugs Administration* (FDA) posarà en marxa un nou sistema de farmacovigilància postcomercialització que l'any 2012 disposarà de les dades de salut electròniques de 100 mili-

ons de persones per monitorar de manera prospectiva la seguretat dels productes mèdics⁸⁴. S'intenta que aquest nou sistema, que s'anomena *Sentinel* (sentinella), complementi els sistemes existents de comunicació espontània de reaccions adverses i, per a alguns⁵, tindrà el potencial d'identificar i quantificar els senyals de reaccions adverses amb un poder i una especificitat sense precedents.

3) Definir les potencials interaccions amb altres medicaments, les noves formes farmacèutiques i, eventualment, noves indicacions no previstes, i

4) Fer-ne una avaluació econòmica per l'interès general. Tornarem sobre aquest tema quan parlem de *Societat*.

Com es podria millorar i fer més eficient i equitativa la innovació de medicaments?

L'obtenció de nous medicaments amb un valor terapèutic significatiu és, com hem vist, un procés llarg, oneros i amb unes possibilitats d'èxit molt reduïdes. Molts ens preguntem si el model actual pot continuar essent viable o si serà insostenible en el futur. En tot cas, és possible millorar-lo? I si és així, en quins aspectes? Algunes propostes poden ser:

a) La cooperació entre el metge i la indústria farmacèutica és important i necessària en totes les etapes del desenvolupament clínic d'un nou medicament¹⁰⁵ i, com veurem després, en la seva utilització en clínica, per garantir-ne la seguretat dels pacients, l'eficàcia del tractament i el sosteniment del sistema. De fet, el sistema nacional de salut, la medicina acadèmica i la indústria farmacèutica tenen, en aquest sentit, una relació que podríem qualificar de simbiòtica i crucial^{74,91}, i que no sembla tenir alternatives. Aquesta relació, no obstant això, no està exempta de problemes, a vegades greus, atesos els interessos en joc. El més important és la transparència d'aquestes relacions i la regulació pública dels conflictes d'interessos, dels quals hem tractat abastament en un altre lloc⁶² i que continua essent objecte d'un gran debat, en particular en alguns països com els Estats Units⁵⁶.

b) Un dels objectius d'aquesta relació hauria d'ésser el d'estimular la "investigació translacional", entesa com aquella que té per objectiu traslladar els descobriments de les ciències bàsiques a la clínica^{2,71,113}. És particularment aplicable en el cas dels medicaments⁶², però també en el d'altres intervencions mèdiques i ha de constituir un objectiu no solament de la medicina acadèmica, de la recerca bàsica no industrial i de la indústria farmacèutica, sinó també dels organismes públics que financen la recerca i, per tant, de la societat. La literatura actual sobre la investigació translacional és extraordinària i hi ha fins i tot varies revistes amb aquest títol. Hem de constatar, però, que per ara els èxits de la translació (és a dir, que un descobriment bàsic arribi a la clínica en forma d'estudis en l'home o, millor encara, en la seva utilització en la pràctica clínica) són proporcionalment escassos i, si arriben, el temps transcorregut sol ser molt llarg. Per exemple, de 101 reivindicacions molt prometedores de nous descobriments amb potencial clínic realitzades en les revistes de ciències bàsiques entre 1979 i 1983, només cinc van conduir a la seva utilització clínica, i d'elles, només una va donar lloc a una àmplia utilització clínica¹⁷. D'altra banda, el temps transcorregut entre el descobriment bàsic (en forma de patents o publicacions) i la seva translació clínica (en forma d'assaig clínic aleatoritzat i altament referenciat, és a dir, que ha suscitat interès i que no ha estat refutat), pot ser d'una mitjana de 16,5 anys (rang entre 4 i 50 anys)¹⁶. En aquest sentit, constitueixen un exemple d'investigació translacional amb èxit l'inhibidor de les proteases indinavir i l'anticòs monoclonal abciximab, ja que 4 anys després de la patent ja es disposava d'un assaig clínic aleatoritzat molt referenciat, gràcies al treball multidisciplinari per coordinar la recerca molecular amb la investigació clínica. La investigació translacional és exigent i requereix molts esforços i temps, fins i tot en les millors circumstàncies, però, en la nostra opinió, és un objectiu imprescindible. No obstant això, fer afirmacions no realistes, com veiem tant sovint en els mitjans de comunicació, sobre nous descobriments bàsics que, es diu, ben aviat tindran la seva traducció clínica, pot lesionar la seva credibilitat als ulls de la societat. Cal, d'altra banda, tenir en compte que la noció que els acadèmics estan involucrats en la recerca bàsica mentre que la indústria se centra en la "recerca aplicada" és un mite basat en la interpretació equivocada de la naturalesa de la recerca clínica¹⁹. Cal, al contrari, potenciar els equips multidisciplinaris, seleccionar bé els problemes -siguin nous medicaments o tecnologies molt innovadores- i conscienciar els promotors de la recerca i la societat de les immenses dificultats del procés del descobriment científic. Dissor-

tadament, la Directiva europea 2001/20/EC, que abans hem esmentat, ha tingut un efecte negatiu sobre la investigació translacional³⁵. La creació d'empreses conjuntes entre universitats i altres centres de recerca amb la indústria farmacèutica (empreses derivades [*spin-offs*] i altres modalitats) pot ser un altre element molt positiu en aquest sentit.

c) El fracàs de molts medicaments quan arriben a l'etapa d'investigació clínica obliga que la investigació preclínica sigui, a diferència del cribratge (*screening*) massiu de noves entitats químiques de fa uns anys, molt més selectiva, en el sentit de conèixer tan bé com es pugui la fisiopatologia de les malalties a les quals podrien anar dirigits per utilitzar els models experimentals apropiats fent ús de l'extraordinària tecnologia disponible (nanotecnologia, farmacogenòmica, proteòmica, transcriptòmica, etc.). Tant en la investigació preclínica com, especialment, en la clínica, poden ser de gran utilitat els marcadors biològics (*biomarkers*)¹⁰². Un marcador biològic és una característica que pot ser mesurada i avaluada objectivament com un indicador de processos biològics normals, de processos patològics o de resposta farmacològica a la intervenció terapèutica³. Algunes neoplàsies són un exemple important de les possibilitats que ofereixen els marcadors biològics per alguns medicaments importants, com ha succeït, per posar només un exemple, amb l'imatinib⁹⁸, i constitueixen una eina bàsica en la recerca d'antineoplàstics, fins i tot en fases avançades⁹⁶. Hi ha, en aquest sentit, diferents institucions i companyies, com el *Biomarkers Consortium*³, que desenvolupen específicament aquests tipus de marcadors. Cal afegir, però, que es tracta de variables subrogades per identificar pacients que tenen més possibilitats de beneficiar-se o de presentar una reacció adversa com a resposta a un tractament determinat. Aquest és un aspecte de la medicina personalitzada del qual tractarem més endavant.

d) Tot i salvaguardant les exigències ètiques i legals imprescindibles, creiem que seria desitjable escurçar en la mesura del possible l'interval entre la investigació preclínica i la clínica i, una vegada en aquesta, accelerar l'anomenat “desenvolupament exploratori”; és a dir, la primera part del desenvolupament clínic d'un nou medicament en el que es defineix la tolerabilitat, la farmacocinètica i la farmacodinàmica i en el que s'obté una prova inicial de la seva eficàcia terapèutica que, si són favorables, acaba amb el que es coneix com “prova de concepte”. Un assaig clínic de “prova de concepte” és la demostració que s'han com-

plert els requeriments predefinitos per tal que el medicament pugui ser considerat candidat a un desenvolupament complet.

c) Ahora, cal implementar sistemes ràpids prospectius i fiables de farmacovigilància per garantir la seguretat dels medicaments. Un nombre significatiu de medicaments és retirat del mercat una vegada comercialitzat. En alguns casos, els criteris per definir la causalitat de les reaccions adverses greus poden ser discutibles⁴⁰. Dos dels més freqüents són les “*torsades de pointes*” i les lesions hepàtiques. Les primeres poden ser degudes no solament a medicaments sinó a altres trastorns cardíacs i el diagnòstic diferencial pot ser difícil fins i tot pels cardiòlegs experimentats. El mateix succeeix amb les lesions hepàtiques induïdes per medicaments. Si es considera que una elevació dels enzims hepàtics és una reacció adversa, aquesta pot ser reversible, fins i tot amb l'administració continuada. Els factors de confusió són molt nombrosos (anomalies biliars, hepatitis, consum d'alcohol, malalties autoimmunes, alteracions metabòliques i genètiques i trastorns hemodinàmics)⁷⁹.

f) És absolutament indispensable, en la nostra opinió, simplificar i agilitar tota la càrrega administrativa i burocràtica que comporta actualment la investigació clínica. Aquest és un problema creixent que pot estrangular no solament la investigació clínica no industrial, sinó també, de forma significativa, la promoguda per la indústria farmacèutica.

g) No cal dir, finalment, que per tal que la innovació de medicaments sigui equitativa no es pot oblidar que potser hi ha un biaix en favor de la investigació de medicaments per les malalties més cròniques i debilitants davant les més agudes i letals¹¹³, i que s'han de tenir en compte els medicaments orfes i les malalties rares i aquelles, tan extenses, que afecten primordialment els països no desenvolupats.

MEDICINA

Els medicaments i la medicina (i per tant els metges) estan connectats de manera inextricable. Els medicaments són uns instruments indispensables per al diagnòstic, la prevenció, l'alleujament i la cura de moltes malalties. Però, quin ús fa la medicina (i els metges) dels medicaments? Se'n fa sempre un ús racional, entenent com a tal el que defineix l'OMS¹⁵ com “aquella situació en la qual el malalt rep el medicament apropiat a les seves necessitats clíniques, a les dosis adequades als seus requeriments individuals durant un període de temps adequat i al menor cost tant per al malalt com per a la comunitat”?

Originàriament, el terme φάρμακον, del qual deriva el nom de fàrmac o principi actiu, tenia, entre altres, les següents accepcions: a) substància curativa, b) substància tòxica o verinosa i c) substància capaç de produir un sortilegi, un encís o un encantament. Aquestes accepcions li són encara aplicables en l'actualitat. Efectivament, a més de guarir, els medicaments són per definició substàncies que poden produir efectes indesitjables, sovint lleus, però a vegades greus, i fins i tot mortals. També són substàncies que tenen la propietat de provocar una suggestió sobre la persona que les rep; és el que coneixem com efecte placebo, un efecte que en ocasions és molt poderós, no solament en la terapèutica amb medicaments, sinó en medicina en general^{8,94}. Per tant, el metge ha de conèixer aquestes tres característiques inherents als medicaments quan els prescriu.

Benefici vs. risc

La prescripció d'un medicament per part del metge suposa necessàriament una anàlisi prèvia dels beneficis esperats i dels riscos que pot comportar la seva administració. El quocient entre els beneficis esperats i els riscos previsibles és el que se'n diu “índex terapèutic”, una característica del medicament per a cada malalt individual. Naturalment, l'objectiu del tractament sempre ha d'ésser maximitzar els beneficis i minimitzar els riscos, és a dir, aconseguir un índex terapèutic alt. Però, en funció de la patologia o del malalt, un medicament pot tenir un elevat valor terapèutic malgrat un índex terapèutic baix i, al contrari, un índex

terapèutic alt pot ser inacceptable si els riscos són mínims, però els beneficis són discutibles o inexistents⁴⁰.

Per tant, per fer una prescripció racional de medicaments^{7,14} cal conèixer prèviament les característiques del malalt, de la seva malaltia i del medicament que es vol administrar. L'algoritme de prescripció seria: a) diagnòstic de certesa o, si més no, probable, fisiopatologia i història natural de la malaltia i si cal tractament o no; b) si no cal un tractament és d'una gran importància donar una explicació al malalt sobre la seva malaltia i els seus símptomes, i sobre la no necessitat de tractament; c) si el tractament apropiat és el farmacològic, s'ha de conèixer el medicament: dosi, via d'administració, pauta, cost i, en particular, quins beneficis se'n pot aconseguir a curt i a llarg termini i quins perjudicis es poden produir, comparant-ho amb els que es podrien presentar si no es pren el medicament; d) s'ha de tenir en compte la compatibilitat entre medicament i pacient pel que fa als eventuais efectes indesitjables i quina compatibilitat hi ha entre els diferents fàrmacs que pren el pacient (interaccions); e) s'ha de fer un seguiment apropiat de l'efecte del medicament i, especialment, informar el pacient dels objectius a curt i a llarg termini, i dels beneficis i riscos que comporta; f) com ha de prendre la medicació prescrita i g) què cal fer en el cas que es produeixin alguns efectes indesitjables freqüents. Aquest algoritme, dissortadament, a vegades no s'acompleix.

