

Análisis de contenido textual en el diagnóstico de fallos del proceso de desarrollo de medicamentos

Textual Content Analysis in the Diagnosis of Failures in the Drug Development Process

Lisel Viña Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9972-5420>

Patricia Sierra Blazquez² <https://orcid.org/0000-0002-8115-6984>

Mercedes Delgado Fernández³ <https://orcid.org/0000-0003-2556-1712>

Regla de la Caridad Herrera Ruiz¹ <https://orcid.org/0000-0002-9153-7860>

Yamira Busutil Sosa¹ <https://orcid.org/0000-0002-8287-7003>

¹Centro de Inmunología Molecular, Dirección de Calidad, La Habana, Cuba.

²Centro de Inmunología Molecular, Dirección comercial. La Habana, Cuba.

³Escuela Superior de Cuadros del Estado y del Gobierno. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: lisel@cim.sld.cu

RESUMEN

Introducción: A nivel mundial, el desarrollo de medicamentos posee baja eficiencia y eficacia. Se exponen varias razones de sus causas, pero rara vez se fundamentan con estudios basados en datos recogidos sistemáticamente. Esto dificulta el diseño de soluciones efectivas.

Objetivos: Proponer la aplicación del análisis de contenido textual al estudio de la documentación técnica de la empresa, para diagnosticar fallos en el proceso de desarrollo farmacéutico, e ilustrar su empleo y utilidad en un caso de estudio.

Métodos: Se analizaron las cartas que durante 10 años emitió el Centro Estatal para el Control de Medicamentos y Dispositivos, en respuesta a las solicitudes de autorización de ensayos clínicos o de registro sanitario de medicamentos que realizó el Centro de Inmunología Molecular.

Resultados: La codificación del texto y la medición de la frecuencia de aparición de frases mostraron que los fallos más frecuentes están relacionados con las categorías “producto” y “estudios clínicos”. Se comprobó que la agencia reguladora realizó más señalamientos acerca del control de los resultados que sobre las tareas de diseño, y que la “fundamentación de las especificaciones de calidad” es el fallo más reiterado. Mediante la cuantificación de la coocurrencia de los fallos, se pudo evidenciar la posible interdependencia o causa raíz común entre diferentes tipos de fallos.

Conclusiones: El descubrimiento de un nuevo conocimiento, a partir del análisis de los textos, permitió identificar soluciones, para contribuir a mitigar las causas del fallo detectadas, y reducir los costos en tiempo y recursos en el desarrollo de los productos.

Palabras clave: análisis cualitativo; descubrimiento del conocimiento; diagnóstico de fallos; desarrollo de medicamentos; industria farmacéutica.

ABSTRACT

Introduction: Drug development on a global scale has low efficiency and effectiveness. Several reasons are listed as causes, but they are rarely supported by studies based on systematically collected data. This makes difficult designing effective solutions.

Objectives: To propose the application of textual content analysis to the study of a company's technical documentation, to diagnose failures in the pharmaceutical development process, and to illustrate its use and usefulness in a case study.

Methods: Analysis of the letters issued over a 10-year period by the State Center for the Control of Drugs and Devices in response to requests for authorization of clinical trials or for sanitary registration of drugs developed by the Center for Molecular Immunology.

Results: The coding of the text and the measurement of the frequency of appearance of phrases showed that the most frequent failures are related to the categories “product” and “clinical studies”. It was found that the regulatory agency made more comments about the control of results than about the design tasks, and that the “justification of quality specifications” is the most repeated failure. By quantifying the co-occurrence of the failures, the possible interdependence or common root cause between different types of failures could be noted.

Conclusions: The discovery of new knowledge, based on the analysis of the texts, allowed to identify solutions and mitigate the causes of the detected failure, and to reduce the costs in time and resources in the development of the products.

Keywords: qualitative analysis; knowledge discovery; failure diagnosis; drug development; pharmaceutical industry.

Recibido: 14/11/2023

Aceptado: 14/06/2024

Introducción

Durante décadas el proceso de desarrollo de productos (PDP) en la industria farmacéutica a nivel mundial se ha caracterizado por su baja eficiencia y su baja eficacia.^(1,2) Según el estudio publicado por la Asociación de Gestión y Desarrollo de Productos (PDMA, por sus siglas en inglés), la tasa de éxito global del PDP en el mercado se ha mantenido estable y cercano al 60 % desde 1990.⁽³⁾ En cambio, los reportes que analizan el sector específico de la industria farmacéutica estiman que solo entre el 7,9 y el 13,8 % de los programas de desarrollo de medicamentos llegan al mercado con éxito.^(4,5,6,7) Este alto porcentaje de fallos contribuye a los elevados precios de los medicamentos, pues en ellos se internalizan los costos de todos los proyectos de desarrollo que no logran llegar al mercado.^(8,9) Por otra parte, el PDP en la industria farmacéutica se caracteriza por una larga duración con un promedio de 14 años, lo que contribuye también a los elevados costos.^(10,11)

Desde el punto de vista de la salud pública existe una verdadera urgencia por atender estos problemas, debido a la inaccesibilidad real a tratamientos eficaces que sufren millones de pacientes en el mundo, tanto por sus altos precios como por la persistencia de enfermedades a las que aún no se les ha encontrado solución terapéutica.

Para lograr la solución de un problema es determinante comenzar por un correcto diagnóstico de sus causas. Sin embargo, la literatura científica y técnica es escasa en cuanto a los métodos utilizados para diagnosticar las causas de los fallos del PDP de la industria biofarmacéutica. Más escasos aún son los reportes acerca de los métodos empleados en el diagnóstico de los fallos técnico específicos en que incurre la empresa, y que provocan el fracaso de sus proyectos de desarrollo.^(12,13) Incluso, se ha reportado que forma parte de la cultura de la industria biofarmacéutica tomar decisiones, a partir de los juicios humanos más que por métodos analíticos formales.^(14,15,16) Por lo que, no se dispone de suficientes conocimientos objetivos y científicamente fundamentados sobre los fallos en el desarrollo de productos biofarmacéuticos para eliminar o atenuar sus causas.

