



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Propuesta para la creación de una Estrategia Nacional sobre Medicina de Precisión en Cáncer: posicionamiento de la SEOM, SEAP y SEFH

Proposal for the Creation of a National Strategy for Precision Medicine in Cancer: a position statement of SEOM, SEAP and SEFH

Pilar Garrido¹, Azucena Aldaz², Miguel Ángel Calleja³,
Enrique de Álava^{4,5}, María Jesús Lamas⁶, Miguel Martín^{7,5},
Xavier Matías-Guiu^{8,5}, José Palacios^{9,5}, Ruth Vera¹⁰

¹Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Universidad de Alcalá, Madrid. ²Servicio de Farmacia, Clínica Universidad de Navarra, Grupo de trabajo PkGen de la SEFH, Pamplona. ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen de Macarena, Sevilla. ⁴Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina (IBIS)/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Oncología, CIBERONCISCIII. ⁶Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. ⁷Servicio de Oncología Médica, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid. ⁸Servicio de Anatomía Patológica y Genética Molecular, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Universidad de Lleida, IRBLEIDA, Lleida. ⁹Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Universidad de Alcalá, Madrid. ¹⁰Servicio de Oncología Médica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

Autores para correspondencia

Miguel Ángel Calleja

Correo electrónico:
mangel.calleja.sspa@juntadeandalucia.es

José Palacios

Correo electrónico:
jose.palacios@salud.madrid.org

Ruth Vera

Correo electrónico:
jmartin@mustbesevilla.org

Recibido el 24 de agosto de 2017;
aceptado el 12 de septiembre de 2017.
DOI: 10.7399/fh.10877

Resumen

La medicina de precisión es un enfoque emergente para el tratamiento y prevención de las enfermedades que tiene en cuenta la variabilidad individual en los genes, el medio ambiente y el estilo de vida de cada persona. La medicina de precisión está transformando la investigación clínica y biomédica así como la asistencia sanitaria, tanto desde un punto de vista conceptual como metodológico, ofertando oportunidades extraordinarias para mejorar la salud pública y reducir los costes del sistema sanitario. Sin embargo, la implementación de la medicina de precisión supone un reto a nivel ético-legal, regulatorio, organizativo y de conocimiento. Sin una estrategia nacional, la medicina de precisión, que se implantará en cualquier caso, lo podría hacer sin la adecuada planificación que permita garantizar la calidad técnica, la equidad de los ciudadanos en el acceso a las mejores prácticas, vulnerando los derechos de pacientes y profesionales y arriesgando la solvencia del sistema de salud. Con este artículo de las sociedades españolas de Oncología Médica (SEOM), Anatomía Patológica (SEAP) y Farmacia Hospitalaria (SEFH) señalamos la necesidad de establecer una estrategia nacional consensuada para el desarrollo de la medicina de precisión en nuestro país, revisamos el

Abstract

Precision medicine is an emerging approach for disease treatment and prevention that takes into account individual variability in genes, environment, and lifestyle for each person. Precision medicine is transforming clinical and biomedical research, as well as health care itself from a conceptual, as well as a methodological viewpoint, providing extraordinary opportunities to improve public health and lower the costs of the healthcare system. However, the implementation of precision medicine poses ethical-legal, regulatory, organizational and knowledge-related challenges. Without a national strategy, precision medicine, which will be implemented one way or another, could take place without the appropriate planning that can guarantee technical quality, equal access of all citizens to the best practices, violating the rights of patients and professionals and jeopardizing the solvency of the healthcare system. With this paper from the Spanish Societies of Medical Oncology (SEOM), Pathology (SEAP), and Hospital Pharmacy (SEFH) we highlight the need to institute a consensual national strategy for the development of precision medicine in our country, review the national

PALABRAS CLAVE

Medicina de precisión; Oncología; Consenso

KEYWORDS

Precision medicine; Oncology; Consensus



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

contexto nacional e internacional, comentamos las oportunidades y los retos para la implementación de la medicina de precisión, y delineamos los objetivos de una estrategia nacional sobre medicina de precisión en el cáncer.

Justificación

Mediante este documento pretendemos, desde las sociedades españolas de Oncología Médica (SEOM), Anatomía Patológica (SEAP) y Farmacia Hospitalaria (SEFH), señalar la necesidad de establecer una estrategia nacional consensuada para el desarrollo de la medicina de precisión en nuestro país y facilitar su implantación en la práctica asistencial de forma equitativa y con garantías de calidad, eficiencia y garantía jurídica, contribuyendo además a la sostenibilidad del sistema sanitario.

Introducción

No existe una definición universal del término "Medicina de Precisión", aunque probablemente la más aceptada sea la proporcionada por el *National Institutes of Health* (NIH) de EE. UU. que la define como un enfoque emergente para el tratamiento y prevención de las enfermedades que tiene en cuenta la variabilidad individual en los genes, el medio ambiente y el estilo de vida de cada persona¹. Aunque en ocasiones se empleen como sinónimos, el National Research Council recomienda el uso de este término en lugar del de medicina personalizada porque éste último puede sugerir que las diferentes estrategias para el tratamiento y prevención se desarrollan exclusivamente para cada individuo en cuanto que individuo concreto y no en cuanto que perteneciente a un biotipo concreto, como es realmente el caso en la medicina de precisión.