El tractament medicamentós personalitzat i la farmacogenòmica

Tot i acomplint aquest algoritme, els medicaments són prescrits en moltes ocasions de forma empírica¹⁰². En alguns casos, una gran majoria dels malalts en els quals estan indicats responen a la medicació, com és el cas, per exemple, dels inhibidors de la bomba de protons (omeprazol i afins) en la malaltia per reflux gastroesofàgic. Però, en molts altres, tenen efectes variables, per a una mateixa indicació, en diferents malalts, com passa, per exemple, amb els medicaments antidepressius. Aquesta mateixa variabilitat també s'observa pel que fa als efectes indesitjables.

Quins són els factors que determinen les variacions interindividuais en la resposta als medicaments? Es podrien dividir en: a) relacionats amb el propi medicament: característiques fisicoquímiques, farmacoci-

nètiques, tipus de formulació (excipients), dosis i vies d'administració; b) relacionats amb el malalt: factors fisiològics (edat, sexe, raça, embaràs-lactància, herència genètica), factors patològics (insuficiència renal, insuficiència hepàtica, predisposició al·lèrgica subjacent) i factors psicològics (l'efecte placebo); i c) altres factors com l'administració simultània de dos fàrmacs (interaccions farmacològiques), la dieta (consum de cafeïna, suc de pomelo), l'alcohol, el tabac i l'eventual exposició a agents contaminants com ara els pesticides.

Tots aquests factors poden ser determinants per a cada cas particular. En aquests últims anys, però, hi ha hagut un extraordinari interès en estudiar la influència que poden tenir les variacions en els factors genètics en les diferències interindividuals en la resposta als fàrmacs, és el que durant alguns anys es va conèixer com “farmacogenètica” i que ara s'anomena, de forma més àmplia, “farmacogenòmica”. Aquesta última es basa en el supòsit que es pot predir la resposta de diferents individus als medicaments si es coneix la seva configuració genètica. Amb la seqüenciació del genoma humà l'any 2001, i amb les tècniques disponibles per a la seva anàlisi, les possibilitats que s'han obert en aquest camp són enormes³³ i el nombre de fàrmacs als quals es pot aplicar una correlació entre una característica genotípica i la seva expressió fenotípica, pel que fa als seus efectes, ha crescut amb gran rapidesa^{31,112}. Això ha contribuït a la proposta d'una “medicina personalitzada”⁹³ i, per tant, a una terapèutica personalitzada. Insistim, però, en el fet que el tractament d'un malalt ha de ser sempre personalitzat i ho pot ser en gran part amb els mitjans actualment disponibles.

D'altra banda, l'aplicació de la farmacogenòmica a la clínica és encara limitada i no es pot considerar una pràctica clínica corrent⁶⁶. En aquest sentit s'han de tenir en compte els principis bàsics de la farmacogenòmica:

a) La resposta als medicaments és generalment el resultat d'una combinació de la influència de gens primaris, gens secundaris i factors ambientals.

b) Les variacions de les respostes als fàrmacs d'origen genètic més ben conegudes són les de caràcter monogènic, que divideix la població en 2 (o 3) grups en funció de la presència o absència (activitat o inactivi-

tat) d'aquest caràcter. El principal marcador genètic és el polimorfisme d'un sol nucleòtid (SNP en les seves sigles en anglès).

Antecedents

Malgrat que el seu estudi massiu sigui relativament recent, la investigació del que ara coneixem com “polimorfismes genètics” en la resposta als fàrmacs es va iniciar a principis dels anys 60 del segle passat, quan es va encunyar el terme “farmacogenètica”⁶⁴. Es va observar, en efecte, que alguns fàrmacs produïen algunes reaccions adverses en un subgrup ben delimitat de la població però no en altres; és a dir, la població quedava dividida en una representació gràfica de freqüències no en una corba contínua, sinó en una distribució bimodal, i es va relacionar amb les variacions en l'activitat d'alguns enzims. Exemples notables van ésser l'augment de la durada de la relaxació muscular esquelètica induïda pel curaritzant sintètic succinilcolina (suxametoni) per la presència d'una pseudocolinesterasa atípica, la polineuritis per l'antituberculós isoniazida per la baixa activitat de l'enzim N-acetilasa (observable en altres fàrmacs com la hidralazina o la procainamida), i l'hemòlisi i l'hemoglobinúria produïdes per antipalúdics i altres fàrmacs com a conseqüència d'un dèficit de l'enzim glucosa-6-fosfat deshidrogenasa dels hematies. En els dos primers casos, el polimorfisme era degut a la presència d'una herència autosòmica recessiva, mentre que l'últim es devia a un caràcter hereditari lligat al sexe.

Situació actual

Es considera que hi ha un polimorfisme genètic quan el fenotip més rar (menys freqüent) s'observa en menys de l'1% de la població o, millor encara, en el 10%. Avui sabem que hi ha múltiples possibilitats de polimorfismes genètics en la resposta als fàrmacs, que poden dividir-se en quatre grans apartats³¹:

- a) En el metabolisme dels fàrmacs. És el grup que en tenim més informació⁸¹; ens hi referirem especialment a continuació.
- b) En les dianes farmacològiques (receptors).
- c) En el transport a través de membranes.
- d) En efectes indirectes sobre la resposta farmacològica.

a) *En el metabolisme dels fàrmacs.* Els fàrmacs són metabolitzats per diferents mecanismes enzimàtics que clàssicament s'han dividit en dos grans grups: 1) els de fase I o no sintètics, que inclouen oxidacions, reduccions i hidròlisis i 2) els de fase II o sintètics, en els quals el fàrmac s'uneix a un compost endogen; és el que coneixem com conjugacions (amb àcid glucurònic, amb àcid acètic, amb grups metil o amb aminoàcids). Aquesta separació en dues fases és purament històrica, ja que si bé en molts casos les reaccions de fase II van precedides de les de fase I -sense les quals no tindrien lloc-, no sempre és així i els fàrmacs poden ser metabolitzats directament per conjugacions. En ambdós casos, les reaccions tenen la finalitat de convertir els fàrmacs en compostos més solubles, més polars i, per tant, més fàcilment eliminables i inactius, per bé que hi hagi excepcions (metabòlits actius). Pel que fa al metabolisme, només els bessons univitel·lins es comporten de forma idèntica, no així els bivitel·lins.

En totes les reaccions enzimàtiques s'han observat polimorfismes genètics que han permès classificar la població per a cada fàrmac susceptible en particular en: 1) Normal (*extensive*): comprèn el 75% - 85% de la població; són homozigots o heterozigots pels enzims de tipus silvestre (*wild*) o normals. 2) Intermèdia (10% - 15% de la població). 3) Lenta (*poor*) (5% - 10% de la població); són portadors d'al·lels amb activitat disminuïda o amb pèrdua de la funció. 4) Ultraràpids (1% - 10% de la població), que són portadors de gens actius duplicats o multiplicats.

De les diferents reaccions metabòliques n'hi ha una que té una importància decisiva per la seva amplitud (nombre de fàrmacs que hi són sotmesos) i versatilitat (capacitat d'adaptació): l'oxidació. Les reaccions d'oxidació es duen a terme bàsicament (però no únicament) en el reticle endoplàsmatic llis de l'hepatòcit, que quan s'hidrolitza i centrifuga dona lloc a una fracció que s'anomena "fracció microsomal"; el sistema oxidatiu és, per tant, el "sistema oxidatiu microsomal hepàtic". Els enzims que constitueixen aquest sistema són unes hemoproteïnes que es coneixen com oxidases de funció mixta o monooxigenases o com enzims del citocrom P 450. Es tracta d'una família molt extensa ("superfamília") d'enzims relacionats, per bé que diferents, a cadascun dels quals es designa amb el prefix CYP (de *cytochrome* P) seguit d'una sèrie de xifres i lletres. Aquests enzims es designen per la seva seqüència d'aminoàcids, per estar regulats per productes inhibidors i inductors i per l'especificitat

de les reaccions que catalitzen¹⁸. Els distints membres de la família tenen diferents especificitats pels substrats (fàrmacs) però sovint se solapen; alguns enzims actuen sobre el mateix substrat, però a velocitats diferents. Actualment es coneixen més de 1.000 citocroms P 450, dels quals aproximadament 50 són funcionalment actius en l'espècie humana; tres famílies (CYP1, CYP2 i CYP3) i entre 8 i 10 isoformes són les que participen en el metabolisme de la majoria de fàrmacs.

S'han trobat polimorfismes genètics en els enzims oxidatius per a nombrosos i importants fàrmacs com antidepressius i antipsicòtics, anticoagulants orals, antiepilèptics, omeprazol, codeïna o fluorouracil, per citar-ne solament alguns d'ells i, també, de forma més reduïda, per les reaccions d'hidròlisi (succinilcolina), de reducció (fluorouracil) i les conjugacions (metilació: tiopurines, levodopa; acetilació: isoniazida, hidralazina, procaïnamida; i glucuronoconjugació: irinotecan).

Una característica de particular interès de les variacions metabòliques d'origen genètic són les seves diferències interètniques. Per posar només un exemple, el fenotip metabolitzador lent de l'omeprazol té una freqüència del 2,7% entre americans blancs i del 18% entre japonesos. Però també hi ha factors ètnics extrínsecs que estan associats al medi ambient i a la cultura, com la pròpia pràctica mèdica, la dieta o el consum d'alcohol, o interaccions entre aquests o altres factors que poden afectar la resposta terapèutica i els possibles efectes indesitjables. No solament han de tenir-se en compte en la pràctica mèdica, sinó també en el desenvolupament global dels medicaments i la seva avaluació per part de les agències reguladores^{40,50}.

b) *En les dianes farmacològiques (receptors)*. Coneixem actualment un gran nombre de polimorfismes genètics que afecten els receptors i altres dianes farmacològiques. Entre ells trobem: els receptors beta₂-adrenèrgics bronquials (i la resposta als broncodilatadors) i vasculars; els receptors de la dopamina i la serotonina i el transportador de la serotonina en el sistema nerviós central, els canals iònics -com el canal de potassi- (que poden afectar els fàrmacs que allarguen l'interval QT i que poden produir arítmies i “torsades de pointes”), en enzims com el convertidor de l'angiotensina i el propi receptor de l'angiotensina II en el sistema cardiovascular; i, finalment, en dianes relacionades amb l'efecte antitumoral com la metilén-tetrahidrofòlic-reductasa i el metotrexat,

el receptor del factor de cèl·lules mare (c-Kit/SCFR) i l'imatinib, l'oncoproteïna HER2/neu i el placlitaxel, la glucoproteïna erb B1 (EGFR o HER1), l'erlotinib i el cetuximab, i la tiocianasa erb B2 (HER2) i el trastuzumab. Aquesta llista no és pas exhaustiva. En el cas de les neoplàsies, la utilització de les dades genòmiques encara és objecte de debat. És clar que poden suggerir la millor dosificació dels medicaments, però és menys probable que indiquin la resposta d'una neoplàsia a un règim particular. Les dades efectives poden venir de la valoració directa de les cèl·lules tumorals ja que l'oncogènesi es produeix per canvis crítics del genoma subjacent del subjecte, per mutacions, delecions, translocacions i canvis epigenètics. L'heretabilitat genètica només és un factor²⁹.

c) *En el transport a través de membranes.* Els transportadors, entesos com mecanismes que tenen la propietat d'absorbir fàrmacs en el tub digestiu i d'eliminar-ne per l'orina i la bilis, ó que poden formar part de barreres com ara la barrera hematoencefàlica, són molt nombrosos i alguns d'ells estan sotmesos a polimorfismes genètics. Un dels més rellevants i estudiats és la glucoproteïna P (MDR1) -que regula el transport de fàrmacs tan importants com alguns antineoplàstics (antraciclina, irinotecan i placlitaxel) i intervé en els mecanismes de resistència-, els immunosupressors com la ciclosporina i el tacrolimús, i la digoxina, entre molts d'altres.

d) *En efectes indirectes sobre la resposta farmacològica.* Finalment, s'han descrit polimorfismes que influeixen indirectament en l'efecte dels fàrmacs, com el factor de necrosi tumoral alfa (TNF alfa), l'infliximab i l'etanercept; l'apolipoproteïna E (APOE) en la malaltia d'Alzheimer; els factors II i V sobre els anticonceptius orals i el risc de trombosi; i el factor IX sobre l'acenocumarol i el risc d'hemorràgies.