Por otra parte, en cada empresa biofarmacéutica existe una oportunidad que puede ser explorada para realizar este diagnóstico, mediante el análisis de la documentación técnica, que posee la empresa, relativa al desarrollo de medicamentos. Un ejemplo son las cartas que reciben como respuesta de las agencias reguladoras nacionales cuando solicitan una autorización de ensayo clínico (AEC) o de registro sanitario (RS). Las agencias expresan en ellas una valoración detallada acerca de los fallos del desarrollo y la calidad alcanzada por cada producto. Estas cartas poseen una estructura simple organizada en epígrafes, que se corresponden con los acápites del expediente regulatorio del producto en evaluación. Aunque estas fuentes de información contienen datos no totalmente estructurados y no utilizan un lenguaje normalizado, su análisis puede contribuir a la extracción de conocimiento para abordar la mejora del PDP.

Los objetivos de la investigación fueron proponer la aplicación del análisis de contenido textual al estudio de la documentación técnica de la empresa para diagnosticar fallos del proceso de desarrollo farmacéutico e ilustrar su empleo y utilidad en un caso de estudio.

Métodos

Base documental

Para el diagnóstico de las causas de fallo del PDP se evaluaron todas las cartas emitidas por la agencia reguladora cubana, el Centro Estatal para el Control de Medicamentos y Dispositivos, (CECMED) en respuesta a las solicitudes de autorización presentadas por el Centro de Inmunología Molecular (una empresa biofarmacéutica cubana). Estos documentos se tomaron del repositorio digital de la empresa en formato pdf., previamente obtenidos a partir de digitalizar el original impreso. De todas las cartas emitidas, se seleccionaron aquellas (57) que cumplieron con los siguientes requisitos: estar relacionadas con una solicitud de AEC o una solicitud de otorgamiento de RS; que la respuesta de la agencia fuese

de rechazo del trámite o la solicitud de completamiento de la documentación; y, por último, que hubiesen sido emitidas entre enero de 2009 y diciembre de 2019.

El estudio se limitó hasta 2019, pues el impacto de la pandemia provocada por el SARS-COV-2 en los años 2020-2022 modificó profundamente el modo de gestionar el proceso de desarrollo de medicamentos tanto en el mundo como en Cuba. A pesar de que, gracias a su flexibilidad, el método de análisis de contenido textual puede aplicarse en el diagnóstico de los fallos del PDP, en las nuevas circunstancias probablemente se obtendrían resultados diferentes.

Los textos se prepararon mediante el empleo del reconocimiento óptico de caracteres (OCR) para identificar caracteres y palabras de los documentos digitales.

Identificación de los fallos

En el estudio se consideró como fallo (o evidencia de fallo) del proceso de desarrollo todo cuestionamiento o señalamiento reflejado en la carta de la agencia que directamente contribuyó al cierre del trámite regulatorio o al rechazo de la solicitud, es decir, al fracaso del proyecto. También se consideraron fallos aquellos aspectos sobre los que la agencia exigió a la empresa que realizara un completamiento de la documentación, con independencia de si, luego de presentada, el trámite fue aprobado o no. Esta solicitud de información adicional se consideró como un fallo, pues para satisfacerla la empresa tuvo que incurrir en un retraso de sus tiempos de desarrollo, mayor o menor en dependencia de la complejidad de obtener, y presentar la nueva información solicitada.

Codificación de los fallos

Para clasificar los fallos, cada señalamiento de la agencia reguladora fue codificado según un sistema formado por tres niveles jerárquicos, y cada nivel, a su vez, se compuso de varias categorías. A cada categoría de cada nivel se le asignó una numeración. Durante la clasificación, a cada fallo se le hizo

corresponder una categoría por cada uno de los tres niveles. El conjunto de la numeración de las tres categorías ordenadas jerárquicamente constituye el código del fallo.

Las categorías de clasificación de los fallos dentro del primer nivel jerárquico se preconcebieron a partir de la experiencia de los investigadores y de lo establecido en la Regulación No. 21-08. “Requisitos para la autorización y modificación de ensayos clínicos”.⁽¹⁷⁾

En la tabla 1 se muestran las seis categorías que resultaron definidas para este nivel: aspectos formales, producto, proceso productivo, estudios no clínicos, estudios clínicos y gestión del trámite regulatorio.

Tabla 1 - Categorías de la codificación de fallos del primer nivel jerárquico

Código	Categorías del nivel 1	Correspondencia de la categoría con la estructura del expediente regulatorio u otros requerimientos de la regulación 21-08
1	Aspectos formales	Del lenguaje, formato o completamiento de la documentación presentada en cualquier parte del expediente
2	Producto	<p>Parte II. Información químico-farmacéutica-biológica</p> <p>1. Del ingrediente farmacéutico activo (IFA)</p> <p>Se excluyen los subacápites 1.3 y 1.5</p> <p>2. Del producto farmacéutico terminado (PFT)</p> <p>Se excluyen los subacápites 2.4, 2.5</p> <p>3. Estudios de estabilidad.</p>
3	Proceso productivo	<p>Parte II. información químico-farmacéutica-biológica</p> <p>1. Del ingrediente farmacéutico activo (IFA)</p> <p>1.3. Descripción del proceso de fabricación</p> <p>1.5. Descripción del sistema de cierre-envase contenedor</p> <p>2. Del producto farmacéutico terminado (PFT)</p> <p>2.4. Descripción del proceso de fabricación</p>

		2.5. Descripción del sistema de cierre-envase contenedor
4	Estudios no clínicos	Parte III. Información no clínica
5	Estudios clínicos	Parte IV. Información clínica
6	Gestión del trámite regulatorio	Relacionados con requisitos específicos sobre la interacción con la agencia reguladora; se incluye el incumplimiento de compromisos adquiridos ante la agencia en relación a la gestión de un trámite regulatorio

La selección de las categorías del primer nivel de codificación tuvo el objetivo de determinar cuáles son los aspectos generales a los que se asocia la mayor cantidad de fallos, y, posteriormente, evaluar qué áreas funcionales son las que más posibilidades tienen de contribuir a disminuir estos fallos (tabla 1).

El segundo nivel jerárquico tuvo el objetivo de evaluar el impacto que en el PDP tienen los fallos en las tareas de diseño, en contraposición con los fallos en la estrategia de control y los resultados. En este nivel se clasificó si el fallo correspondía a una de dos formas en que puede fracasar el PDP: o bien porque las especificaciones o los requisitos de calidad fueron mal diseñados, o bien porque los desafíos técnicos imposibilitaron la obtención de un resultado con las características esperadas.