Esta definición deriva en dos consecuencias esenciales. Por un lado, implica un cambio de paradigma en la medicina, ya que la aproximación a la enfermedad se fundamenta en las bases genéticas y moleculares de la salud y la enfermedad para estimar los riesgos y guiar las decisiones sobre prevención, diagnóstico y tratamiento. Entidades que antes considerábamos una única enfermedad, se han disgregado hoy en varias con mecanismos causales diferentes que requieren de estrategias distintas. De forma inversa, enfermedades que eran consideradas disparejas deben abordarse desde un mismo punto de vista ya que comparten mecanismos moleculares.

Esta concepción de la medicina implica necesariamente modificar el punto de partida de la atención sanitaria, entendiendo que el tratamiento y las necesidades de los pacientes dependen más de sus características particulares que del nombre genérico de su enfermedad. Asimismo, el conocimiento de los grupos nosológicos a los que está más predispuesto como individuo permitirá el desarrollo de mejores estrategias de prevención. Además, el individuo pasa a tomar un papel más activo en su salud, al conocer su predisposición natural a padecer determinadas enfermedades.

La medicina de precisión es ya hoy una realidad en la práctica clínica diaria de algunas disciplinas como la Oncología, por lo que su implantación no es sólo una obligación ética y política en la medida en que supone un mejoría indiscutible en el tratamiento de los pacientes y en la prevención de las enfermedades, sino que además ha demostrado en determinados casos favorecer la sostenibilidad del sistema, al seleccionar a los pacientes con mayor probabilidad de respuesta evitando la exposición de pacientes a tratamientos costosos e innecesarios, al tiempo que minimiza las complicaciones derivadas de tratamientos con baja o nula posibilidad de respuesta y permite seleccionar las actuaciones preventivas más eficientes en cada individuo.

Contexto e iniciativas internacionales y nacionales

Mediante diversos planes nacionales, los Estados Unidos, el Reino Unido, Francia, Alemania, China y otros países desarrollados como Finlandia y Estonia disponen, con financiación estatal, de estrategias nacionales para movilizar y potenciar la industria y el desarrollo tecnológico asociado a la medicina de precisión, canalizar los recursos privados y públicos necesarios para su implantación, mejorar la infraestructura y aumentar las aplicaciones actuales de este tipo de medicina.

A nivel internacional, en Europa, el *International Consortium for Personalised Medicine* (ICPerMed), constituye el proyecto más relevante formado

and international context, comment on the opportunities and challenges for implementing precision medicine, and outline the objectives of a national strategy on precision medicine in cancer.

por la Comisión Europea y más de 30 socios europeos y extraeuropeos en representación de Ministerios y agencias financiadoras². Su objetivo fundamental es estimular la investigación y la implementación de la medicina personalizada mediante reuniones, talleres, congresos, encuestas, publicaciones estratégicas e iniciativas conjuntas. Tiene su origen en los talleres preparatorios organizados por la Comisión Europea, junto con varias iniciativas posteriores incluyendo el séptimo Programa Marco y el establecimiento en 2011 de EuroBioForum y el consorcio CASyM (www.casym.eu)³.

En Francia, por ejemplo, el *Institut National du Cancer* (INCa) dispone de un marco institucional para integrar la medicina de precisión en la atención sanitaria estándar, y el Plan *France Médecine Génomique 2025*, publicado en 2016 y con proyección hasta 2025, busca dotar a este país de los medios y del tejido industrial necesarios para introducir este nuevo enfoque en la atención sanitaria y lograr que en Francia se erija esta disciplina como motor del desarrollo económico⁴. Otros países, como Estonia, Islandia o Reino Unido han desarrollado iniciativas para la creación de biobancos poblacionales que permitan establecer asociaciones entre biomarcadores, historia clínica y estilo de vida.

En Estados Unidos, la *Precision Medicine Initiative*, anunciada por el entonces presidente B. Obama, destinó 216 millones de dólares en el año fiscal 2016 para dotar económicamente una iniciativa compartida por el NIH, el *National Cancer Institute* (NCI), la FDA y la ONC (*Office of the National Coordinator for Health Information Technology*). El aspecto más distintivo de este proyecto es la creación de una base de datos en la que un millón de voluntarios proporcionarán datos genéticos, muestras biológicas e información clínica con el objetivo de predecir el riesgo, comprender cómo y por qué ocurren enfermedades comunes y mejorar las estrategias de diagnóstico y tratamiento⁵.

En nuestro país no se ha desarrollado, hasta la fecha, una estrategia general sobre medicina de precisión a nivel estatal. Diferentes Estrategias Nacionales recogen recomendaciones para el desarrollo de la medicina personalizada (por ejemplo Estrategias en Cáncer y en Enfermedades Raras del SNS). Existen además iniciativas nacionales como las del Instituto de Salud Carlos III (convocatoria de proyectos en el campo de la medicina de precisión, participación en REDIEX o ELIXIR etc); junto con proyectos realizados a nivel local como el Plan Integral sobre Medicina Genómica en Cataluña, el Proyecto Genoma Médico en Andalucía, el proyecto Future Clinic en la Comunidad Valenciana o el proyecto MEDEA de Extremadura⁶.