L'eficàcia dels medicaments: el benefici

Que els medicaments són eficaços per a la prevenció, la millora o el guariment de nombroses malalties és un fet que, com ja he dit, és obvi. Però, quins són els mitjans que s'utilitzen per comprovar l'eficàcia dels medicaments? Quin grau tenen de fiabilitat? Com cal analitzar-los?

L'assaig clínic aleatoritzat i comparatiu

El principal mètode per demostrar l'eficàcia clínica d'un medicament o de qualsevol altra intervenció terapèutica i, per tant, els seus efectes beneficiosos, és l'assaig clínic en front d'un comparador, amb assignació aleatòria dels subjectes participants i amb una tècnica d'emascarament^{58,89}. Si no hi ha cap tractament actiu, el comparador pot ser un placebo. L'objectiu d'un assaig clínic hauria d'ésser, sempre que fos possible, que el tractament experimental sigui millor que el tractament ja existent pel que fa als resultats clínics esperats (*outcomes*). Per tant, la hipòtesi de l'assaig hauria de descartar la hipòtesi nul·la estadística, i.e. els tractaments haurien de diferir de forma significativa.

En la recerca de nous medicaments, però, és freqüent que s'utilitzi la hipòtesi nul·la, que significa que el tractament experimental no ha de ser inferior a l'existent (“assaig de no inferioritat”). El registre i autorització de nous medicaments exigeix que un medicament sigui eficaç i segur, però no necessàriament millor que els ja disponibles. Per exemple, en el cas de sèries homòlogues (fàrmacs d'una mateixa família química, v gr. estatines) rarament es duen a terme assaigs clínics de superioritat entre els seus membres. La raó és obvia: en molts casos seria difícil trobar diferències i, si aquestes efectivament existissin, el nombre de subjectes que s'haurien d'incloure per fer-les paleses hauria de ser molt gran. Els assaigs de no inferioritat solen ser més curts i econòmics però, a més de no suposar cap contribució en l'avenç de la terapèutica, com seria desitjable, la seva utilització pot donar lloc a situacions absurdes⁹, a plantejar problemes estadístics de difícil solució (entre quins marges hem de considerar que un medicament no és inferior a un altre: el 5%, el 10% o potser el 20%?) i a suscitar aspectes ètics rellevants⁶².

Per demostrar eficàcia, els assaigs clínics han de tenir uns criteris principals de valoració (*primary endpoints*) ben definits i les variables avaluades han d'ésser clínicament rellevants, com ara morbiditat i mortalitat⁶⁸. Aquestes variables sempre s'han de preferir a les variables dites subrogades o criteris indirectes d'avaluació (densitometria òssia, hemoglobina glicosilada, tensió arterial, lipoproteïnes), per bé que aquestes indiquen factors de risc i poden ser útils en l'estudi dels mecanismes d'acció, en les fases inicials del desenvolupament de nous medicaments i sempre que, des d'un punt de vista epidemiològic, tinguin una relació

clara amb les variables clíniques. Els límits entre salut i malaltia poden ser difusos quan s'utilitzen els valors d'aquestes variables. Petites variacions d'aquestes xifres com a conseqüència d'estudis epidemiològics o, potser massa sovint, per opinions de grups d'experts o altres, poden fer que moltes persones entrin en la categoria de malalts o s'assignin a una categoria de dubtosa acceptació, els "premalalts"¹², i que aquestes persones siguin tractades amb medicaments amb una evidència clínica insuficient quan, com a màxim, intervencions sobre els hàbits i l'estil de vida podrien ser suficients. Pensem, per exemple, que s'ha calculat que actualment ja hi ha al món 972 milions de persones hipertenses i que l'any 2025 podrien ser 1.500 milions⁶⁵. Naturalment, no parlem aquí de quan ha estat clarament justificat el tractament medicamentós per a la prevenció.

Una de les característiques de la recerca de qualitat és la reproducibilitat; és a dir, que si un altre investigador aplica els mateixos principis obtindrà idèntics resultats. Però, malauradament, per la pròpia naturalesa de la recerca clínica amb medicaments això és molt difícil, per les variables de tota mena i les limitacions de l'experimentació en l'home i, particularment, en l'home malalt⁶². Això pot donar lloc a un problema important en la investigació clínica que és el dels "falsos positius"⁸², amb alguns clàssics a la literatura com la reducció de la morbiditat cardiovascular amb folats o amb la terapèutica hormonal substitutòria en la dona, el magnesi en l'infart de miocardi o la vitamina C en diferents tipus de càncers. Un estudi⁵⁷ va seguir 45 articles publicats entre 1990 i 2003 citats després més de 1.000 vegades i publicats en revistes mèdiques de tanta qualitat com *JAMA*, *The New England Journal of Medicine* i *The Lancet*, que conclouien que una intervenció (generalment amb medicaments) era efectiva. El 16% d'aquests treballs ja havia estat refusat per estudis de més grandària o millor disseny; en un altre 16% l'efecte era molt inferior a l'assenyalat en l'estudi inicial; el 24% no tenia estudis de confirmació posteriors i només el 44% havien estat replicats. És probable que aquesta manca de reproducibilitat es degui, en gran part, al fet de basar les conclusions en la significació estadística formal, generalment un valor de p inferior a 0,05. A part d'aquesta i d'altres consideracions probabilístiques, hi pot haver altres biaixos que s'han de considerar quan s'analitzen els resultats dels assaigs clínics i es vol utilitzar-los en la pràctica mèdica, com ara: a) la grandària de la mostra i els criteris d'inclusió i exclusió dels participants (validesa externa); b) les dosis (especialment del com-

parador) i les pautes posològiques; c) el finançament públic o privat; d) la publicació dels resultats (generalment a favor d'uns resultats positius; l'accés públic als resultats dels assaigs clínics és una responsabilitat legal i ètica)^{62,76,104}; els registres d'assaigs clínics ajuden a facilitar aquest objectiu⁹⁷; i e) sobretot en certes patologies, la relació entre el benefici i el risc que pot comportar la intervenció.

Metaanàlisis i altres categories d'evidència

Una metaanàlisi és un estudi basat en la integració estructurada i sistemàtica de la informació obtinguda en diferents assaigs o estudis clínics, sobre un problema de salut determinat. Consisteix en identificar i revisar els estudis comparatius sobre un determinat problema, amb l'objectiu de donar una estimació quantitativa sintètica de tots els estudis disponibles. Per tant, el seu poder estadístic és superior al dels assaigs clínics individuals. En el cas dels medicaments i atesa, com hem vist abans, la variabilitat dels resultats de molts assaigs clínics per una mateixa intervenció, les metaanàlisis realitzades correctament poden proporcionar un instrument molt valuós per a la presa de decisions en la cura dels malalts. És un dels pilars bàsics de la dita “medicina basada en l'evidència”, definida generalment com “l'ús conscient, explícit i judiciós de la millor evidència disponible per prendre decisions en l'atenció dels pacients individuals”¹⁰¹. Atès que en els diferents assaigs les variables dependents es mesuren en escales diferents, en una metaanàlisi és una forma de mesura estàndard equivalent a una diferència entre mitjanes o oportunitat relativa (*odds ratio*).

Els dos principals esculls metodològics de les metaanàlisis solen ser l'heterogeneïtat dels assaigs inclosos -per les característiques clíniques i sociodemogràfiques de les poblacions de cada assaig, els mètodes d'avaluació clínica aplicats, les dosis i pautes de dosificació del medicament, entre d'altres- i el possible biaix que representa que no tots els assaigs clínics realment realitzats hagin estat publicats, per exemple perquè els resultats eren negatius o no esperats. Un problema afegit és que no sempre els resultats d'una metaanàlisi són iguals o comparables als d'un gran assaig clínic adreçat a la mateixa intervenció.

Correctament realitzades, les metaanàlisis o revisions sistemàtiques són una valuosa aportació en la presa de decisions en terapèutica amb medicaments i en altres intervencions sobre la salut. En cap cas, però, han de substituir els assaigs clínics amb un poder suficient, ajustats a les necessitats de la pràctica clínica i dissenyats i executats adequadament. La Col·laboració Cochrane (<http://www.cochrane.org/>) disposa d'una excel·lent informació sobre metaanàlisis en àmbits molts diferents de la medicina.

En els darrers anys s'han proposat diferents escales per determinar la categoria de l'evidència. Una de les més emprades considera quatre categories. Almenys un assaig clínic aleatoritzat i controlat i una metaanàlisi d'assaigs clínics aleatoritzats i controlats es considera una categoria I d'evidència. Altres categories d'evidència són: almenys un estudi controlat sense aleatoritzar o almenys un altre tipus d'estudi quasi experimental (categoria II); els estudis no experimentals, descriptius, tals com estudis comparatius, estudis de correlació i estudis de casos (categoria III); i els informes de comitès d'experts, les opinions o experiència clínica d'autoritats respectades, o ambdues (categoria IV). Per tant, aquesta podria ser una gradació de la força de recomanació sobre l'aplicabilitat de les seves conclusions.

Les guies de pràctica clínica

La informació disponible sobre terapèutica medicamentosa és extraordinària i sovint és molt difícil per a un clínic estar mínimament al dia sobre la seva evolució. El grau d'evidència sobre les intervencions pot ser molt variable i, fins i tot, contradictori. Per això, no és infreqüent que, davant un pacient amb característiques clíniques aparentment ben definides, la decisió del tractament que s'ha d'aplicar sigui diferent d'un metge a un altre, la qual cosa indica que hi ha un grau important d'incertesa. En aquest escenari, un instrument per facilitar la presa de decisions són les “guies de pràctica clínica”, que es defineixen com un conjunt de recomanacions desenvolupades de forma sistemàtica per ajudar els professionals i els malalts en la presa de decisions sobre l'atenció sanitària més apropiada, que seleccionen les opcions diagnòstiques o terapèutiques més apropiades en l'abordatge d'un problema de salut o una afecció clínica específica. Són, per tant, en primer lloc, “recomanacions”, més

flexibles que els protocols, que tenen un caràcter més rígid i normatiu; en segon lloc, el seu desenvolupament és “sistemàtic” i, per tant, es tracta d’una acció planificada i reproducible; i, finalment, no substitueixen el judici clínic del professional sanitari, sinó que l’ajuden en la presa de decisions. Hi ha una literatura molt nombrosa i excel·lent sobre quan s’ha de realitzar una guia, la naturalesa de la pregunta que vol respondre, l’avaluació de l’evidència i les recomanacions, qui l’ha de redactar i com ha de fer-ho, com s’avalua la seva aplicació i es fa la seva actualització, i com localitzar les diferents guies de pràctica clínica⁴¹.

La seguretat dels medicaments: el risc

Les reaccions adverses greus dels medicaments no solament són un contrapès en la seva utilització terapèutica, sinó un important problema sanitari. Als Estats Units, aquestes reaccions són la causa o contribueixen al 6% - 7% de totes les hospitalitzacions i a 100.000 morts cada any²⁸. La tendència, a més, sembla anar cap a un increment. Així, durant el període 1998 - 2005 tant el nombre de reaccions adverses com el de morts va augmentar per un factor d’aproximadament 2,6⁷⁷.

La majoria de reaccions adverses greus es poden dividir, simplificant-ho, en dos grups. Les que són previsible i que estan relacionades amb els propis efectes farmacològics dels fàrmacs i que, per tant, en podríem dir “efectes col·laterals” (p. ex. hemorràgies per anticoagulants), i aquelles en les quals és difícil predir la reacció partint dels efectes coneguts dels fàrmacs, p. ex. les reaccions al·lèrgiques i idiosincràtiques (farmacogenètiques) com la toxicitat hepàtica.