En el tercer nivel jerárquico se incluyeron categorías relacionadas con los requisitos científicos y técnicos específicos relacionados con el fallo. Si bien en el primer y segundo nivel jerárquico de la codificación se incluyeron categorías que se preconcebieron o seleccionaron *a priori*, el tercer nivel se compuso tanto de categorías preconcebidas, a partir de la experiencia del codificador, como de categorías que emergieron durante el análisis de los datos.

Para la identificación de códigos, a partir del análisis de contenido, se emplearon las cartas emitidas entre 2009 y 2018. En un segundo análisis se evaluaron las cartas de 2019 con el sistema de códigos establecido.

El sistema de códigos generado se recogió en un documento, y este se actualizó, a medida que fueron emergiendo nuevos códigos, a partir del análisis de las cartas. Para disminuir las discrepancias que pudieran surgir en la codificación asignada entre codificaciones realizadas en disímiles momentos o por diferentes codificadores, en este documento se recogieron las descripciones de los códigos y principios generales, tenidos en cuenta durante la generación de códigos y la clasificación de los fallos. También se incluyeron ejemplos de los fallos científicos y técnicos específicos que podrían generar más dudas sobre en qué categorías clasificarlos.

Entre los principios se incluyó que durante la clasificación del fallo se debía asumir que lo señalado en la carta de la agencia reguladora era cierto y no una equivocación del evaluador de la agencia sanitaria. Este principio se basó en la consideración de que, si el expediente del producto se preparó de forma suficientemente organizada, clara, explícita y referenciada, un evaluador con la instrucción adecuada debería poder encontrar la información presente en el expediente y comprender el texto. Por tanto, si el evaluador no comprendió el texto, es un fallo del PDP.

Otro principio fue establecer que la codificación de los errores científicos y técnicos específicos identificados en las cartas se debía realizar, teniendo en cuenta el fallo directamente señalado por la agencia, y no según aquel que el codificador pudiera identificar como causa raíz del fallo señalado. Por ejemplo, si la agencia señaló que un anticuerpo monoclonal no poseía la capacidad esperada de inducir citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo, este se clasificó como un “fallo en el cumplimiento de requisitos de calidad esperados”. Este se incluye dentro de la categoría “estrategia de control” del “producto” y su código sería “2.2.6”, aun cuando el clasificador conociera que la causa raíz se encuentra en el incorrecto diseño de la línea celular que no produce una adecuada glicosilación.

En ese caso, este sería un fallo en el “diseño” del “proceso productivo”, específicamente, en “las líneas y bancos celulares” con el código “3.1.1”. Siguiendo la causa raíz, a su vez, este fallo podría deberse a un incorrecto diseño de las especificaciones del producto, que debió definir la glicosilación necesaria para efectuar la actividad citotóxica; lo que se correspondería con un fallo en el “diseño” del “producto”, en particular en la “fundamentación del diseño de las especificaciones”, con código 2.1.5.

Estos dos principios, si bien no sobreestiman ni subestiman la cantidad de fallos totales detectados, sí pueden provocar un error de clasificación. Esta es una limitación de la codificación diseñada. Sin embargo, de esta manera se disminuye el sesgo introducido por el grado de conocimiento que, tanto el evaluador de la agencia reguladora como el que realiza la clasificación del fallo, poseen acerca de cada tema, y la historia del desarrollo de cada producto en particular.

Otro principio consistió en contabilizar como fallo independiente todo señalamiento que requiera realizar una acción correctiva independiente.

A continuación, se ejemplifica el proceso de codificación realizado, utilizando un fragmento de texto de una de las cartas.

“El límite de la especificación de pureza por SDS-PAGE que declaran ($\geq 80\%$) no coincide con el aprobado ($\geq 95\%$). Deben presentar elementos que justifiquen esta disminución de pureza y declarar el 20% de impurezas a qué especies corresponden.”

En la tabla 2 se muestran los resultados de la codificación.

Tabla 2 - Ejemplo de codificación del texto

Nivel jerárquico 1 (Acápites expediente regulatorio)	Nivel jerárquico 2 (Diseño vs. control)	Nivel jerárquico 3 (Fallo técnico específico)	Texto codificado	Código del fallo
2-Producto	2-Control	7-Manejo de los cambios del producto y sus controles	El límite de la especificación de pureza por SDS-PAGE que declaran ($\geq 80\%$) no coincide con el aprobado ($\geq 95\%$)	2.2.7
2-Producto	1-Diseño	5-Fundamentación del diseño de las especificaciones	Deben presentar elementos que justifiquen esta disminución de pureza	2.1.5
2-Producto	2-Control	2-Estudios de caracterización del producto	Declarar el 20 % de impurezas a que especies corresponden	2.2.2

Procesamiento de los resultados

Con los resultados de la codificación se calculó la frecuencia relativa de cada código, y se complementó con el análisis de la frecuencia de aparición de combinaciones de dos palabras en el texto.

La posible interdependencia o causa raíz común entre los diferentes tipos de fallos fue analizada a partir de la coocurrencia de cinco o más veces de dos tipos de fallos en una misma carta de rechazo.

Resultados y discusión

Los métodos del análisis cualitativo de contenido textual y la minería de textos, ampliamente empleados para el análisis de encuestas con preguntas abiertas y el análisis de grandes volúmenes de fuentes bibliográficas, provee de excelentes herramientas para abordar el estudio de las causas de fallo del PDP, a partir de la documentación técnica de la empresa. Mediante estos métodos, la complejidad de un texto se puede reducir cuando fragmentos relevantes de este son “traducidos” a textos más simples o códigos. Posteriormente, la frecuencia de aparición relativa o absoluta de estos códigos, unida a las frecuencias de aparición de palabras o combinaciones de palabras directamente tomadas del texto, puede ser sujeta a interpretación según los objetivos del investigador.

Con el estudio de las cartas del CECMED, el sistema de códigos quedó conformado finalmente con 137 códigos. Se detectó un total de 853 fallos en el período 2009-2018, correspondientes a 94 de los 137 códigos definidos, con una media de 16, un mínimo de uno y un máximo de 97 fallos por carta emitida. Esto significa que la agencia no detectó fallos para 43 de los códigos que fueron preconcebidos, a partir de la experiencia del codificador.