Oportunidades

La medicina de precisión es una realidad en la práctica clínica asistencial y ha comenzado a cambiar los paradigmas de la medicina e incluso a modificar la forma de clasificación de las enfermedades. De forma general, la medicina de precisión potencia la efectividad y eficiencia ya que permite emplear las estrategias terapéuticas más apropiadas para cada paciente en función del mecanismo molecular subyacente de la enfermedad y las características genéticas individuales. Además, favorece la aplicación del esquema terapéutico más oportuno en los pacientes, ya que toma en consideración la variabilidad genética que determina el metabolismo de los fármacos y su farmacodinamia, junto a factores ambientales que también inciden en su disposición. Así, evita la exposición de los pacientes a fármacos que no son útiles para ellos, reduciendo las posibilidades de efectos adversos relacionados con los medicamentos en pacientes sin posibilidades de respuesta, así como las complicaciones secundarias derivadas de tratar a los pacientes con fármacos ineficaces y la pérdida de oportunidad que ello supone.

Desde un punto de vista económico, la medicina de precisión se presenta como una oportunidad de desarrollar un sector industrial de alto valor estratégico, sanitario, científico y económico. La incorporación de nuestro país en un momento precoz nos brindaría la oportunidad de ser independientes tecnológicamente en un sector que será cada día más necesario, y además permitiría exportar conocimiento y tecnología en un sector industrial nuevo. Todo ello representa una oportunidad económica sin precedentes en nuestro país, que requeriría de una fuerte inversión y de la movilización de todos los

agentes implicados con el fin de conseguir soluciones tecnológicas innovadoras (que incluyen el ámbito industrial y el informático) y una nueva forma de desarrollo económico que permita sostener el dispositivo más allá de su puesta en marcha y responder a los numerosos desafíos tecnológicos, en particular al desarrollo de las capacidades informáticas necesarias. La medicina de precisión es objeto de una competición internacional y nuestro país no debería mantenerse al margen.

Por último, la medicina de precisión se plantea como herramienta para contribuir a la racionalización del gasto sanitario y contribuir a la sostenibilidad del sistema sanitario; generando los datos necesarios para generalizar las iniciativas que demuestren ser coste-efectivas.

Retos

Retos ético-legales y regulatorios

Con el desarrollo de la medicina de precisión, los ciudadanos y los sistemas sanitarios se enfrentan a nuevos retos, como el de mantener el equilibrio entre riesgos y beneficios teniendo en cuenta las inéditas implicaciones éticas, económicas, sociales y jurídicas, en especial en relación con la protección de datos.

La identificación de biomarcadores y las técnicas de secuenciación masiva se fundamentan en la recolección y análisis de una gran cantidad de información ("big data"). En este contexto es crucial asegurar la confidencialidad de información personal sensible, especialmente en proyectos multicéntricos y multinacionales que requiere el uso compartido de datos, pero también en el contexto de los biobancos (aunque los donantes son generalmente anónimos, algunos biobancos requieren que los donantes puedan ser identificados).

Por otra parte, si las muestras se emplean para investigaciones posteriores pueden surgir dudas sobre la propiedad de las muestras, la vigencia del consentimiento otorgado o sobre el derecho a la información (o a la no información). Esto sucede en la medida en que los test genéticos permiten identificar o confirmar las mutaciones responsables de una enfermedad que probablemente se desarrollará en el futuro o identificar una predisposición a padecerla, cuando para muchas de esas enfermedades genéticas no existen aún técnicas de prevención o tratamientos efectivos. Es esencial, por tanto, que exista claridad regulatoria con el fin de garantizar que se respeta el principio de acceso universal y equitativo a la asistencia sanitaria; y es imprescindible que se aborde desde el punto de vista legal y ético el riesgo de exclusión de los ciudadanos en virtud de sus datos genéticos y su predisposición a padecer determinadas enfermedades.

La dimensión ética forma parte integral de la puesta en marcha de una iniciativa de estas características. Es preciso poder responder a las cuestiones éticas y legales surgidas del consentimiento proporcionado por los ciudadanos para el uso de sus datos de salud; y a las complicaciones derivadas de la anonimización de los datos, la gestión de los descubrimientos secundarios, y de los incidentes no deseados.

Retos organizativos y del conocimiento

Desde un punto de vista puramente instrumental, es precisa la implantación de sistemas informáticos que permitan manejar y compartir la cantidad ingente de datos generados mediante las técnicas de secuenciación de nueva generación (Big Data y soluciones TIC). La transformación a una medicina de precisión requiere de nuevos roles profesionales aun no incluidos en los sistemas de salud, siendo necesaria la participación de bioinformáticos y otros profesionales que en la actualidad participan al amparo de los grupos de los grupos de investigación.

Por otra parte, la información clínica y los datos de pruebas complementarias en la actualidad permanecen custodiados por el profesional sanitario y/o la institución que realizó las determinaciones, pero este modelo no es apropiado para gestionar los datos procedentes de la secuenciación de próxima generación que podrían tener aplicaciones médicas futuras en el individuo o sus descendientes.

Desde un punto de vista científico, la medicina personalizada requiere aún de una mejor comprensión de las bases moleculares de la enfermedad y de la interacción entre los genes y el ambiente.

Además, es preciso poner en marcha estudios que evalúen la implementación de las aplicaciones asistenciales, lo cual requiere una inversión sustancial y una aproximación multidisciplinar.

Por otra parte es fundamental reforzar los contenidos de genética, farmacogenética y ciencias ómicas en la formación pregrado, postgrado; promover la oferta formativa continuada implicando a las principales sociedades científicas y establecer la acreditación de centros de referencia. La farmacogenómica forma parte de la medicina de precisión pero debe complementarse con la farmacología para constituir esta nueva disciplina.