Les primeres, de bon tros les més freqüents, són clarament o possiblement evitables i, malgrat això, poden suposar, com hem dit, una despesa sanitària molt considerable. En un estudi⁸³ observacional i prospectiu recent realitzat al Regne Unit amb 18.820 pacients de més de 16 anys admesos en dos hospitals generals es van detectar 1.225 admissións relacionades amb reaccions adverses, el que dona una prevalença del 6,5%, que conduïren directament a l’hospitalització en el 80% dels casos. L’estada mitjana d’aquests malalts va ésser de 8 dies i va suposar una ocupació del 4% dels llits dels hospitals. La mortalitat total va ésser del 15% (el 2% dels pacients admesos per reaccions adverses greus). Els

fàrmacs més freqüentment implicats foren els antiinflamatoris no esteroïdals (incloent-hi l'àcid acetilsalicílic, 29%; els diürètics, 27,3%; la warfarina, 10,5%; els antagonistes de l'enzim convertidor de l'angiotensina i els antagonistes de l'angiotensina II, 7,7%; els antidepressius, 7,1%; els blocadors β , 6,8%; els opioïdes, 6,0%; la digoxina, 2,9%; la prednisolona, 2,5% i el clopidogrel, 2,4%). Les manifestacions clíniques eren les pròpies del perfil d'activitat d'aquests fàrmacs (hemorràgies, insuficiència renal i alteracions electrolítiques, confusió, hipotensió, bradicàrdia, fractures osteoporòtiques, hiperglucèmia).

Com es pot veure, es tracta de reaccions en principi previsibles en funció dels efectes propis dels fàrmacs i de l'amplitud d'utilització d'aquests medicaments. En general, molts dels estudis de farmacovigilància mostren un perfil de resultats similar al descrit però hi pot haver variacions en funció dels criteris aplicables entre països, centres i població estudiada, perfil i patró d'utilització dels medicaments i criteris de causalitat, entre d'altres. Per exemple, en un estudi recent¹⁰⁶, també d'àmbit nacional, realitzat a Holanda amb una mostra de 668.714 ingressos aguts no programats, després d'excloure'n altres causes, 12.949 hospitalitzacions agudes (1,83%) es van considerar relacionades amb reaccions adverses medicamentoses. Els fàrmacs més freqüentment implicats foren els anticoagulants (17,8%), els citostàtics i els immunosupressors (14,8%), els antireumàtics i els salicilats (8,3 %), els diürètics (8,0%), la insulina i els antidiabètics orals (4,4%). Els diagnòstics més freqüents foren hemorràgies (de qualsevol tipus), altres efectes "no intencionals" dels medicaments, hipoglucèmia, febre, agranulocitosi i deshidratació. El 6% de totes les reaccions adverses relacionades amb l'hospitalització va ser mortal. La proporció de reaccions adverses s'incrementava des del 0,8% en menors de 16 anys fins al 3,2 % en majors de 80 anys. Això confirma, com ho fan la majoria dels estudis, que el risc, per raons òbvies (polimedicació, fragilitat), és més gran en les persones ancianes. També confirmava una altra dada quasi constant, que el risc és també més gran en el sexe femení, cosa de més difícil interpretació. Una altra observació molt remarcable d'aquest estudi, abastament documentada⁴⁷, és la infra-notificació de les reaccions adverses en els sistemes de notificació voluntària. En aquest cas, només l'1% de les reaccions adverses codificades que van donar lloc a una hospitalització van ser comunicades al centre nacional neerlandès de farmacovigilància. La participació dels metges i

d'altres professionals sanitaris en aquest sistema és vital per conèixer el perfil real de seguretat dels medicaments.

El problema, però, és més difícil quan es tracta d'identificar, quantificar, i sobretot prevenir, les reaccions adverses no relacionades amb els efectes coneguts dels fàrmacs com són les reaccions al·lèrgiques i les reaccions idiosincràtiques com les d'origen genètic. Les raons són, entre d'altres, que: a) són més difícils de predir, ja que no hi ha models farmacològics preclínic que les puguin advertir; b) són més difícils de reconèixer en clínica perquè els criteris de causalitat poden ser més complexos, i c) la seva baixa o molt baixa incidència no permet l'avaluació quantitativa (infranotificació), sinó també qualitativa. D'altra banda, poden ser reaccions adverses greus o molt greus. Les col·laboracions internacionals, com l'europea EUDRAGENE⁷⁵ per establir una col·lecció d'ADN de casos i controls per estudiar les bases genètiques de les reaccions adverses dels medicaments, poden ser de gran utilitat.

És possible, actualment, conèixer i prevenir les conseqüències d'aquestes reaccions en els subjectes exposats? I, particularment, si és així, disposem de la tecnologia necessària per fer-ho de manera rutinària en clínica?

La resposta a la primera pregunta és que en alguns casos això és possible⁹⁵, mitjançant la utilització de marcadors biològics. La Taula I recull alguns importants exemples que recolzen aquesta possibilitat. Es tracta, d'una banda, de marcadors biològics farmacogenòmics de l'activitat d'enzims oxidatius (CYP), de reducció (VKORC1), de conjugació (TPMT-metilació; UGTA*28-glucuronoconjugació), i de reaccions tòxiques mediades immunològicament representades pel complex major d'histocompatibilitat (HLA) en distintes variants, les quals són molt específiques pels fàrmacs involucrats, en particular per l'inhibidor guanosínic de la transcriptasa inversa abacavir⁵⁵. Aquesta relació no és exhaustiva.

Taula I. Marcadors farmacogenòmics com a predictors de reaccions adverses⁵⁵			
Gen o al·lel	Fàrmac pertinent	Especificitat del marcador biològic	Pacients amb una reacció adversa al fàrmac (%)[*]
TPMT (mutant)	6-mercaptopurines	Molt bona	1 - 10
UGT1A1*28	Irinotecan	Bona	30 - 40
CYP2C9 i VKORC1	Warfarina †	Bona	5 - 40
CYP2D6 (mutant)	Antidepressius tricíclics	Relativament bona	5 - 7
HLA-B*5701	Abacavir	Molt bona	5 - 8
HLA-B*1502	Carbamazepina	Molt bona	10
HLA-DRB1*07 i DQA1*02	Ximelagatran	Bona	5 - 7

* Els percentatges són de subjectes de raça blanca excepte pel d'HLA-B*1502, que és el percentatge d'asiàtics afectats.

† Ser portador dels al·lells CYP2C9 i VKORC1 afecta la dosificació de la warfarina. A efectes pràctics es pot considerar equivalent a l'acenocumarol (Sintrom®).

En relació amb la segona pregunta, la tecnologia sembla disponible per a alguns fàrmacs, com hem vist. Però, seria cost-efectiva aplicar-la de forma general per detectar els possibles casos? Els problemes que evitaria justificarien la seva implementació? Suposaria una càrrega assistencial assumible? Podria fer molt més complexa la prescripció? La indústria farmacèutica estaria disposada a col·laborar en el desenvolupament de medicaments que impliquessin tests genètics? Les respostes a aquestes preguntes són difícils. En el cas esmentat de l'abacavir s'ha

vist que caldria rastrejar 14 malalts per prevenir una reacció d'hipersensibilitat⁵⁵ i és possible que l'aplicació fos cost-efectiva si el malalt el necessita de manera inevitable; però l'abacavir té altres alternatives. La possibilitat que la farmacogenòmica permeti en el futur una terapèutica farmacològica més eficaç i, sobretot, més segura i d'aplicació general està en l'horitzó, però no es pot dir que en aquest moment sigui ja una realitat. De fet, alguns clínics es pregunten encara si la farmacogenòmica representa una gran esperança, una publicitat exagerada o alguna cosa entre aquests dos extrems⁹⁵, o si és una realitat paradoxal en la qual notables descobriments científics veuen limitada la seva aplicació a la salut humana a causa de a l'aparent incompatibilitat entre la transferència de tecnologia i els algorismes d'una atenció sanitària sostenible¹¹⁰. No obstant això, les fitxes tècniques de bastants medicaments ja inclouen actualment informació genètica^{32,50} i, als Estats Units, alguns medicaments com Herceptin® (trastuzumab), Erbitux® (cetuximab) i Glivec® (imatinib) disposen de proves diagnòstiques acompanyants autoritzades per l'FDA⁴⁶.

El metge prescriptor, la clau de l'arc

Al centre de tota prescripció terapèutica racional hi ha el metge. Per a molts metges, la prescripció d'un medicament és l'acció més significativa que emprendran en l'atenció als seus malalts. Aquesta simple acció, la prescripció, comporta, com hem dit abans, el coneixement del malalt i de la seva malaltia, del medicament apropiat i de les alternatives disponibles. D'altra part, la prescripció de medicaments en un sistema públic de salut, i de fet sempre, ha de considerar el seu cost; aquest és un aspecte que no és, com podria pensar-se, només econòmic, sinó també deontològic.

Com s'adquireixen els fonaments per realitzar aquesta prescripció racional? D'una banda, en la formació acadèmica de grau i també especialitzada, i d'altra banda, i molt important, en la formació continuada i en les fonts d'informació utilitzades.

Formació de grau

La formació de grau en farmacologia, i en particular en farmacologia clínica i terapèutica, és un element bàsic per iniciar-se en a una prescripció farmacològica racional i ha de ser una part fonamental del currículum; aquesta necessitat s'hauria de veure com una condició en tots els nivells de la formació de grau. És clar que s'haurien de facilitar els coneixements precisos, però també, especialment, les habilitats i actituds d'aplicació general. Sobretot en un àmbit com la terapèutica medicamentosa, de tan ràpida evolució, però que l'estudiant no utilitzarà fins algun temps després. En un currículum tan dens com és el del grau de medicina s'han d'elegir molt curosament els objectius, en funció del producte (si se'ns permet l'expressió) final desitjat: en principi, un metge general. En farmacologia i terapèutica hi ha un debat permanent sobre els límits en la formació impartida que oscil·la entre la formació més bàsica i aquella que en podríem dir més clínica o pràctica. És difícil menystenir una formació en aspectes bàsics en l'era de la farmacogenòmica, de la complexitat dels receptors dels fàrmacs, o de la immunofarmacologia, per dir-ne alguns; però el producte final és un metge general, no un especialista o un farmacòleg, i els coneixements que pot assumir són limitats. D'altra banda, com és també natural, no es pot pretendre que ho sàpiga tot de tots els fàrmacs i medicaments disponibles: cal seleccionar i insistir en aquells d'utilització més freqüent en un àmbit general.

Formació i informació postgraduades

Si important és la formació de grau, ja en l'exercici de la professió -i en un aspecte sempre en evolució com és la terapèutica medicamentosa- són indispensables, la formació i especialment la informació continuades, com d'altra banda és obligat, en general, en medicina. La formació continuada pot desenvolupar-se en diferents àmbits: en cursos acadèmics estructurats, en reunions professionals, en congressos i en la pròpia activitat professional. En algunes d'aquestes activitats el patrocinador és la indústria farmacèutica, la qual cosa pot generar en ocasions un debat sobre possibles conflictes d'interessos^{56,85}, i el metge prescriptor ha de ser-ne conscient.

SOCIETAT

En un sistema públic de salut, com és el nostre, la societat, que li dóna suport i sentit ha de participar activament en el seu disseny, objectius, prioritats i control. Nombroses enquestes²¹ indiquen que una gran majoria de ciutadans està satisfeta amb aquest model d'atenció per a la salut. Però aquest és un model dinàmic, té mancances, problemes i, a vegades fins i tot, falta d'equitats, que obliguen a mantenir-hi un escrutini constant. En aquest moment, quan redactem aquestes línies, problemes econòmics greus podrien produir una crisi del model actual, la qual cosa exigiria que la intervenció de la societat fos encara més decisiva. Dit d'una altra manera, la coresponsabilitat pot esdevenir imprescindible.

En el cas dels medicaments, com a part molt significativa i sensible d'aquest sistema, la societat en el seu conjunt hauria de ser conscient del seu valor i dels problemes que pot generar actualment el seu ús inadequat i estimular, i implicar-se en, tot allò que vagi dirigit a la millora de la terapèutica medicamentosa en el futur.