En la figura 1 se muestra la frecuencia relativa de los fallos según el nivel jerárquico 1, y se aprecia que la mayoría de los fallos identificados por el CECMED están relacionados directamente con la categoría “producto” o con la categoría “estudios clínicos”.

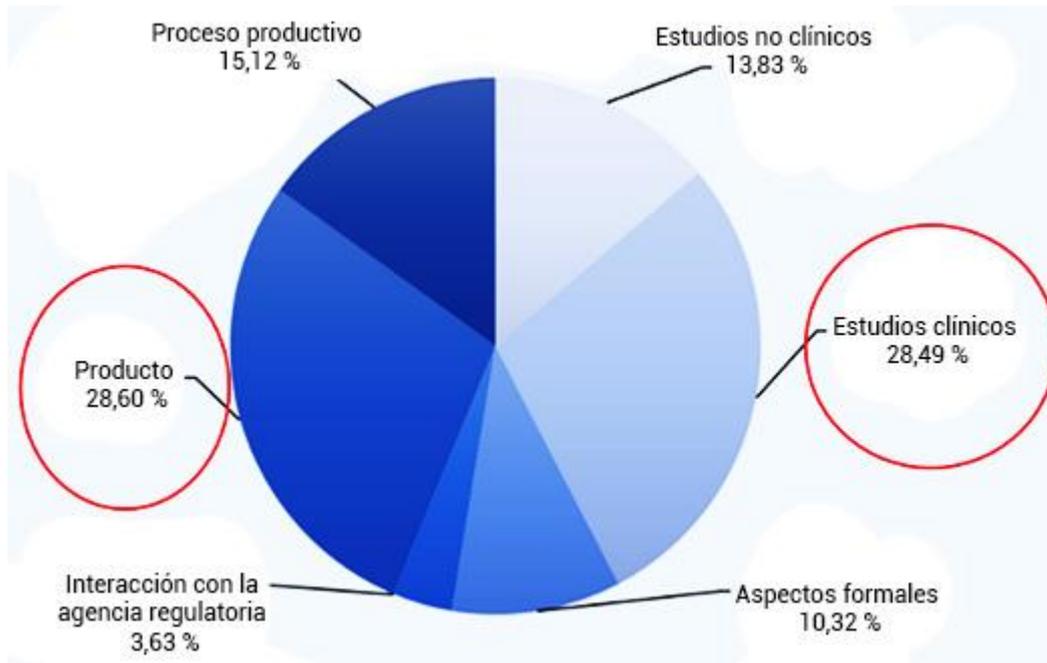


Fig. 1 – Frecuencia relativa de fallos de acuerdo al nivel jerárquico 1.

La causa de este hallazgo pudiera encontrarse en que no existe un área especializada en el diseño y caracterización del producto en la estructura organizacional de la empresa que, de existir, podría facilitar la coherencia entre estas dos tareas. En su lugar, estas tareas se encuentran dispersas en varias áreas funcionales, lo que dificulta la coordinación y ejecución de estas, mediante el seguimiento de un flujo de trabajo con metodologías definidas, tecnologías propias empleadas sistemáticamente con este objetivo, y con la adecuada retroalimentación de la información.

Específicamente, en cuanto a la carencia de un flujo de trabajo en las tareas de diseño del producto, se aprecia que es una práctica generalizada en la industria.⁽¹⁸⁾ Incluso, a pesar de presentar un enfoque de lo más avanzado en el entorno farmacéutico, la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés), en su Guía para el Desarrollo farmacéutico,⁽¹⁹⁾ limita el alcance de la estrategia de calidad por diseño, al diseño del “proceso productivo”. Este se realiza a partir de una definición previa sustentada en el análisis de riesgo que utiliza datos de experiencias anteriores, pero no suficientemente en la determinación experimental de los atributos críticos de calidad del producto.

La organización sí posee un área especializada para el diseño y ejecución de los “estudios clínicos”; sin embargo, los documentos que soportan estas tareas no son supervisados por el área de aseguramiento de la calidad de la empresa, lo cual propicia la comisión de errores en la actualización y trazabilidad de la información que se presenta, y de coherencia con la información procedente de otras etapas del proceso de desarrollo.

Algo similar ocurre con la elaboración del expediente que se entrega a la agencia reguladora como soporte de la solicitud de AEC o del RS. Aunque en la empresa existe un área especializada para realizar esta tarea, el expediente no se elabora según los procedimientos escritos ni es supervisada por el área de aseguramiento de la calidad. El expediente regulatorio es un documento de gran complejidad. Se compone de múltiples documentos fuentes o anexos que, además de ser elaborados por varios especialistas e investigadores de diferentes áreas funcionales de la empresa, se han creado a lo largo de los años (incluso décadas), en que transcurre el desarrollo del producto. Esto propicia la ocurrencia de errores de coherencia y homogeneidad de lenguajes entre las diferentes partes del expediente, lo que puede dificultar la comprensión del evaluador de la agencia reguladora.

Aunque los fallos en los “aspectos formales” ocupan un porcentaje relativamente bajo, en relación con el resto de los fallos, merecen que se les dedique atención por su relativa facilidad de solución. El abordaje de la mitigación de estos fallos debe corresponder, fundamentalmente, al área de aseguramiento de la calidad, donde deberán mejorarse los procedimientos de elaboración y revisión de los documentos fuentes del expediente regulatorio. La dificultad radica en que muchas veces la complejidad de esta actividad se subvalora, y no se tiene en cuenta que estos especialistas deben verificar el cumplimiento de los requisitos técnicos establecidos dentro y fuera de la empresa, y que cada decisión descrita se base en metodologías científicamente fundamentadas.

Esta verificación conlleva la complejidad adicional de tener que velar por la coherencia entre documentos de múltiple origen y de diferentes fechas de creación, con el objetivo de armonizar todo el volumen de información que la

empresa maneja, en primer lugar, para tomar sus decisiones y, posteriormente, para presentarla a la agencia.⁽²⁰⁾

En el análisis de la frecuencia de las combinaciones de palabras se obtuvo que entre las combinaciones más frecuentes se encontraron *Información clínica e Información química farmacéutica biológica*, que aparecieron en el 38,33 y 33,33% de las cartas, respectivamente. Ello muestra que son los acápites en que la agencia reguladora hizo señalamientos con más periodicidad (tabla 3).