Más importantes parecen incluso los retos asociados al escaso conocimiento de la medicina de precisión por parte de la población general. La aceptación de las recomendaciones de tratamiento o de prevención, puede ser difícil, especialmente teniendo en cuenta que se trata de conceptos complejos y que la difusión de nociones erróneas sobre una suerte de determinismo genético sin tener en cuenta la modulación por el estilo de vida y el ambiente, podría derivar en una sensación de derrotismo e impotencia, o por el contrario conducir a la medicalización de la sociedad, y derivar en la realización de pruebas innecesarias o peligrosas, así como en decisiones sobre reproducción que podrían ser erróneas.

En este sentido, resulta determinante la creación de una plataforma nacional dentro del proyecto global de incorporación de la medicina de precisión, que analice y controle la translación de los hallazgos científicos a la práctica clínica.

Por último, es preciso tener en cuenta que en este contexto, cada nuevo fármaco o técnica puede desarrollarse para una proporción relativamente pequeña de pacientes que hace que se precisen de otros modelos que faciliten el acceso al mercado desde el punto de vista regulatorio.

Objetivos de una Estrategia Nacional sobre Medicina de Precisión

Teniendo en cuenta tanto los beneficios como los retos derivados desde esta área de la medicina, establecemos como prioritarios los siguientes objetivos de las distintas áreas:

Objetivos asistenciales y de calidad:

- Concienciar a la población y los agentes decisores sobre la importancia de la medicina de precisión en la práctica médica y sanitaria actual y su proyección de futuro.
- Integrar la medicina de precisión en los Planes Estratégicos actualmente en curso y establecerla como prioridad en las estrategias nacionales de salud e investigación, otorgando en cada caso la importancia que la evidencia científica otorgue en cada caso de una forma uniforme en todo el territorio.
- Facilitar el acceso de la medicina de precisión a todos los pacientes oncológicos, pacientes con enfermedades raras y enfermedades comunes susceptibles, mediante la creación de plataformas de secuenciación capaces de abarcar el territorio nacional.
- Garantizar que las técnicas empleadas sean precisas y fiables, asegurando el empleo de la mejor evidencia científica disponible en investigación básica y traslacional.
- Facilitar la generación de información sobre resultados en salud.
- Desarrollar el marco jurídico nacional para hacer viable la aplicación del reglamento del Parlamento Europeo y del Consejo relativo a la protección de datos personales y su libre circulación, y desarrollar los aspectos que este deja a la legislación nacional.

Área del conocimiento:

- Acelerar el diseño y los estudios basados en la genética, explorando aspectos básicos de la biología tumoral y estableciendo una red de conocimiento oncológico que genere y permita compartir los datos para estimular los descubrimientos informáticos y científicos y guiar las decisiones clínicas.
- Propiciar desde el punto de vista regulatorio la realización de estudios académicos de predicción de respuesta mediante biomarcadores allí donde la industria no alcance a hacerlos.
- Favorecer la disponibilidad de bases de datos comprensivas, validadas y accesibles que incluyan información genómica, biomédica, clínica y de estilo de vida. Impulsar el trabajo en red mediante estructuras corporativas, fomentando la explotación y acceso compartido de datos, tanto de subpoblaciones generados en el marco de ensayos clínicos, como en la vida real.

- Organizar la tecnología que permita analizar la puesta en marcha de un centro nacional que permita tratar y explotar los datos genéticos generados y ofrecer los servicios para las aplicaciones actuales.
- Desarrollar la formación de los profesionales sanitarios para la aplicación de la medicina de precisión en la práctica asistencial.
- Potenciar los estudios que analicen las relaciones farmacogenómicas/farmacocinéticas entre sí y con las medidas de resultados en salud.
- Estimular la formación universitaria de esta nueva rama del conocimiento y desarrollar las nuevas competencias y la tecnología necesaria para responder al desafío de la explotación e interpretación de datos a gran escala.
- Asegurar la formación de los agentes reguladores con el fin de mantener la estructura regulatoria necesaria que asegure la innovación y posibilite la protección de la salud pública.
- Promover el conocimiento de la salud y la enfermedad por los ciudadanos promoviendo la participación de voluntarios.

Eficiencia y sostenibilidad:

- Situar a nuestro país entre las naciones con capacidad para desarrollar y aplicar la medicina de precisión, y para exportar, por tanto, conocimiento y tecnología.
- Desarrollar los marcos regulatorios necesarios para garantizar un sistema de evaluación de nuevos medicamentos, biomarcadores y métodos diagnósticos eficientes.
- Favorecer un modelo económico a largo plazo, capaz de integrar y desarrollar el tejido industrial necesario para sostener la incorporación de la medicina de precisión en la salud a gran escala.
- Crear un observatorio que permita seguir la evolución de este campo de la medicina en su dimensión médica, tecnológica, ética y reglamentaria.

Bibliografía

1. National Institute of Health. What is precision medicine? [Citado 5/8/2017]. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/precisionmedicine/definition>
2. ICPeMed International Consortium. Action Plan. Actionable Research and Support Activities Identified by the International Consortium for Personalised Medicine. March 2017. [Citado 5/8/2017]. Disponible en: http://www.icpermed.eu/media/content/ICPerMed_Actionplan_2017_web.pdf
3. Comisión Europea. Horizon 2020 en breve. El Programa Marco de Investigación e Innovación de la Unión Europea. Lux Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, 2014 Ddo: 10.2777/80075. [Citado 5/8/2017]. Disponible en: http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/sites/horizon2020/files/H2020_ES_K10213413ESN.pdf
4. Aviesan, Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé. France Médecine Génomique 2025. [Citado 5/8/2017]. Disponible en:

- Preparar las normas jurídicas y deontológicas que permitan responder a las exigencias éticas y de derecho asociadas a la recolección, conservación y tratamiento de datos clínicos y genómicos.