Utilització dels medicaments en el nostre sistema sanitari

Algunes dades

L'últim any (febrer de 2009 - gener de 2010) el nombre de receptes facturades per dispensació en les oficines de farmàcia a càrrec del Sistema Nacional de Salut va ser de 933.266.667 (146.781.468 a Catalunya), la qual cosa suposa un increment del 4,69% en relació amb el mateix període de l'any anterior i equival aproximadament a 20 receptes per habitant/any²⁴. L'oferta pública actual de medicaments és de 11.596 presentacions de les quals 9.961 han estat facturades l'últim any; de principis actius (fàrmacs) i les seves sals diferents n'hi ha 1.296. El cost d'aquesta despesa va ser de 12.519.787.782 €, amb un augment del 4,40% en relació amb l'any anterior. El preu mitjà per recepta fou de 13,41 €, en aquest cas amb una disminució del 0,28% en aquest període. Aquesta és només una part de la despesa en medicaments, a la que s'hauria d'afegir la dels de prescripció i dispensació hospitalària especialitzada i, en un altre sen-

tit, les especialitats farmacèutiques publicitàries i els medicaments que es dispensen a les oficines de farmàcia sense recepta. Aquesta última forma d'automedicació pot ser perillosa. Un estudi realitzat a casa nostra el 2009 demostra que una part molt significativa de les farmàcies dispensa antibiòtics sense recepta (malgrat que la llei ho prohibeix), especialment per infeccions urinàries però també per faringitis i bronquitis aguda⁷⁰.

Pel seu volum i per les seves eventuais conseqüències sobre el sosteniment del sistema, el consum hospitalari de medicaments mereix una particular atenció. Actualment suposa 4.000 milions d'euros/any, constitueix el 30% del total de les despeses públiques en medicaments i, el que és més important, creix a un ritme anual que sobrepassa el 10%. Els medicaments biotecnològics poden tenir un impacte destacat en aquesta evolució^{27,30}. Aquests medicaments són encara una part molt petita del total de medicaments prescrits (aproximadament 1 de cada 200 medicaments més prescrits l'any 2006). Però el seu preu és molt superior al de les molècules petites³⁰. En els hospitals, els medicaments biotecnològics poden representar fins un 13% de la facturació i es preveu que el consum augmenti el 15% - 20% anual. És possible, però, que la disponibilitat de productes biosimilars pugui millorar el seu cost, malgrat els problemes que plantegen^{30,51}. Els medicaments representen aproximadament el 20% del total de la despesa sanitària pública, xifra que s'ha mantingut invariable els últims anys, però superior a la dedicada a aquest capítol en altres països de l'OCDE⁴³.

La justificació

Davant d'aquestes dades, la pregunta que la societat s'ha de fer és: està justificat aquest enorme consum de medicaments que, no ho oblidem, no són gratis, sinó pagats amb els seus impostos? La resposta podria ser sí, atesos els efectes beneficiosos dels medicaments sobre la morbiditat i la mortalitat de nombroses malalties, en la millora de molts símptomes, en la qualitat de vida i en efectes socials com pèrdues de jornades de treball o de necessitats d'hospitalització, per dir-ne alguns. I també es podria justificar per l'envelliment de la població, que té més malalties cròniques i pluripatologies, i la possibilitat de tractar malalties per a les quals fins ara no hi havia tractament. De fet, l'esperança de vida de la població espanyola és la més alta de la Unió Europea (81 anys)⁵⁴.

Hi ha també, però, altres raons que es poden adduir per explicar aquest consum. Algunes estan probablement en relació amb el que representa el medicament per a la nostra societat i per a la pròpia estructura del sistema sanitari. La freqüentació (visites al metge) és de 8,1/habitant/any, un 40% superior a la mitjana de la Unió Europea⁵⁴ i pels usuaris del sistema resulta sovint difícil dissociar la seva atenció mèdica de la prescripció d'un medicament. Per als metges, la prescripció de medicaments pot representar un substitut d'una atenció mèdica més personalitzada que necessitaria més temps del que disposa, una garantia d'endevinar el tractament més adequat amb més d'un medicament o, simplement, satisfer les expectatives de l'usuari. S'ha dit que cada vegada més s'estan tractant problemes de felicitat i no estrictament sanitaris. Processos que no havien estat mai sanitaris ho comencen a ser ara. Per exemple, des de l'any 1992 fins al 2006, la utilització d'ansiolítics del grup de les benzodiazepines, calculat pel que se'n diu dosi diària definida (DDD), una mesura per quantificar el consum de medicaments, ha passat de 21,12 a 45,61, és a dir, el 216% més. En el mateix període, el grup dels antipsicòtics ha passat de 2,90 a 8,17 DDD, el 281% més. Aquest increment es deu totalment als anomenats "antipsicòtics atípics" dits així per diferenciar-los dels que ja s'utilitzaven molts anys abans o "antipsicòtics clàssics" o "típics", l'ús dels quals s'ha mantingut estable al llarg dels temps¹. No és gens clar que hi hagi diferències entre aquests dos grups pel que fa a l'eficàcia³⁷ i hi ha molta discussió sobre la seguretat relativa, que inicialment es considerava millor per als atípics (menys efectes extrapiramidals), però que poden produir problemes d'augment de pes i, eventualment, complicacions cardiovasculars (i també efectes extrapiramidals). Alguns autors suggereixen que s'elimini la classificació en atípics i clàssics³⁴, però malgrat això es podria mantenir per la diferència de cost. Les psicosis són alteracions greus, que necessiten tractament. Aquest augment de la utilització d'antipsicòtics, és perquè disposem dels antipsicòtics atípics? Hi ha més malalts amb manifestacions psicòtiques? Es diagnostiquen millor? S'utilitzen els antipsicòtics per indicacions diferents a les oficialment aprovades (*"off label"*)? En el cas dels antidepressius, el nombre d'envasos (una mesura de consum tècnicament menys fiable que la DDD, però que indica una tendència) dispensats entre els anys 1994 i 2002 va augmentar el 300%, en gran part a causa de la introducció l'any 1998 dels dits antidepressius inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS). Les seves indicacions s'han anat ampliant a indicacions no psiquiàtriques, en algunes de les quals la seva

utilitat és dubtosa i, en atenció primària, el 50% de les prescripcions es fan per persones que no reuneixen criteris de trastorn psiquiàtric⁴⁵. En la depressió, l'eficàcia dels ISRS no és superior a la dels antidepressius tricíclics o clàssics, i, per bé que semblen tenir un millor perfil de seguretat, la seva eficàcia en depressions lleus i moderades probablement no sigui superior al placebo⁶⁷. Finalment, *last but not least*, cal remarcar que el medicament és, malgrat les seves especials connotacions, un producte de consum, per la qual cosa és intensament promocionat pels seus productors, que dediquen a aquesta finalitat una ingent quantitat de recursos^{36,85}.

Cap a una medicina basada en l'eficiència?

Hi ha moltes veus que diuen que el sistema sanitari públic a l'Estat espanyol és difícilment sostenible en les actuals condicions i que cal modificar-lo. El problema és com fer-ho. En un informe recent⁵⁴ es proposen algunes actuacions com: a) introduir noves mesures de coresponsabilitat dels usuaris, b) incorporar de forma sistemàtica les noves prestacions i la innovació terapèutica del sistema, c) incrementar la transparència de l'acompliment dels proveïdors dels serveis sanitaris, i d) fomentar l'autonomia de gestió i reforçar els esquemes d'incentius dels centres i dels seus professionals.

Els medicaments són un punt especialment sensible quan es vol intervenir en el sistema, sobretot pel que fa al seu finançament, amb la introducció per part de l'Administració de mesures com ara les deduccions sobre els preus de medicaments amb patent, els medicaments genèrics, els preus de referència, la prescripció per principi actiu, les unidosis, i propostes permanentment debatudes però mai tancades com el copagament. Algunes d'aquestes propostes poden moderar legítimament la factura farmacèutica, però ho fan amb moltes dificultats. Els economistes⁸⁶ diuen que constaten que quan el govern redueix de forma unilateral el preu dels medicaments, al cap d'uns quants mesos el nivell de despesa s'ha restablert gràcies a un augment de les prescripcions i al desplaçament cap a medicaments més nous i més cars. Pel que fa al sistema sanitari, i particularment als medicaments, a l'Estat espanyol s'ha dit, amb ironia, que s'ha passat d'un estat fortament centralitzat a 17 autonomies fortament centralitzades, amb polítiques clarament variables amb rela-

ció als medicaments (prestacions, finançament¹⁰⁸, qualitat de la prescripció o, en un altre sentit, en la regulació dels assaigs clínics).

Un sistema per intervenir en la racionalitat de les prestacions que, no ho oblidem, són finites, és el de l'avaluació de les tecnologies sanitàries, entre elles els medicaments, per establir la seva efectivitat comparativa. Com ja hem assenyalat, per ser autoritzats i comercialitzats han de demostrar eficàcia, seguretat i qualitat, i aquest procés està raonablement ben establert. Alguns països, com per exemple Canadà i Austràlia, introdueixen un quart requisit per a l'aprovació: que el reemborsament d'un nou medicament representi un valor monetari i que la seva utilització sigui cost-efectiva comparada amb els tractaments ja existents^{6,111}. És a dir, utilitza un nou element, la farmacoeconomia, que comprèn anàlisis com el "cost-benefici" (mesura dels costos i beneficis d'una intervenció en termes generalment monetaris), el "cost-efectivitat" (mesura en termes d'un paràmetre d'eficàcia -anys de vida, estat funcional de dos o més tractaments i calcula l'increment, i els costos incrementals es comparen amb els resultats clínics) i el "cost-utilitat". Aquest últim és una forma molt utilitzada de l'anàlisi de cost-benefici en la qual els resultats de salut es mesuren amb una variable anomenada "quantitat d'anys ajustats de vida" (QALY). Un QALY és igual a un any guanyat amb una qualitat de vida completa en un període de temps determinat. És a dir, oscil·laria entre 0 (mort) i 1 (salut perfecta). Aquesta anàlisi, malgrat les seves imperfeccions, es considera generalment el millor mètode per avaluar en termes econòmics els cost-eficàcia de les intervencions en l'atenció sanitària.

Les dades que s'utilitzen per aquestes anàlisis són menys robustes que per a l'autorització del medicament i han de respondre, entre altres, a les següents qüestions¹¹: a) Com de bé funciona la tecnologia en una població no seleccionada? b) Per quins malalts funciona millor? c) Quin és el cost? i d) Com és, comparat amb altres alternatives? Naturalment, aquestes avaluacions són complexes, han de comparar dades obtingudes de diferents fonts i la interpretació dels resultats és sovint motiu de polèmica. Alguns països han instaurat organismes independents per assessorar als serveis nacionals de salut sobre el reemborsament de les noves tecnologies, incloent-hi els medicaments. El més conegut i amb més experiència és el NICE (*National Institute of Clinical Excellence*, actualment *National Institute for Health and Clinical Excellence*) del

Regne Unit (<http://www.nice.org.uk>). Creat el 1999, utilitza un complex sistema d'avaluació en el qual la part econòmica es fa mitjançant l'anàlisi QALY. Si l'avaluació que emet el NICE és positiva, les autoritats locals del servei de salut han de finançar la tecnologia, mentre que si el judici és desfavorable, exclou efectivament el nou medicament o tecnologia del seu ús en el sistema públic de salut, que representa el 95% de l'atenció sanitària britànica¹¹¹. Sovint, les decisions del NICE són molt discutides⁹⁹, però es creu que ha representat un important element de racionalització d'utilització de les noves tecnologies en el sistema britànic de salut. Altres països disposen també d'aquests tipus de programes d'avaluació. Molts països europeus han adoptat una exigència formal per a l'evidència econòmica com a part de les seves decisions de reembossament. A casa nostra està establerta l'Agència d'Informació, Avalució i Qualitat en Salut que fa aquest tipus d'avaluacions, per bé que les seves conclusions no són vinculants per a l'Administració.

La preocupació pel cost-efectivitat de les noves tecnologies ha fet que fins i tot s'estimuli la recerca orientada en aquest sentit. Al principi de l'any passat es va aprovar una llei als Estats Units (*American Recovery and Reinvestment Act*) que destinarà 1.100 milions de dòlars en 2 anys al que anomenen "investigació d'efectivitat comparativa" ("*comparative-effectiveness research*") dirigida al "desenvolupament i disseminació de la recerca per avaluar l'efectivitat comparativa dels tractaments i estratègies sanitàries, incloent-hi esforços continuats que duguin a terme, donin suport o sintetitzin la recerca que compara els resultats clínics, l'efectivitat, i la idoneïtat dels assumptes, serveis i procediments que s'utilitzen per prevenir, diagnosticar o tractar malalties, trastorns i altres problemes de salut"¹⁰⁹. Aquesta iniciativa, de gran envergadura, ha donat lloc a un intens debat sobre molts dels seus aspectes, com per exemple, com s'ha d'executar¹⁰⁷, l'establiment de les prioritats⁵³, els seus efectes sobre la medicina personalitzada i la relació metge-pacient^{4,39}, com s'implementarà després a la pràctica⁷⁸ i com pot afectar les decisions de la indústria farmacèutica¹³.