Tabla 3 - Las 10 combinaciones de palabras más frecuentes en las cartas del CECMED

Combinación de dos palabras	Frecuencia	Documentos	Documentos %
Producto terminado	28	12	23,33
Información clínica	23	23	38,33
Actividad biológica	22	10	20
Información química (farmacéutica biológica)*	20	18	33.33
Solicitar completamiento	16	13	26,67
(Ingrediente) farmacéutico activo*	16	8	15.09
Ensayos clínicos	14	12	21,67
Información administrativa	14	8	15
Anticuerpo monoclonal	13	12	20
Información no clínica	9	9	15

Leyenda: *La búsqueda se realizó sobre combinaciones de 2 palabras, por lo que las combinaciones de 3 y 4 palabras aparecen en los resultados segmentadas en pares. Aquí se simplificaron los resultados y se mostraron como la combinación completa.

En el acápite *Información química farmacéutica biológica* el CECMED incluye los señalamientos relacionados con el “producto” y con el “proceso productivo”; sin embargo, se puede apreciar que en el primer lugar de frecuencia aparece la combinación *producto terminado*; en tercero la *actividad biológica*; y en sexto

(*ingrediente*) *farmacéutico activo*, todas relacionadas con la categoría “producto”. En cambio, no aparece ninguna combinación acerca de “proceso productivo”. Por lo que se reafirma que los fallos relacionados con la categoría “producto” son más frecuentemente señalados por la agencia que los relativos al “proceso productivo”. Los “estudios clínicos” resultaron doblemente representados entre las combinaciones más frecuentes (*información clínica y ensayos clínicos*), lo que coincide con los resultados de la codificación, donde los “estudios clínicos” son los responsables, junto con “producto”, de la mayor cantidad de fallos.

El análisis de la frecuencia de palabras brinda resultados que se obtienen directamente del texto, pues no ocurre ningún procesamiento de la información, como sí sucede con la codificación de textos, donde el texto original es interpretado y sustituido por categorías que reducen y simplifican la información. La coincidencia obtenida en este estudio entre los resultados de la codificación de fallos y el análisis de la frecuencia de palabras aporta validez a los resultados de la codificación.

En la figura 2 se graficó la frecuencia relativa de los fallos según los niveles jerárquicos 1 y 2, y se aprecia que en general el CECMED identificó más fallos relativos a la estrategia de control y sus resultados, que a las tareas de diseño. Sin embargo, esto no resultó homogéneo para todos los aspectos del expediente regulatorio. Para los “estudios no clínicos” y los “clínicos” la agencia reguladora detectó relativamente más fallos de diseño, que, para el resto de los acápites, que resultaron menos representados (15,5 %) en el “proceso productivo”. Es decir, que detectó, relativamente, más fallos de diseño en aquellos aspectos relacionados con la demostración de eficacia y seguridad (estudios clínicos y no clínicos), y menos fallos relativos al diseño tecnológico (producto y proceso productivo).

Estos resultados constituyen una confirmación de lo expresado anteriormente sobre la relegación de los aspectos del diseño del producto a un segundo plano en el entorno farmacéutico, específicamente, en el de las agencias reguladoras. Adicionalmente, se podría inferir que los códigos de fallo introducidos por el codificador de manera preconcebida, y que no se señalaron por la agencia,

muestran que las valoraciones de los evaluadores internos pueden diferir de las de los agentes externos.

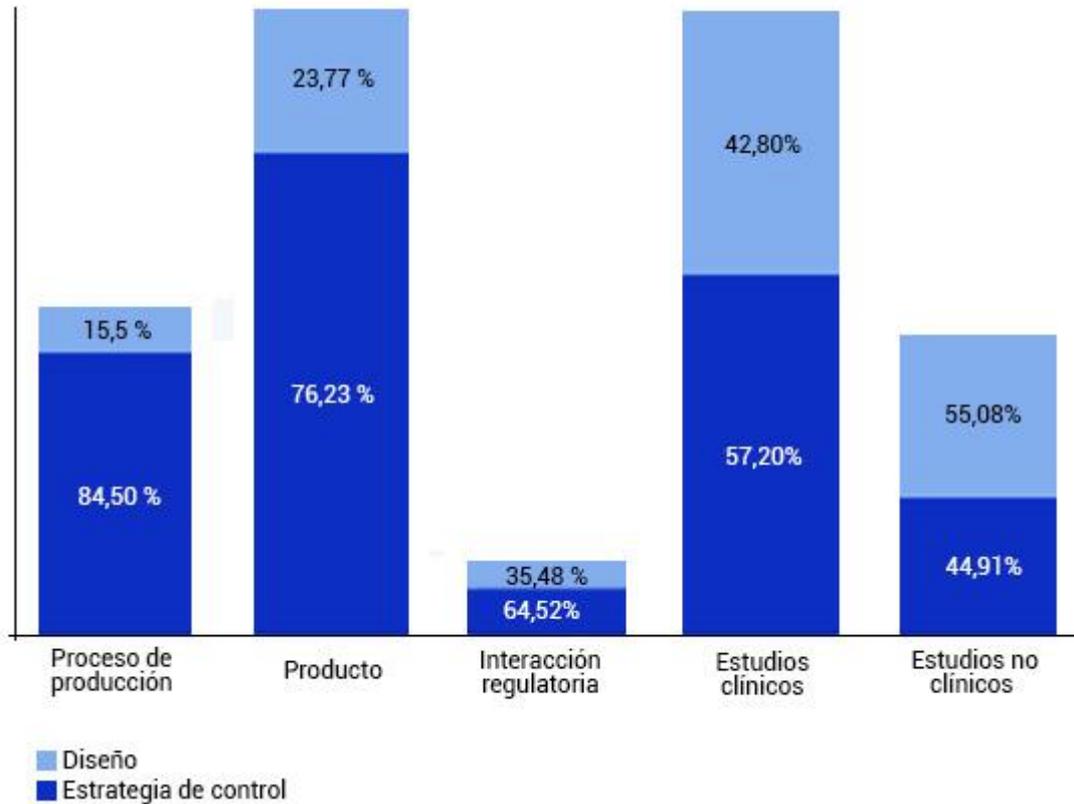


Fig. 2 – Frecuencia relativa de los fallos según los niveles jerárquicos 1 y 2.