Conclusión

La medicina de precisión, está transformando la investigación clínica y biomédica así como la asistencia sanitaria tanto desde un punto de vista conceptual como metodológico, ofertando oportunidades extraordinarias para mejorar la salud pública y reducir los costes del sistema sanitario. Sin una estrategia nacional, la medicina de precisión, que se implantará en cualquier caso, lo podría hacer sin la adecuada planificación que permita garantizar la calidad técnica, la equidad de los ciudadanos en el acceso a las mejores prácticas, vulnerando los derechos de pacientes y profesionales y arriesgando la solvencia del sistema de salud.

Declaración de autoría

Todos los autores han contribuido por igual en la concepción y preparación de este manuscrito.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

La Dra. Pilar Garrido es miembro de comités asesores de Roche, Pfizer, Abbvie, Astra Zeneca, Novartis, Guardant, BMS, Boehringer, y MSD; ha recibido honorarios por ponencias de BMS, Boehringer, y Pfizer. Los autores restantes declaran no tener ningún conflicto de intereses pertinente a este artículo.

<http://presse.inserm.fr/wp-content/uploads/2016/06/Plan-France-me%CC%81decine-ge%CC%81nomique-2025.pdf>

5. The White House. Fact Sheet: President Obama's Precision Medicine Initiative. Lister Hill National Centre for Biomedical Communications. U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health. Dept of Health & Human Services. 30 May, 2017. [Citado 5/8/2017]. Disponible en: <https://obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>
6. Propuesta de Recomendaciones para una Estrategia Estatal de Medicina Personalizada de Precisión. Fundación Instituto Roche. 2017. [Citado 5/8/2017]. Disponible en: https://www.institutoroche.es/static/pdfs/Propuesta_de_Recomendaciones_MPP.pdf



SPECIAL ARTICLE

Bilingual edition english/spanish

Proposal for the Creation of a National Strategy for Precision Medicine in Cancer: a position statement of SEOM, SEAP and SEFH

Propuesta para la creación de una Estrategia Nacional sobre Medicina de Precisión en Cáncer: posicionamiento de la SEOM, SEAP y SEFH

Pilar Garrido¹, Azucena Aldaz², Miguel Ángel Calleja³, Enrique de Álava^{4,5}, María Jesús Lamas⁶, Miguel Martín^{7,5}, Xavier Matías-Guiu^{8,5}, José Palacios^{9,5}, Ruth Vera¹⁰

¹Medical Oncology, Ramón y Cajal University Hospital, IRYCIS, University of Alcalá, Madrid. ²Pharmacy, Clínica Universidad de Navarra, Working Group PKGen from the SEFH, Pamplona. ³Pharmacy, Virgen de Macarena University Hospital, Sevilla. ⁴Pathology, Virgen del Rocío University Hospital, Institute of Biomedicine of Seville (IBIS)/CSIC/University of Seville, Sevilla. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Oncología, CIBERONC-ISCIII. ⁶Pharmacy, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. ⁷Medical Oncology, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid. ⁸Pathology and Molecular Genetics, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, University of Lleida, IRBLLEIDA, Lleida. ⁹Pathology, Ramón y Cajal University Hospital. IRYCIS. University of Alcalá, Madrid. ¹⁰Medical Oncology, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona. Spain.

Authors of correspondence

Miguel Ángel Calleja

Correo electrónico:
mangel.calleja.sspa@juntadeandalucia.es

José Palacios

Correo electrónico:
jose.palacios@salud.madrid.org

Ruth Vera

Correo electrónico:
jmartin@mustbesevilla.org

Recibido el 24 de agosto de 2017;
aceptado el 12 de septiembre de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10877

Abstract

Precision medicine is an emerging approach for disease treatment and prevention that takes into account individual variability in genes, environment, and lifestyle for each person. Precision medicine is transforming clinical and biomedical research, as well as health care itself from a conceptual, as well as a methodological viewpoint, providing extraordinary opportunities to improve public health and lower the costs of the healthcare system. However, the implementation of precision medicine poses ethical-legal, regulatory, organizational and knowledge-related challenges. Without a national strategy, precision medicine, which will be implemented one way or another, could take place without the appropriate planning that can guarantee technical quality, equal access of all citizens to the best practices, violating the rights of patients and professionals and jeopardizing the solvency of the healthcare system. With this paper from the Spanish Societies of Medical Oncology (SEOM), Pathology (SEAP), and Hospital Pharmacy (SEFH) we highlight the need to institute a consensual national strategy for the development of precision medicine in our country, review the national and international context, comment on the opportunities and challenges for implementing precision medicine, and outline the objectives of a national strategy on precision medicine in cancer.