La Farmacologia Clínica

L'especialista en farmacologia clínica^{26,61,72}, malgrat la seva inevitable subespecialització, és per la seva formació un expert interdisciplinari

que ha d'actuar com un agent i interlocutor crucial dels administradors i les autoritats sanitàries, els metges i la societat per mantenir i millorar una utilització de medicaments eficient i de gran qualitat. El farmacòleg clínic pot actuar a diferents nivells que en alguns casos són interdependents: a) Acadèmia: ensenyament pre i postgraduat i formació continuada⁵⁹. b) Hospital: comitès i comissions *ad hoc*, terapèutica medicamentosa individualitzada i investigació clínica pròpia i en col·laboració. c) Assistència primària: comitès i comissions *ad hoc* i també investigació. d) Farmacovigilància. e) Agències reguladores i f) Indústria farmacèutica.

Per tenir èxit en totes aquestes activitats cal tenir una massa crítica que, malgrat una situació relativament favorable a casa nostra⁶⁰, encara no s'ha aconseguit, com per exemple en assistència primària. Si els polítics i administradors estan interessats en promoure una utilització racional i eficient dels medicaments -i probablement com a conseqüència, no com a finalitat primària, moderar els costos creixents de la factura farmacèutica- han de ser conscients d'aquesta situació i emprendre les mesures per millorar-la.

EPÍLEG

De l'anàlisi que hem fet sobre el triangle medicaments, medicina i societat, en podem treure algunes previsions de cara al futur, d'altra banda, en alguns aspectes, encara incert:

A) És probable que la innovació de medicaments es desenvolupi en petits passos, que en alguns casos podran ser acumulatius i terapèuticament significatius. El cost de la terapèutica medicamentosa augmentarà, en particular en el cas dels fàrmacs biotecnològics. La col·laboració entre tots els agents que intervenen en l'obtenció i desenvolupament de nous medicaments haurà d'esdevenir imprescindible, en especial pel que fa a la investigació translacional, i atenent sempre a la regulació pública dels conflictes d'interessos. Caldrà millorar l'eficiència en el procés de desenvolupament, especialment en l'etapa clínica, i els procediments de registre i autorització, i s'hauran d'implementar sistemes proactius i fiables de farmacovigilància. Un objectiu indispensable serà alleugerar l'enorme càrrega burocràtica que gravita sobre la investigació clínica. Serà necessari seleccionar els camps de progrés en la terapèutica medicamentosa en funció de criteris mèdics i socials.

B) La utilització de medicaments en el sistema sanitari continuarà tenint un element clau: el metge prescriptor. Aquest té el deure mèdic, social i deontològic de realitzar una terapèutica medicamentosa racional, que implica valorar els seus beneficis, riscos i costos inherents, amb el coneixement previ del medicament, del malalt i de la seva malaltia. L'enorme desenvolupament de la farmacogenòmica ha estimulat que es parli, com una novetat, del tractament medicamentós personalitzat, però això no ens ha de fer oblidar que el tractament mèdic ha de ser sempre personalitzat. La farmacogenòmica ja ha proporcionat millores substancials en el tractament d'algunes malalties, i sens dubte ho continuarà fent en el futur, sobretot pel que fa a evitar les reaccions adverses dels medicaments. Però cal observar que en el nostre carregat sistema sanitari, i combinat amb la nostra fe i amor a la tecnologia, la farmacogenòmica i la genòmica en general poden arribar a suplantat la relació metge-malalt i, per tant, una veritable medicina personalitzada.

C) La societat haurà de ser conscient de l'extraordinari valor que els medicaments utilitzats correctament tenen per a la salut i de les conseqüències del seu mal ús. Tot i reconeixent aquest valor, però, haurà de recordar que hi ha altres intervencions no medicamentoses igualment importants com l'estil de vida, els hàbits alimentaris i tòxics o les intervencions conductuals. I també que, per desgràcia, algunes malalties encara no tenen un tractament medicamentós eficaç o que els seus riscos poden ser desproporcionats amb relació als beneficis. La utilització excessiva i no justificada dels medicaments podrà contribuir a fer difícil la sostenibilitat d'un sistema sanitari tal com el que tenim actualment. La societat, a través dels seus representants, haurà de fer-se coresponsable d'aquelles mesures que facilitin la racionalitat de les prestacions i de les accions destinades a la millora de la terapèutica medicamentosa en el futur. Serà indispensable per això que hi hagi una veritable cultura del medicament.

He dit.

BIBLIOGRAFIA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Observatorio del uso de los medicamentos.
Disponible a: <http://www.aemps.es/profHumana/observatorio/informes.htm>
(consultat el 8 de juny de 2010).
2. Albani S, Colomb J, Prakken B. Translational medicine 2.0: From clinical diagnosis to molecular targeted therapies in the era of globalization. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87:642-5.
3. Altar A. The Biomarkers Consortium: on the clinical path of drug discovery. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83:361-4.
4. Avorn J. Debate about funding comparative-effectiveness research. *N Engl J Med.* 2009;360:1027-9.
5. Avorn J, Schneeweiss S. Managing drug-risk information -what to do with all those new numbers. *N Engl J Med.* 2009;361:647-9.
6. Badia Llach X (ed). La investigación en resultados de salud. De la evidencia a la práctica clínica. 2ª ed. Barcelona: Editec; 2006.
7. Baos Vicente V. La calidad en la prescripción de medicamentos. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 1999;23:45-54.
8. Benedetti F. Placebo effects: understanding the mechanisms in health and disease. Oxford: Oxford University Press; 2009.
9. Bertele V, Angelici L, Bailesa S, et al. Thrombolysis or nothing for acute myocardial infarction? It is all the same. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65:955-8.
10. Botting J. The history of thalidomide. *Dug News Perspect.* 2002;15:604-11.
11. Breckenridge A, Woods K, Walley T. Medicines regulation and health technology assessment. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87:152-4.

12. Casino G. Usted no está sano, está pre-enfermo. El País, 8 de setembre de 2010. pàg. 28.
13. Chalkidou K. The (possible) impact of comparative-effectiveness research on pharmaceutical industry decision making. Clin Pharmacol Ther. 2010;87:264-6.
14. Col·legi Oficial de Metges de Barcelona. Guia de la Bona Prescripció. Versió catalana de la "Guide to Good Prescription". Organització Mundial de la Salut. Barcelona; 1998.
15. Conference of Experts on the Rational Use of Drugs Nairobi 25-29 November 1985. Ginebra: World Health Organization; 1987. Disponible a: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17054e/s17054e.pdf> (consultat el 15 de juliol de 2010)
16. Contopoulos-Ioannidis DG, Alexiou GA, Gouvias TC, Ioannidis JPA. Life cycle of translational research for medical interventions. Science. 2008;321:1298-9.
17. Contopoulos-Ioannidis DG, Ntzani EE, Ioannidis JPA. Translation of highly promising basic science research into clinical applications. Am J Med. 2003;114:477-84.
18. Coon MJ. Cytochrome P-450: Nature most versatile biological catalyst. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2005;45:1-25.
19. Cuatrecasas P. Drug discovery in jeopardy. J Clin Invest. 2006;116:2837-42.
20. De Mora F. Biomedicamentos: ya una nueva era. Actual Farmacol Ter. 2009;7:14-23
21. Del Llano Señaris J, Hidalgo Vega A, Pérez Camarero S. ¿Estamos satisfechos los ciudadanos? Valoración según los barómetros sanitarios. Madrid: Ergon; 2006.
22. Del Llano Señaris J, Polanco Sánchez C, García Armesto. ¿Todo para todos y gratis? El establecimiento de prioridades en el sistema nacional de salud español. Madrid: Ergon; 2004.

23. DiMasi JA, Feldman L, Seckler A, et al. Trends in risk associated with new drug development: success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87:272-7.
24. Dirección General de Farmacia. Ministerio de Sanidad y Política Social. Datos provisionales de facturación de receta médica feb 09-ene 10. Disponible a http://www.msc.es/profesionales/farmacia/datos_enero_home.htm. (consultat el 27 de maig de 2010).
25. Directiva 2001/20/CE del Parlamento europeo y del Consejo, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de las buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano. *Diario Oficial de las Comunidades las Comunidades Europeas*, 1 de maig de 2001, L 121/33-44.
26. Dollery C. Clinical pharmacology – the first 75 years and a view of the future. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61:650-65.
27. Dudzinski DM, Kesselheim AS. Scientific and legal viability of follow-on protein drugs. *N Engl J Med.* 2008;358:843-9.
28. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans ME. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med.* 2006;57:1119-37.
29. Ely S. Individualized medicine: individualized care of cancer patients. *Translational Research.* 2009;254:303-8.
30. Engelberg AB, Kesselheim AS, Avorn J. Balancing innovation, access and profits –market exclusivity for biologics. *N Engl J Med.* 2009;361:1997-20.
31. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics –drug disposition, drug targets and side effects. *N Engl J Med.* 2003;348:538-49.
32. Farmacogenómica: Medicina personalizada y predictiva. Informe de prospectiva tecnológica sectorial. Madrid: Genoma España, OPTI Observatorio de Prospectiva Tecnológica Industrial; 2009. Disponible

a: http://www.gen-es.org/12_publicaciones/docs/pub_66_d.pdf (consultat el 15 de juliol de 2010).

33. Feero WG, Guttmacher AE, Collins F. Genomic medicine – an updated primer. *N Engl J Med*. 2010;362:2001-11.

34. Fischer-Barnicol D, Lanquillon S, Haen E. Typical and atypical anti-psychotics – the misleading dichotomy. *Neuropsychobiology*. 2008;57:80-7.

35. Frewer LJ, Coles D, Champion K, et al. Has the European Clinical Trials Directive been a success? *BMJ*. 2010;340:c1862.

36. Gagnon MA, Lexchin J. The cost of pushing pills: a new estimate of pharmaceutical promotion expenditures in the United States. *PLoS Med*. 2008;5:e1.

37. Garattini S, Bertele V. Risk-benefit assessment of old medicines. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58:581-6.

38. Garattini S, Chalmers I. Patients and the public deserve big changes in the evaluation of drugs. *BMJ*. 2009;338:804-8.

39. Garber AM, Tuinis SR. Does comparative-effectiveness research threaten personalized medicine? *N Engl J Med*. 2009;360:1925-7.

40. Giacomini KM, Krauss RM, Roden DM. When good drugs go bad. *Nature*. 2007;446:975-7.

41. Gisbert JP, Alonso-Coello P, Piqué JM. Cómo localizar, elaborar, evaluar y utilizar guías de práctica clínica. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:239-57.

42. González Yanguas A, Hernández Herrero G. ¿Necesitamos 58 documentos diferentes para evaluar un ensayo clínico en España? *Invest Clin Farm*. 2006;3:79-83.

43. Griffin JP, Griffin JR. Controls on NHS medicines prescribing and expenditure in the UK (a historical perspective) with some international

comparisons. A: The textbook of pharmaceutical medicine. 6^a ed. Griffin JP (ed). Oxford: BMJ Books; 2009. p. 674-90.

44. Groner G (ed). Peptides as drugs. Chichester: Wiley-VCH; 2009.

45. Guillamat R. Canvis en el patró d'ús dels antidepressius. A: "II Jornada de Debat sobre l'Eficàcia i Seguretat en la Utilització de Medicaments". Barcelona, 2007. Disponible a: http://www.gencat.cat/catsalut/rsb/farmacia/2a_jornada/antidepressius_patro_consum_pdf (consultat el 5 de maig de 2010)

46. Hamburger MA, Collins S. The path to personalized medicine. N Engl J Med. 2010; 10.1056/NEJM p1006304.

47. Hazell L, Shakir SAW. Under reporting of adverse drug reactions: a systematic review. Drug Saf. 2006;29:385-96.

48. Hemminki A, Kellokumpu-Lehtinen PL. Harmful impact of EU clinical trials directive. Academic medical research in cancer seems to have no future in Europe. BMJ. 2006;332:501-2.

49. Hernández-López C. Ensayos clínicos de primera administración en humanos: Agencia Europea del Medicamento (EMA) frente a la FDA. Med Clin (Barc). 2009;132:30-4.