El sesgo en la detección de fallos de diseño que introduce la agencia reguladora, debido a su enfoque exclusivo en la verificación de la seguridad y eficacia, y no en la eficiencia y eficacia global del proceso de desarrollo, puede ser resuelto al complementar el diagnóstico de las causas de fallo con el análisis de la documentación. Este debe contener valoraciones que contrapartes de negocio, asesores y los propios actores internos del PDP en la organización realicen sobre el proyecto de desarrollo. Esto permitirá incorporar nuevos códigos relacionados con los aspectos relativos a la factibilidad técnico-económica, comerciales, financieros, organizacionales, entre otros.

El análisis de los resultados en relación con el nivel jerárquico 3 de la codificación, donde se clasifican los fallos técnicos específicos, mostró que el 71,04 % de los fallos detectados se corresponden con 29 de las 97 categorías de fallos técnicos específicos identificados (fig. 3). Aunque el principio de Pareto no se cumple, esta heterogénea distribución permitirá concentrar los esfuerzos en aquellos fallos que más impactan en el éxito de la aprobación regulatoria.

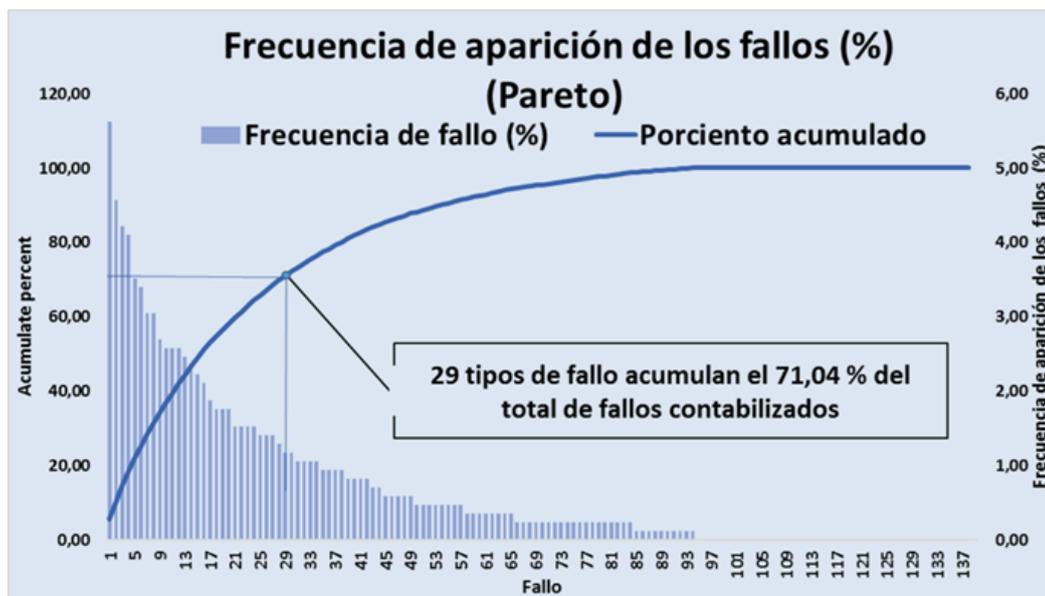


Fig. 3 – Frecuencia acumulada de fallos.

La tabla 4 muestra los 15 fallos científicos y técnicos específicos más frecuentes. A pesar de que en general el CECMED señala menos fallos de diseño que de control, el que más señaló está relacionado con la “fundamentación de las especificaciones de calidad” que es un fallo de diseño. Adicionalmente, también es uno de los fallos que aparecen en una mayor cantidad de cartas (23 %). Lo cual es un reflejo de que el éxito de todo el proyecto de desarrollo de un producto depende de cuan certera sea la definición de sus especificaciones de calidad.

Para la agencia reguladora lo más importante es garantizar la seguridad y eficacia del medicamento, verificada en los resultados de ensayos clínicos rigurosamente diseñados para probarlo. Sin embargo, dada la dificultad para lograr una alta

predictibilidad de los efectos biológicos en la población abierta, es comprensible que exija una fundamentación adecuada de las especificaciones como una contribución más a la disminución de la incertidumbre y del riesgo para los individuos que participarán en el estudio clínico, y, más aún, para los futuros pacientes. Lo mismo sucede con la “fundamentación del diseño del estudio clínico”, pues de su rigor dependerá que la experimentación en humanos sea verdaderamente útil para demostrar que los resultados biológicos son los esperados.

Tabla 4 - Los 15 fallos técnico específicos más frecuentes

Código	Total de fallos	Cartas	% Cartas
Fundamentación del diseño de las especificaciones	48	15	26,32
Completamiento de las pruebas de comparabilidad	39	8	14,04
Certificación de líneas celulares y su estabilidad genética	36	11	19,30
Manejo de los cambios del estudio clínico y sus controles	35	10	17,54
Diseño del consentimiento informado (CI)*	30	8	14,04
Fundamentación del estudio clínico (eficacia)	29	12	21,05
Estudios de caracterización del producto	26	11	19,30
Diferencias en comparabilidad de producto ante cambios, causas e impacto*	26	7	12,28
Organización de la investigación y logística del estudio clínico	24	13	22,81
Comité de ética	23	13	22,81
Comparabilidad de procesos ante cambios*	22	7	12,28

Desarrollo, PNO y calidad de la analítica (biomarcadores)*	22	4	7,02
Manejo de los cambios (proceso y sus controles)	21	10	17,54
Realización del estudio de estabilidad y resultados	20	15	26,32
Incoherencia información clínica	19	14	24,56

Legenda: PNO: Procedimiento normalizado de operación.

También se puede apreciar en la tabla 4 que los fallos relativos al manejo de los cambios se encuentran entre los más detectados, lo que, posiblemente, se debe al efecto de las estrictas exigencias de las agencias reguladoras para autorizar la aprobación de modificaciones con respecto a lo ya aprobado por ellas. Para ello se deben realizar demostraciones de que se ha producido un escaso o nulo impacto como consecuencia del cambio. Excepto los fallos marcados con asterisco, el resto de los aquí listados también se encuentran entre los 15 presentes en la mayor cantidad de cartas.