Resumen

La medicina de precisión es un enfoque emergente para el tratamiento y prevención de las enfermedades que tiene en cuenta la variabilidad individual en los genes, el medio ambiente y el estilo de vida de cada persona. La medicina de precisión está transformando la investigación clínica y biomédica así como la asistencia sanitaria, tanto desde un punto de vista conceptual como metodológico, ofertando oportunidades extraordinarias para mejorar la salud pública y reducir los costes del sistema sanitario. Sin embargo, la implementación de la medicina de precisión supone un reto a nivel ético-legal, regulatorio, organizativo y de conocimiento. Sin una estrategia nacional, la medicina de precisión, que se implantará en cualquier caso, lo podrá hacer sin la adecuada planificación que permita garantizar la calidad técnica, la equidad de los ciudadanos en el acceso a las mejores prácticas, vulnerando los derechos de pacientes y profesionales y arriesgando la solvencia del sistema de salud. Con este artículo de las sociedades españolas de Oncología Médica (SEOM), Anatomía Patológica (SEAP) y Farmacia Hospitalaria (SEFH) señalamos la necesidad de establecer una estrategia nacional consensuada para el desarrollo de la medicina de precisión en nuestro país, revisamos el contexto nacional e internacional, comentamos las oportunidades y los retos para la implementación de la medicina de precisión, y delineamos los objetivos de una estrategia nacional sobre medicina de precisión en el cáncer.

KEYWORDS

Precision medicine; Oncology; Consensus

PALABRAS CLAVE

Medicina de precisión; Oncología; Consenso



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Rationale

With this paper from the Spanish Societies of Medical Oncology (SEOM), Pathology (SEAP), and Hospital Pharmacy (SEFH), we propose to highlight the need to institute a consensual national strategy for the development of precision medicine in our country and promote its implementation in the clinical practice with equity and with assurances in terms of quality, efficiency, and legal guarantee, in addition to contributing to the sustainability of the healthcare system.

Introduction

There is no universal definition for the term "precision medicine", although probably the most widely accepted is the one provided by the US National Institutes of Health (NIH) that defines it as "an emerging approach for disease treatment and prevention that takes into account individual variability in genes, environment, and lifestyle for each person"¹. Though at times used interchangeably with personalized medicine, the National Research Council prefers the term precision medicine instead because personalized medicine might suggest that the different strategies for treatment and prevention are developed solely for each individual to the extent that "individual" refers to the specific individual and not in terms of belonging to a particular biotype, as is truly the case with precision medicine.

This definition gives rise to two fundamental consequences. On the one hand, it entails a change of paradigm in medicine, in that the approach to disease is founded on the genetic and molecular bases of health and disease in order to estimate risks and inform decisions regarding prevention, diagnosis, and treatment. Illnesses previously considered as a single disease have now been disaggregated into several entities, with different causal mechanisms that call for different strategies. Inversely, diseases that were regarded as disparate must be approached from the same point of view, given that they have molecular mechanisms in common.

The concept of precision medicine necessarily involves modifying the point at which health care commences, understanding that patients' treatment and needs depend more on their particular characteristics than the generic name of the disease. Likewise, knowing which nosological groups a person is predisposed to as an individual will make it possible to develop better prevention strategies. Furthermore, individuals take a more active role in their own health, by understanding their natural predisposition to suffer certain diseases.

Precision medicine has already become a reality in daily clinical practice in certain disciplines such as Oncology; not only is its implementation an ethical mandate and obligation of policy insofar as it represents an indisputable improvement in the treatment of patients and prevention of disease, but it has also been proven to foster the sustainability of the healthcare system in certain cases, by selecting patients with a greater likelihood of response, keeping patients from being exposed to expensive, unnecessary treatments, while minimizing complications derived from therapies with scant or no possibility of response, and enables the most efficient preventive actions to be selected for each individual.

International and national context and initiatives

By means of several national plans, the United States, United Kingdom, France, Germany, China, and other developed countries such as Finland and Estonia have implemented national strategies endowed with State funding to mobilize and strengthen the industry and technological development associated with precision medicine, channel the necessary private and public resources to put them into effect, improve infrastructure, and increase the current applications of this kind of medicine.

Internationally, the *International Consortium for Personalised Medicine* (ICPerMed), constitutes the most relevant project in Europe. It comprises the European Commission and more than 30 European and extra-European partners and funding agencies². Its main objective is to stimulate research and the implementation of precision medicine by means of meetings, workshops, conferences, surveys, strategic publications, and joint initiatives. Its origin lies in the preparatory workshops organized by the European Commission, together with several subsequent initiatives, including

the seventh Framework Program and the establishment of EuroBioForum and the consortium of CASyM (www.casym.eu) in 2011³.

In France, for example, the *Institut National du Cancer* (INCa) has an institutional framework to incorporate precision medicine into standard health care and the *France Médecine Génomique Plan 2025*, published in 2016 and with a projection until 2025, seeks to equip this country with the means and industrial structure it needs to introduce this new approach into health care and for this discipline to be placed as a driver of economic development in France⁴. Other countries, such as Estonia, Iceland, or the United Kingdom have developed initiatives to create population biobanks that make it possible to establish associations between biomarkers, clinical history, and lifestyle.

In the United States, the *Precision Medicine Initiative*, announced by then President Obama, allocated 216 million dollars in the 2016 fiscal year to fund a shared initiative of the NIH, the *National Cancer Institute* (NCI), the Food and Drug Administration (FDA), and the Office of the National Coordinator for Health Information Technology (ONC). The most distinctive aspect of this project is the creation of a database in which one million volunteers will provide genetic data, biological samples, and clinical information with the aim of predicting risk, understanding how and why common diseases occur and to improve diagnostic and treatment strategies⁵.