50. Huang S-M, Temple R. Is the drug or dose for you? Impact and consideration of ethnic factors in global drug development, regulatory review and clinical practice. Clin Pharmacol Ther. 2008;84:287-94.

51. Hughes DA. Biosimilars: evidential standards for health technology assessment. Clin Pharmacol Ther. 2010;87:257-63.

52. ICH. Harmonized Tripartite Guidelines. Disponible a: <http://ich.org/cache/compo/276-254-1.html> (consultat el 8 de maig de 2010).

53. Iglehart JK. Priorizing comparative-effectiveness research – IOM recommendations. N Engl J Med. 2009;361:325-8.

54. Informe FEDEA McKinsey. Beltrán A, Forn R, Garicano L, Martínez MM, Vázquez P. Impulsar un cambio posible en el sistema sanitario. McKinsey&Company, Federación de Estudios de Economía Aplicada; 2009. Disponible a http://www.cambioposible.es/documentos/sanidad_cambio_posible.pdf. (consultat el 15 de juliol de 2010)
55. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic biomarkers for prediction of severe adverse drug reactions. *N Engl J Med*. 2008;358:637-9.
56. Institute of Medicine. Conflict of interest in medical research, education and practice. Washington: National Academies Press; 2009.
57. Ioannidis JP. Contradicted and initially stronger effects in highly cited clinical research. *JAMA*. 2005;294:218-28.
58. Jané F. El ensayo clínico controlado. *Arch Bronconeumol*. 1986;22:103-5.
59. Jané F. Postgraduate courses of Pharmaceutical Medicine in Spain: an overview. *Eur J Clin Res*. 1994;6:244-52.
60. Jané F. Clinical pharmacology. History and present situation in Spain. *Meth Find Exp Clin Pharmacol*. 1996;18(Suppl C):5-7.
61. Jané F. Rational drug use, prescription-drug expenditure and clinical pharmacology. *Meth Find Exp Clin Pharmacol*. 2001;23:271.
62. Jané F. Ètica i investigació clínica amb medicaments. Discurs de recepció com Acadèmic Numerari en la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. Barcelona, 2007.
63. Kaiser J. A cure for medicine's ailments? *Science*. 2006;311:1852-4.
64. Kalow W. Pharmacogenetics. Filadèlfia: Saunders; 1962.
65. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension. Analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23.
66. Khoury MJ. Dealing with the evidence dilemma in genomics and personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87:635-8.

67. Kirsh I, Deacon B, Huedro-Medina, T et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Medicine*. 2008;5:c45.
68. Krumholz HM, Lee TH. Redefining quality – implications of recent clinical trials. *N Engl J Med*. 2008;358:2537-9.
69. Ley 29/2006, de 26 de Julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE nº 178, 27 de julio de 2006. p. 28122-65.
70. Llor C, Cots JM. The sales of antibiotics without prescription in pharmacies in Catalonia (Spain). *Clin Infect Dis*. 2009;48:1345-9.
71. Lötsh J, Geisslinger G. Bedside-to-bench pharmacology: a complementary concept to translational pharmacology. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87:647-9.
72. Maxwell SR, Webb DJ. Clinical pharmacology – too young to die. *Lancet*. 2006;367:779-80.
73. McMahon A, Conway DI, MacDonald TM. The unintended consequences of clinical trials regulation. *PLoS Medicine*. 2009;6:e1000131.
74. Melese T, Lin SM, Chang JL, et al. Open innovation networks between academia and industry: an imperative for breakthrough therapies. *Nat Med*. 2009;15:502-7.
75. Molokhia M, McKeigue P. EUDRAGENE: European collaboration to establish a case-control DNA collection for studying the genetic basis of adverse drug reactions. *Pharmacogenomics*. 2006;7:633-8.
76. Montero Ruiz E, López Álvarez J. Fiabilidad de los ensayos clínicos aleatorizados publicados *Med Clin (Barc)*. 2009;133:26-30.
77. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med*. 2007;167:1752-9.

78. Naik AD, Petersen LA. The neglected purpose of comparative-effectiveness research. *N Engl J Med*. 2009;360:1029-31.
79. Navarro JV, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2006;354:731-9.
80. Newsome BM, Ernstoff MS. The clinical pharmacology of therapeutic monoclonal antibodies in the treatment of malignancy: Have the magic bullets arrived? *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66:6-19.
81. Oscarson M. Pharmacogenetics of drug metabolizing enzymes: importance for personalized medicine. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41:398-410.
82. Peiró S. ¿Se puede confiar en los resultados de la investigación clínica? *Humanitas*. Humanidades Médicas nº 5, julio 2006. Tema del mes on line. Disponible a: http://www.fundacionmhm.org/www_humanitas-es_numero_5/revista.html (consultat el 6 de febrer de 2010).
83. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as a cause of admissions to hospital: prospective analysis of 18.820 patients. *BMJ*. 2004;329:15-9.
84. Platt R, Wilson M, Chan KA, et al. The new Sentinel Network –improving the evidence of medical product safety. *N Engl J Med*. 2009;361:645-7.
85. Podolsky SH, Greene JA. A historical perspective of pharmaceutical promotion and physician education. *JAMA*. 2008;300:831-3.
86. Puig-Junoy J. Receptes i dèficit públic. *El Periódico*, 1 de juny de 2010. pàg. 7
87. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. *BOE* nº 33, 7 de febrero de 2004; p. 5429-43.
88. Rice M. New data on clinical trials directive in Europe show few favourable outcomes. *J Nat Can Inst*. 2006;98:159-60.

89. Ritter JM. Drug regulation and therapeutic efficacy. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65:801-2.
90. Robinson DK, Sethuraman N. How innovative technology is moving biologics into the 21st century. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87:261-3.
91. Royal College of Physicians. Innovating for health: patients, physicians, the pharmaceutical industry and the NHS. Report of a Working Party Londres: RCP; 2009.
92. Ruiz S, Abad-Santos F. Regulación y evaluación de los ensayos clínicos en terapia celular. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:35-9.
93. Samani RJ, Tomaszewski M, Schunkert H. The personal genome – the future of personalized medicine. *Lancet*. 2010;375:1497-8.
94. Shapiro AK, Shapiro E. The powerful placebo. From ancient priest to modern physician. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1997.
95. Shurin SB, Nabel EG. Pharmacogenomics - ready for prime time. *N Engl J Med*. 2008; 358:1061-3.
96. Sikorski R, Yao B. Visualizing the landscape of selection of biomarkers in current phase III oncology clinical trials. *Sci Transl Med*. 2010;2:34ps27.
97. Smith RL. Made information about clinical trials publicly available. *BMJ*. 2009;338:b2473.
98. Stegmeier F, Warmuth M, Sellers WR, et al. Targeted cancer therapies in the twenty-first century: lessons from imatinib. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87:543-52.
99. Steinbrook R. Saying no isn't NICE – the travails of Britain's National Institute of Clinical Excellence. *N Engl J Med*. 2008;359:1977-81.
100. Stewart PM, Stears A, Tomlinson JW, et al. Regulations – the real treat to clinical research. *BMJ*. 2008;337:1085-7.

101. Timmmermans S, Mauck A. The promises and pitfalls of evidence-based medicine. *Health Aff (Millwood)*. 2005;24:18-28.
102. Trusheim MR, Berndt ER, Douglas FL. Stratified medicine: strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers. *Nature Rev Drug Discov*. 2007;6: 287-93.
103. Tuinis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: increasing value of clinical research for decision making in clinical and health policy. *JAMA*. 2003;290:1624-32.
104. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*. 2008;358;252-60.
105. Vallance P, Williams P, Dollery C. The future is much closer collaboration between industry and academic medical centers. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87:525-7.
106. Van der Hoft CS, Sturkenboom MCJM, Van Groothust K. Adverse drug reactions-related hospitalizations: A nationwide study in the Netherlands. *Drug Saf*. 2006;28:161-8.
107. Van Lare JM, Conway PH, Sox HC. Five next steps for a national program for comparative-effectiveness research. *N Engl J Med*. 2010;362:970-3.
108. Vieta A, Badia X. Desigualdades en la financiación de medicamentos entre comunidades autónomas en España. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:364-8.
109. Volpp KG, Das A. Comparative effectiveness - thinking beyond medication A versus medication B. *N Engl J Med*. 2009;361:331-3.
110. Waldman SA, Terzic A. Molecular therapeutics from knowledge to delivery. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;87:619-23.
111. Walley T, Breckenridge A. Pharmacoeconomics comes of age? *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84:279-80.

112. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med.* 2003;348:529-537.

113. Zerhouni EA. US biomedical research: basic, translational and clinical sciences. *N Engl J Med.* 2005;294:1352-8.

Discurs de resposta llegit per l'Acadèmic Numerari

XAVIER FORN I DALMAU

Excel·lentíssim Sr. President,

Molt Il·lustres senyores i senyors acadèmics,

Senyores i senyors

Fa uns cinquanta anys vaig coincidir amb el Professor Francesc Jané Carrencà a la Càtedra de Farmacologia del Professor Francisco García Valdecasas al inici de les nostres carreres. Tots dos vàrem ser seduïts per la personalitat de García Valdecasas, la seva dedicació a una docència i recerca de gran qualitat, l'ambient de treball i entusiasme del seu laboratori i la vàlua dels seus col·laboradors. Fóra l'inici de la nostra vocació, que vàrem continuar per vies diferents però paral·leles, treballant ell en la vessant clínica i jo en la vessant experimental de la Farmacologia. Això m'ha permès seguir ben de prop la seva fecunda trajectòria professional i conrear una bona amistat. Després d'un llarg període aquesta tarda tenim la satisfacció d'assistir a l'ingrés del Professor Francesc Jané a la nostra Reial Acadèmia i jo tinc l'honor de donar-li la benvinguda oficial.

El Professor Francesc Jané es llicencià a la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona l'any 1963. Dos anys abans havia obtingut la plaça d'alumne intern per oposició a la Càtedra de Farmacologia de la mateixa Facultat. Va continuar com Professor Ajudant, Professor Adjunt interí i finalment com Professor Adjunt numerari. Els anys 1967 i 1968 va treballar en el prestigiós Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri de Milà, en aquells temps un dels més ben dotats i reconeguts d'Itàlia. L'any 1970 es va doctorar en Medicina i Cirurgia amb una tesi experimental de farmacologia, dirigida pel Professor García Valdecasas i guardonada amb Premi Extraordinari. Aviat va manifestar-se el seu interès per una orientació clínica de la farmacologia al fer-se responsable del Cours de Terapèutica Aplicada de Doctorat, i dirigir després el Cours Monogràfic de Doctorat de Farmacologia Clínica. Aquesta ràpida

i brillant primera etapa de la seva carrera professional va culminar al guanyar per oposició la plaça de Professor Agregat Numerari de Farmacologia a la Facultat de Medicina de la Universitat de Múrcia.

És un fet curiós de la història de la ciència que la farmacologia, i encara més la farmacologia clínica, hagin estat unes de les últimes branques de la medicina experimental que s'han fonamentat i establert com a ciències independents. Es considera a François Magendie i al seu deixeble Claude Bernard com els iniciadors de la fisiologia experimental al segle XIX. Són molt conegudes les seves investigacions sobre el efectes paralitzants dels extractes de curare, però com a fisiòlegs estaven més interessats en la seva aplicació per esbrinar el mecanisme de la funció neuromuscular que en l'estudi sistemàtic de les propietats d'aquest fàrmac. Mentrestant els progressos de la Química Orgànica havien permès obtenir molts fàrmacs en forma químicament pura, ja fos per aïllament dels continguts en productes naturals o per síntesi química, i això va facilitar els estudis experimentals quantitativs. El primer laboratori dedicat exclusivament al estudi de fàrmacs va ser creat per Bucheim l'any 1860, però va ser el seu deixeble Schmiedeberg a la Càtedra de Farmacologia d'Estrasbourg qui -durant quasi cinquanta anys a finals del segle XIX i principis del XX-, va assolir un gran prestigi i va atreure nombrosos investigadors que van crear les primeres escoles de farmacologia experimental a Europa i Estats Units. Un d'aquests deixebles fóu Teófilo Hernando, qui va ocupar la primera Càtedra de Farmacologia creada a Espanya a la Facultat de Medicina de Madrid.