El análisis de la coocurrencia de dos tipos de fallo técnico específico en una misma carta mostró un alto grado de asociación entre los principales fallos. En la figura 4 se muestran las asociaciones entre los códigos más frecuentes. Mientras más gruesa es la línea conectora entre dos fallos, significa que más cantidad de veces coocurrieron ambos fallos. El más asociado con otros tipos de fallos resultó ser el relativo a la “realización del estudio de estabilidad del producto”. Este tipo de fallo coocurre con fallos del estudio clínico, del producto y del proceso productivo.

Este hallazgo se puede explicar porque, como se mencionó antes, los cambios que se necesiten introducir, tanto en el producto como en el proceso, deben ser aprobados por la agencia reguladora y entre las exigencias para la aprobación del cambio, se encuentra la presentación de un estudio donde se demuestre que los cambios introducidos no provocaron afectación a la estabilidad del producto. La valoración anterior se refuerza con la observación del alto grado de asociación que se obtuvo entre los fallos relativos al manejo de los cambios y a la demostración

de que estos no poseen un impacto negativo, mediante los estudios de comparabilidad.

El alto grado de asociación hallado entre los fallos generados por diferentes áreas funcionales que participan en las etapas del desarrollo apunta a la necesidad de mayor integración en la gestión del PDP, y a la multidisciplinariedad del trabajo del equipo que gerencia el desarrollo de un producto. Esto resulta coherente con lo descrito por otros autores, que concluyen que mientras más interdependencia posean los componentes o funciones de un producto, mayor deberá ser la integración del trabajo del equipo de desarrollo.⁽²¹⁾ Igualmente, durante la revisión final del expediente que se presentará a la agencia debe prestarse atención a la coherencia y complementariedad de la información preparada por diferentes actores.

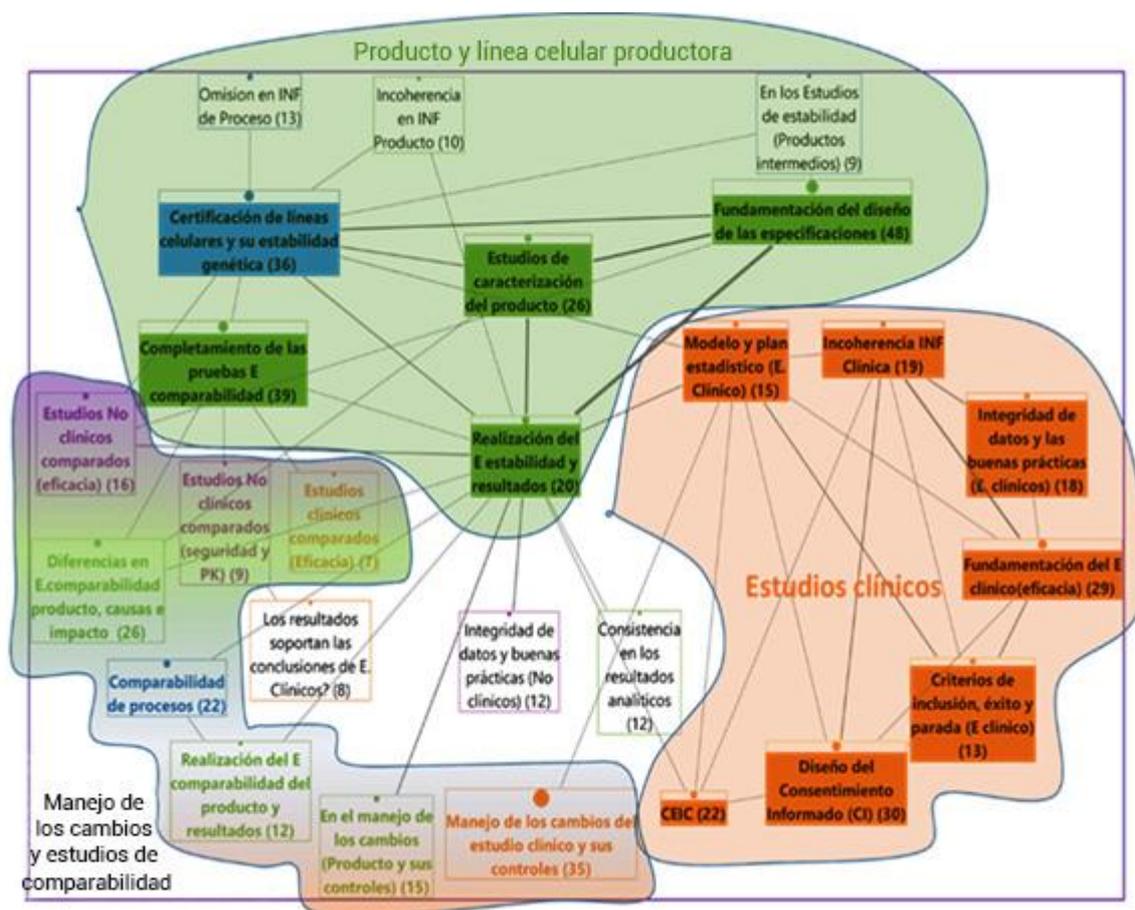


Fig. 4 – Coocurrencia de dos tipos de fallo técnico específico en una misma carta.

Por la evaluación de las siete cartas de 2019 se identificaron 38 fallos de 23 categorías diferentes. Entre los más frecuentes se volvieron a encontrar “fundamentación del diseño de las especificaciones”, “realización del estudio de estabilidad y resultados”, “estudios de caracterización del producto”, “comparabilidad de procesos” y “certificación de líneas celulares y su estabilidad genética”. Sin embargo, se señalaron cuatro fallos que no fue posible clasificar según los códigos diseñados anteriormente. Esto indica que no se puede afirmar que se haya alcanzado la saturación del sistema de codificación y, por tanto, el sistema de codificación que se emplee en el diagnóstico debe ser uno que permanezca abierto a la incorporación de nuevos hallazgos, teniendo en cuenta que la práctica institucional puede y debe ser cambiante para adaptarse a las nuevas situaciones y contextos. La idea de que la saturación verdadera no es posible en la práctica de la investigación cualitativa ha sido discutida anteriormente.⁽²²⁾

Se concluye que las herramientas del análisis de contenido textual mostraron ser suficientemente flexibles para adecuarse a diferentes tipos de productos y estados del desarrollo, así como la capacidad de abarcar la complejidad y multiplicidad de las funciones involucradas.