To date, a general strategy on precision medicine has not been developed at state level in Spain. Different National Strategies compile recommendations for the development of precision medicine (for instance, the National Healthcare System's Strategies in Cancer and Rare Diseases). Additionally, there are national initiatives, such as the one put forth by the National Institute of Health Carlos III (call for projects in the field of precision medicine, participation in the Network for Excellency for Research and Innovation on Exosomes [REDIEX] or ELIXIR [a European inter-governmental organization for lifescience resources], etc.); together with local projects, such as the Comprehensive Plan for Genomic Medicine in Catalonia, the Medical Genome Project in Andalusia, the Future Clinic project in the Valencian Region, or the MEDEA project in Extremadura⁶.

Opportunities

Precision medicine is a reality in practical clinical health care and has begun to shift the paradigms in medicine and even change how diseases are classified. In general, precision medicine enhances effectiveness and efficiency, since it makes it possible for the most appropriate strategies to be used for each patient on the basis of the molecular mechanism underlying the illness and the individual's genetic variability. Furthermore, it fosters the application of the most suitable therapeutic scheme for patients, given that it factors in the genetic variability determining drug metabolism and pharmacodynamics, together with the environmental factors that also play out in their disposition. Thus, it prevents exposing patients to drugs that are not useful for them, decreasing the possibilities of adverse events related to drugs with no possibility of response, as well as the secondary complications derived from treating patients with ineffective drugs and the loss of opportunity that this entails.

From an economic perspective, precision medicine is regarded as an opportunity to develop an industrial sector of high strategic, healthcare, scientific, and economic value. The incorporation of our country at an early stage would provide us with the chance to be technologically independent in a sector that is more and more necessary, and would also enable us to export knowledge and technology in a new industrial sector. All this represents an unprecedented economic opportunity in our country, that would call for a hefty investment and mobilization of all parties involved in order to achieve innovative technological solutions (that include the fields of industry and information technology) and a new form of economic development that enables the device to be sustained beyond its start-up and to respond to several technological challenges, in particular to the development of the necessary information technology capacities. Precision medicine is subject to international competition and our country should not remain on the sidelines.

Finally, precision medicine is proposed as a tool to contribute to rationalizing healthcare expenditure and to the sustainability of the healthcare system; generating the data needed to generalize initiatives that demonstrate cost-effectiveness.

Challenges

Ethical-legal and regulatory challenges

With the development of precision medicine, citizens and healthcare systems confront new challenges, such as that of maintaining the balance between risks and benefits, bearing in mind the unprecedented ethical, economic, social, and legal implications, in particular with respect to data protection.

The identification of biomarkers and massive sequencing techniques are based on the collection and analysis of a tremendous amount of information ("big data"). In this context, it is imperative that the confidentiality of sensitive personal data be guaranteed, especially in multicenter, multinational projects that call for the shared use of data, but also within the context of biobanks (despite the fact that donors are generally anonymous, some biobanks require that donors can be identified).

On the other hand, if samples are used for subsequent research, doubts may arise as to who actually holds the property rights over the samples, the validity of the consent that was given, or about the right to the information (or to non-information). This occurs to the degree to which genetic testing makes it possible to identify or confirm the mutations responsible for a disease that will probably develop in the future or to identify a predisposition to developing it, when there are as yet no preventive techniques or effective treatments available for many of those genetic diseases. Clear regulations are therefore fundamental with the aim of guaranteeing that the principle of universal and equal access to healthcare be guaranteed. Furthermore, it is paramount that the risk of citizens being excluded on the basis of their genetic data and their predisposition to suffer certain diseases be approached both legally and ethically.

The ethical dimension is an integral part of the implementation of an initiative of this nature. We must be able to respond to the ethical and legal issues that arise from the consent provided by citizens for the use of their health data and to the complications derived from data anonymization, the management of secondary discoveries and of untoward incidents.

Organizational and knowledge-related challenges

From a purely instrumental point of view, information technology systems must be put into place to enable the management and sharing of the vast amount of data generated by means of new generation sequencing techniques (Big Data and Information and Communications Technologies [ITC] solutions). The transformation to precision medicine calls for new professional roles that are as yet not included in healthcare systems, thus requiring the involvement of professionals in the field of bioinformatics and other professionals that currently participate under the umbrella of research.

Moreover, clinical information and data from complementary testing are currently safeguarded by the healthcare profession and/or by the institution that performed the specific determinations; however, this model is not suitable for managing data coming from the next generation of sequencing and that could have future medical applications for individuals or for their descendants.

From a scientific perspective, precision medicine calls for an even greater understanding of the molecular bases of disease and of the interaction between genes and the environment.

Furthermore, studies must be initiated to evaluate the implementation of healthcare applications, which requires substantial investment and a multidisciplinary approach.

Likewise, genetic, pharmacogenetic, and "omic" sciences must be bolstered at the undergraduate and postgraduate levels of training; promoting the continuous education offer involving the leading scientific societies and establishing the accreditation of reference centers. Pharmacogenomics is one part of precision medicine, but it must be complemented with pharmacology in order for this new discipline to be created.

Even more important are the challenges associated with the paucity of knowledge the general population has regarding precision medicine. The acceptance of treatment or prevention recommendations can be difficult, especially bearing in mind that they deal with complex concepts and that the dissemination of mistaken ideas about a kind of genetic determinism without factoring in the modulating effect of lifestyle and environment, could lead to a feeling of defeatism and helplessness or, in contrast, could lead to society's becoming "medicalized", and instigate the performance of un-

necessary or dangerous testing, as well as to potentially mistaken decisions about reproduction.