Hernando, metge farmacòleg, i també un gran intel·lectual i humanista, estava preocupat per la poca atenció que donaven aleshores els clínics a la terapèutica, i va aconseguir que es modifiqués el pla d'estudis per afegir una assignatura de Terapèutica Clínica a l'últim curs de la llicenciatura. Hernando tenia un fort lligam professional i amistós amb Juan Negrín, el Catedràtic de Fisiologia que havia creat un Institut de Fisiologia amb un esperit de renovació i treball il·lusionat comparable a un Institut similar, orientat a l'excel·lència científica, que August Pi i Sunyer dirigia a Barcelona. García Valdecasas va treballar uns anys amb Hernando, per passar després a l'Institut de Fisiologia de Negrín, del que era Professor Ajudant per oposició just abans de que la Guerra Civil de 1936 acabés amb totes aquelles il·lusions. El laboratori de farmacologia experimental dirigit pel Professor García Valdecasas a la Universitat de

Barcelona va donar continuïtat a aquelles iniciatives renovadores i va ser el bressol d'una reconeguda Escola de Farmacologia, però el seu interès per la terapèutica va ser també decisiu pel desenvolupament de la Farmacologia Clínica al nostre país. La formació que va rebre a Madrid al costat dels dos grans mestres mencionats va sustentar aquesta visió amplia de la farmacologia que tenia García Valdecasas.

El Dr. Jané va col·laborar, i reconeix també com a mestres, al Professor Josep Antoni Salvá i al Professor Josep Laporte. Per iniciativa de García Valdecasas algunes de les lliçons de l'esmentat curs de Terapèutica Aplicada es varen recollir en una publicació amb un contingut i amb un títol -Patologia Farmacològica- que s'anticipava amb una gran intuïció al important tema dels efectes indesitjables dels medicaments. Posteriorment Laporte, amb la col·laboració de membres de la Càtedra, entre ells el Dr. Jané, va dirigir la publicació d'un llibre titulat "Bases Farmacològiques de la Terapèutica Medicamentosa" del que se'n varen fer moltes edicions. Va ser una de les primeres publicacions que va presentar de forma coherent tots els coneixements bàsics per a una terapèutica racional, així com les línies fonamentals de la naixent farmacologia clínica.

Laporte es va incorporar a la Universitat Autònoma de Barcelona com Catedràtic de Farmacologia Clínica l'any 1970. Fou el primer Catedràtic amb aquesta denominació a tot l'Estat Espanyol. A diferència de l'època en que Teófilo Hernando feia a contracorrent les seves propostes, ara l'ambient científic era propici a tot el món pel creixement d'una nova disciplina. És significatiu que el mateix any l'OMS definís en un document les funcions de la farmacologia clínica. Laporte va fer un esforç molt eficaç per a consolidar la nova especialitat a nivell docent i hospitalari, i va sapiguer formar un nucli de joves farmacòlegs, capdavanters en farmacovigilància i realització d'assajos clínics, que tindria una forta projecció a Catalunya i després a la resta de l'Estat.

El Professor Jané s'incorpora per trasllat des de Múrcia a la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma l'any 1976. Les demostrades aptituds del Dr. Jané, acompanyades d'un caràcter amable, conciliador però ferm a la vegada, i la seva constància i aplicació en el treball, varen fer possible en pocs anys la consolidació d'un important nucli de docència i recerca. En el camp docent fôu anomenat Director del Departament de Farmacologia i Terapèutica l'any 1976, i promogut a Catedràtic

l'any 1984. Ha dirigit 19 tesi doctorals i ha publicat més de 250 treballs científics. Director de la Unitat de Farmacologia Clínica des de 1979, i Director del Servei de Farmacologia Clínica des de 1993 fins al 2009. Va impulsar la creació, l'any 1981 de l'Àrea d'Investigació Farmacològica, posteriorment Centre d'Investigació Farmacològica, pioner a l'Estat Espanyol per a estudis de medicaments en humans, en particular en les seves avaluacions inicials. Ha estat un centre d'un gran ajut per a la indústria farmacèutica per a realitzar estudis de Fase I, tant en pacients com en voluntaris sans, ja que fins aleshores només hi havien centres d'aquest tipus, ben organitzats i equipats, a l'estranger. Des de la seva creació en aquest centre s'han realitzat més de 300 estudis amb medicaments. Per poder iniciar les activitats es va constituir el Comitè d'Assaigs Clínics, el primer a l'Estat, presidit durant molts anys pel Dr. Jané, i amb atribucions que s'estenien a tot l'Hospital. Des de la seva creació aquest Comitè ha avaluat prop de 3.000 protocols d'assajos clínics.

El Professor Jané ha ocupat càrrecs de responsabilitat en molts organismes reguladors nacionals i internacionals, dels que en destacaré només alguns. Ha estat Vocal i President (1979-1990) de la "Comisión Nacional de la Especialidad de Farmacología Clínica", "Vocal de la Comisión Nacional para el Uso Racional de Medicamentos", Expert de l'Agència Europea d'Avaluació de Medicaments (1995-2007) i Membre de la Comissió Assessora del Servei Català de la Salut per als assaigs clínics amb medicaments (1997-2004). Entre d'altres distincions és Acadèmic Numerari de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya i recentment li fou concedit el Premi a l'Excel·lència Professional 2009 del Col·legi Oficial de Metges de Barcelona.

A principis del segle XX, davant de la ineficàcia i perillositat d'una majoria de tractaments mèdics, molts clínics eminents havien adoptat una posició de nihilisme terapèutic. Aquesta actitud va canviar amb el descobriment de les sulfamides i la penicilina, i per l'explosió farmacològica que es va iniciar després de la Segona Guerra Mundial. Però la situació del mercat farmacèutic era molt caòtica doncs hi havia molt poques regulacions o mecanismes per a assegurar l'eficàcia o la seguretat dels medicaments. I de sobte l'any 1960 apareixen mil·lers de nadons amb malformacions terribles produïdes per la ingesta d'un medicament durant la gestació. Aquest anomenat desastre de la talidomida va pro-

vocar un canvi total en l'actitud dels metges i de la societat enfront del medicament i en les polítiques de regulació i control.

El Dr. Jané ens ha donat en el seu discurs una anàlisi molt completa i aclaridora de la situació actual del medicament. I per una millor visió del conjunt ho ha fet des de tres punts de vista. En primer lloc ha considerat què és i que es pot esperar del medicament com instrument terapèutic. Després reflexiona sobre els condicionants de la seva correcta utilització clínica, i en tercer lloc profunditza amb visió de futur en el seu impacte en la societat i en el sistema sanitari.

L'explosiva introducció de nous i potents medicaments durant el segle passat ha causat un gran impacte en la pràctica totes les especialitats mèdiques i quirúrgiques. Els medicaments no solament tenen aplicacions terapèutiques pel tractament o prevenció de malalties, són també importants agents diagnòstics, i afecten moltes funcions fisiològiques, com la fertilitat o la sexualitat, i funcions mentals com la memòria. Es comença a parlar fins i tot de fàrmacs del benestar, i és evident que els medicaments tenen una gran transcendència sanitària i social. Els èxits del passat havien fet concebre esperances, d'un progrés accelerat esperonat per la biologia molecular. Aquestes previsions eren massa optimistes, ja que és obvi que el progrés terapèutic s'ha alentit. El Dr. Jané, en la primera part del seu discurs dedica una particular atenció al fet de que el flux elevat de nous medicaments del segle passat s'ha reduït fins convertir-se en un degoteig. Fa una profunda anàlisi dels molts factors que poden explicar aquest fenomen, com l'esgotament dels models clàssics basats en receptors, canals iònics o enzims, i a l'excessiva regulació i encariments dels desenvolupaments clínics. Amb molt bon criteri fa també suggeriments per millorar la innovació medicamentosa.

Crec que un factor que incideix molt en aquest alentiment és l'orientació de la indústria farmacèutica cap a la recerca de productes biotecnològics, estimulada per la perspectiva de més innovació i beneficis. Contribueix també a aquest canvi de rumb la reducció de la rendibilitat dels medicaments clàssics degut a la competència dels genèrics i a la reducció efectiva del període de protecció de les patents. Però la gran revolució terapèutica que molts esperaven després de la finalització de la seqüenciació del genoma humà l'any 2000 no s'ha produït. Francis Collins, actual director dels NIH a Estats Units, va predir en aquells mo-

ments que en deu anys es disposaria de proves genètiques i tractaments preventius i curatius personalitzats per a moltes malalties cardiovasculars i càncers. Molts d'altres varen fer prediccions similars. Però els avenços han estat molt més modestos. El coneixement del genoma humà ha canviat molt la manera de fer recerca biomèdica, i s'han fet enormes progressos a nivell de biologia molecular en tècniques i coneixements, però la regulació genètica és més complexa del que semblava. Els projectes a gran escala per a identificar polimorfismes d'un sol nucleòtid, amb incidències superiors a un cinc per cent de la població, per associar-los a malalties i trobar possibles terapèutiques no han donat, amb unes poques excepcions, en especial a nivell de metabolisme de fàrmacs, els fruits esperats, i la recerca s'està orientant cap a variants genètiques menys freqüents i cap a les extenses regions del ADN genòmic que no codifica proteïnes. El camí és més envitricollat del que es preveia, però els fonaments per l'optimisme de fa deu anys penso que segueixen vigents.

En la segona part del seu discurs actualitza un tema de tant futur com el tractament personalitzat i la farmacogenòmica, i ens presenta els medicaments des de el punt de vista de la seva correcta prescripció en funció de la valoració dels possibles beneficis i riscos que pot comportar la seva administració. És notable que la valoració objectiva d'aquests paràmetres amb mètodes científics es va introduir en terapèutica molt més tard que en la majoria de ciències experimentals. Avui tothom accepta que l'assaig clínic aleatoritzat i comparatiu és el principal mètode, quan no l'únic, per demostrar l'eficàcia de qualsevol intervenció terapèutica. Però cal recordar que el primer assaig fet segons una metodologia que avui exigeix qualsevol agència reguladora no es va realitzar fins l'any 1947. Ens referim a l'assaig clínic dissenyat per Bradford Hill per valorar l'eficàcia de l'estreptomocina a la tuberculosi pulmonar. Prèviament, en una sèrie d'articles a *The Lancet*, Bradford Hill havia exposat els principis fonamentals tècnics i estadístics del assaig clínic controlat i aleatoritzat. Aquest primer assaig va incorporar també sofisticades tècniques d'emascament i va donar uns resultats incontrovertibles que varen marcar un nou camí. L'aportació conceptual que ha fet la Farmacologia Clínica amb la introducció del assaig clínic controlat i aleatoritzat ha estat d'enorme transcendència i és el pilar fonamental de la nova medicina científica basada en l'evidència.

En l'última part del seu discurs debat la utilització dels medicaments en el nostre sistema de sanitat pública, tema sempre delicat i sensible, i més encara en temps en que patim una crisi econòmica. Tot i aplicar diverses mesures correctives resulta molt difícil per a l'Administració controlar efectivament la despesa farmacèutica. Molts països comencen a exigir per autoritzar o reemborsar un nou medicament, que a més de tenir un favorable quocient benefici/risc, sigui cost-efectiu comparat amb tractaments ja existents. Apareix un nou terme, la farmacoeconomia, que aplica tècniques d'avaluació cost-benefici, i els governs comencen a destinar recursos importants per investigar l'efectivitat comparativa de tot tipus de tractaments i de procediments diagnòstics. És molt segur que els nous medicaments biotecnològics seran substancialment més cars, una despesa que només podrà ser assumible per la sanitat pública si en resulta una equació cost-eficàcia favorable, mesurable en paràmetres objectius i traduïbles econòmicament, com per exemple anys ajustats de vida o ingressos hospitalaris.

El magnífic discurs del Dr. Jané ens ha donat una visió completa del medicament i ens ha il·lustrat sobre la seva creixent importància i complexitat, les esperances que suscita, i els perills que cal considerar. Però també ens ha fet veure que un tractament tan ampli, profund i crític d'aquest tema només pot estar a l'abast d'un expert que hagi assolit un alt nivell a les principals vessants, tan complexes i diverses, de la Farmacologia Clínica. L'Acadèmia s'enriqueix amb la incorporació d'un eminent professional amb uns coneixements i experiència tan extensos, i com colofó de les meves paraules de benvinguda prego al nostre Excel·lentíssim Senyor President que es digni lliurar al Professor Francesc Jané els distintius que l'acreditaran com Acadèmic Numerari d'aquesta Corporació.

He dit.