Su aplicación fue de gran utilidad para el diagnóstico de los fallos del proceso de desarrollo farmacéutico dentro de la empresa. Facilitó la identificación y fundamentación de nuevas formas de organización y métodos de trabajo, gracias al descubrimiento de conocimiento que se encontraba oculto y disperso en las cartas de la agencia reguladora.

El análisis de las valoraciones sobre el proceso de desarrollo de productos que realicen socios, asesores y actores internos de la organización permitiría identificar fallos que afecten la factibilidad técnico-económico, comercial, financiera, organizacional, entre otros aspectos.

El diagnóstico basado en datos, que pueden ser recogidos y analizados sistemáticamente, ofrece una oportunidad de robustecer el proceso de toma de decisiones para la prevención efectiva de los fallos del proceso de desarrollo de productos.

Referencias bibliográficas

1. Munos BH, Orloff JJ. Disruptive innovation and transformation of the drug discovery and development enterprise. NAM Perspectives. Discussion Paper, National Academy of Medicine, Washington, DC; 2016. DOI: <https://doi.org/10.31478/201607c>
2. Seyhan AA. Lost in translation: the valley of death across preclinical and clinical divide – identification of problems and overcoming obstacles. Transl Med Commun. 2019;4(18). DOI: <https://doi.org/10.1186/s41231-019-0050-7>
3. Lee H, Markham SK. PDMA comparative performance assessment study (CPAS): methods and future research directions. J Prod Innov Manag. 2016;33:3-19. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpim.12358>
4. Biotechnology Innovation Organization (BIO). Clinical development success rates and contributing factors 2011-2020 BIO. [acceso 31/03/2022]. Disponible en: <https://www.bio.org/clinical-development-success-rates-and-contributing-factors-2011-2020>
5. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. Nat Biotechnol. 2014;32(1):40-51. DOI: <https://doi.org/10.1038/nbt.2786>
6. Yamaguchi S, Kaneko M, Narukawa M. Approval success rates of drug candidates based on target, action, modality, application, and their combinations. Clin Transl Sci. 2021;14(3):1113-22. DOI: <https://doi.org/10.1111/cts.12980>
7. Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimation of clinical trial success rates and related parameters. Biostatistics. 2018;20(2):273-86. DOI: <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxx069>
8. Simoens S, Huys I. R&D Costs of New Medicines: a landscape analysis. Front Med (Lausanne). 2021;8:760762. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.760762>
9. Wouters OJ, McKee M, Luyten J. Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009-2018. JAMA. 2020;323(9):844. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1166>

10. DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J. Health Econ.* 2016 [acceso 31/03/2022];47:20-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26928437/>
11. Prasad V, Mailankody S. Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval. *JAMA Intern Med.* 2017;177(11):1569-75. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.3601>
12. Kim E, Yang J, Park S, Shin K. Factors Affecting Success of New Drug Clinical Trials. *Ther Innov Amp Regul Sci.* 2023;57(4):737-50. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43441-023-00509-1>
13. Silvestri D, Belderbos R, Leten B, Riccaboni M. The Hard Way? Learning and Drug Development Success (or Failure) in the Pharmaceutical Industry. SSRN [Preprint]. 2024:43. DOI: <https://doi.org/10.2139/ssrn.4674529>
14. Lendrem DW, Lendrem BC, Peck RW, Senn SJ, Day S, Isaacs JD. Progression-seeking bias and rational optimism in research and development. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2015;14(3):219-21. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd4320-c1>
15. Morrison JS, Hageman MJ. Outlook for the future. En: Bhattachar S, Morrison J, Mudra D, Bender D, editores. *Translating Molecules into Medicines.* AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series. Springer, Cham. 2017;25. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-50042-3_14
16. Jekunen A. Decision-making in product portfolios of pharmaceutical research and development – managing streams of innovation in highly regulated markets. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:2009-16. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S68579>
17. CECMED. Regulación No. 21/2008. Requisitos para la autorización y modificación de ensayos clínicos. La Habana: CECDMED; 2008 [acceso 07/07/2022]; 51 p. Disponible en: https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/ambitor/ambreg_sedic-i_08.pdf

18. Zurdo J. Toward a two-tier process-development paradigm: prototype versus commercial biomanufacturing. *Pharm. Bioprocess.* 2015;3(3):179-83. DOI: <https://doi.org/10.4155/pbp.15.5>
19. ICH Q8(R2). Pharmaceutical development. 2009 [acceso 31/03/2022]. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf
20. Viña S, Rodríguez AG, Viña L, Rodríguez Y. Using knowledge work intensity assessment to improve the effectiveness of quality assurance in new drug development. En: Black NL, Neumann WP, Noy I, editores. *Proceedings of the 21st Congress of the International Ergonomics Association (IEA 2021)*. IEA 2021. *Lecture Notes in Networks and Systems*. Springer, Cham. 2021;221. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-74608-7_13
21. Sosa ME, Eppinger SD, Rowles CM. The misalignment of product architecture and organizational structure in complex product development. *Manag. Sci.* 2004;50(12):1674-89. DOI: <https://doi.org/10.1287/mnsc.1040.0289>
22. Martínez-Salgado C. El muestreo en investigación cualitativa: principios básicos y algunas controversias. *Cien Saude Colet.* 2012;17(3):613-9. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1413-81232012000300006>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Lisel Viña Rodríguez, Patricia Sierra Blazquez y Mercedes Delgado Fernández.

Curación de datos: Lisel Viña Rodríguez y Regla Herrera Ruiz.

Análisis formal: Lisel Viña Rodríguez y Regla Herrera Ruiz.

Investigación: Lisel Viña Rodríguez.

Metodología: Lisel Viña Rodríguez, Patricia Sierra Blazquez y Mercedes Delgado Fernández.

Redacción – borrador original: Lisel Viña Rodríguez.

Redacción – revisión y edición: Lisel Viña Rodríguez, Regla Herrera Ruiz, Patricia Sierra Blazquez, Mercedes Delgado Fernández y Yamira Busutil Sosa.