In this regard, the creation of a national platform is decisive within the overall project for the incorporation of precision medicine that can analyze and control the translation of scientific findings to clinical practice.

Finally, we must be mindful of the fact that in this context, every new drug or technique can be developed for a relatively small proportion of patients, making it necessary for there to be other models to facilitate access to the market from a regulatory perspective.

Objectives of a National Strategy on Precision Medicine

Taking into account the benefits, as well as the challenges derived from this area of medicine, we set forth the following objectives of the different areas as being a priority:

Healthcare and quality objectives:

- To raise awareness among the population and decision-makers about the importance of precision medicine in current medical and healthcare practice and its projections for the future.
- To incorporate precision medicine into the Strategic Plans already in force and to prioritize it in national health and research strategies, giving it the importance that scientific evidence confers upon it in each case uniformly throughout the territory.
- To facilitate access to precision medicine to all cancer patients, individuals with rare and common diseases that are susceptible to it by creating sequencing platforms that are capable of covering the whole country.
- To guarantee that the techniques used are accurate and reliable, assuring the use of the best scientific evidence available in basic and translational research.
- To facilitate the generation of information about health outcomes.
- To develop the national legal framework to make the regulation from the European Parliament and the European Council regarding personal data protection and the free circulation data feasible as well as to develop those aspects left to national legislation.

Area of knowledge:

- To accelerate the design and execution of genetics-based studies, exploring basic aspects of tumor biology and setting up a network of knowledge about oncology that generates data and enables it to be shared to stimulate information technology and scientific discoveries and to inform clinical decisions.
- From a regulatory perspective, to promote the performance of academic studies on response prediction by means of biomarkers in those areas not covered by industry.
- To foster the availability of comprehensive databases that are validated and accessible and that include genomic, biomedical, clinical, and lifestyle information. To stimulate networking through corporate structures, enhancing the shared use and access to data regarding subpopulations, generated both within the framework of clinical trials, as well as in real life.
- To organize technology that will make it possible to analyze starting up a national center that enables the genetic data generated to be processed and used and to offer services for current applications.
- To develop training for healthcare professionals in the application of precision medicine in healthcare practice.
- To promote studies that analyze how pharmacogenomics and pharmacokinetics relate to one another and how they relate to measures of health outcomes.
- To stimulate university-level training in this new branch of knowledge and to develop the new competences and technology needed to respond to the challenge of using and interpreting data on a large scale.
- To guarantee training of regulatory agents with the aim of maintaining the necessary regulatory structure that can guarantee innovation and make it possible to protect public health.
- To promote citizens' knowledge about health and disease by encouraging the participation of volunteers.

Efficiency and sustainability:

- To put our country among the nations having the capacity to develop and apply precision medicine and, therefore, to export knowledge and technology.
- To develop the necessary regulatory frameworks to guarantee a system to evaluate new drugs, biomarkers, and efficient diagnostic methods.
- To foster a long-term economic model, capable of integrating and developing the industrial fabric needed to sustain the incorporation of precision medicine into health on a large scale.
- To create an observatory that can monitor the evolution of this field of medicine in its medical, technological, ethical, and regulatory dimensions.
- To prepare the legal regulations and code of ethics that make it possible to respond to the ethical and legal demands associated with the collection, conservation, and treatment of clinical and genomic data.

Conclusion

Precision medicine is transforming clinical and biomedical research, as well as health care itself from a conceptual, as well as a methodological

Bibliography

1. National Institute of Health. What is precision medicine? [Accesed 5/8/2017]. Available: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/precisionmedicine/definition>
2. ICPeMed International Consortium. Action Plan. Actionable Research and Support Activities Identified by the International Consortium for Personalised Medicine. March 2017. [Accesed 5/8/2017]. Available: http://www.icpermed.eu/media/content/ICPerMed_Actionplan_2017_web.pdf
3. Comisión Europea. Horizon 2020 en breve. El Programa Marco de Investigación e Innovación de la Unión Europea. Lux Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, 2014 Ddo: 10.2777/80075. [Accesed 5/8/2017]. Available: http://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/sites/horizon2020/files/H2020_ES_KIO213413ESN.pdf
4. Aviesan, Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé. France Médecine Génomique 2025. [Accesed 5/8/2017]. Available:

viewpoint, providing extraordinary opportunities to improve public health and lower the costs of the healthcare system. Without a national strategy, precision medicine, which will be implemented one way or another, could take place without the appropriate planning that can guarantee technical quality, equal access of all citizens to the best practices, violating the rights of patients and professionals and jeopardizing the solvency of the healthcare system.

Authorship

All authors have contributed equally to this manuscript.

Funding

This project has not received any funding.

Conflict of interest

Dr. P. Garrido is advisory board member for Roche, Pfizer, Abbvie, Astra Zeneca, Novartis, Guardant, BMS, Boehringer, and MSD; has received speaker honorarium from Roche, BMS, Boehringer, Pfizer. The remaining authors declare that they have no conflict of interest.

5. The White House. Fact Sheet: President Obama's Precision Medicine Initiative. Lister Hill National Centre for Biomedical Communications. U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health. Dept of Health & Human Services. 30 May, 2017. [Accesed 5/8/2017]. Available: <https://obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>
6. Propuesta de Recomendaciones para una Estrategia Estatal de Medicina Personalizada de Precisión. Fundación Instituto Roche. 2017. [Accesed 5/8/2017]. Available: https://www.institutoroche.es/static/pdfs/Propuesta_de_Recomendaciones_MPP.pdf