

Dilemas éticos en torno a la Medicina de Precisión

Grupo de Trabajo SEOM
**Bioética
en Oncología**

- Comentario realizado por el **Dr. Joaquim Bosch-Barrera**, miembro del Grupo de Trabajo de Bioética de SEOM, oncólogo médico del Instituto Catalán de Oncología, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta de Girona, coordinador del Módulo de Bioética y profesor asociado del Departamento de Ciencias Médicas de la Facultad de Medicina de la Universitat de Girona, al artículo *Umbrella and basket trials in Oncology: ethical challenges*, de Strzebonska K. y Waligora M., publicado en *BMC Medical Ethics* (2019): 20(1):58. <https://doi.org/10.1186/s12910-019-0395-5>.

El avance de la tecnología es una fuente constante de nuevos retos bioéticos: ¿cuál es la forma correcta de utilizar el poder que nos da este avance tecnológico?

El cáncer es una de las enfermedades donde se están realizando mayores esfuerzos en investigación desde hace años, lo que actualmente está concretándose en la revolución que supone la llamada Medicina de Precisión. Si bien la Oncología siempre ha sido personalizada, ya que tradicionalmente los tratamientos se han ajustado a la situación y características de cada paciente, la investigación básica y traslacional realizada hasta ahora nos permite poder concretar el tratamiento más allá de un tipo histológico de cáncer. Ya no tratamos únicamente un cáncer de pulmón tipo adenocarcinoma (según la histología), sino si el tumor además presenta mutación activadora en el gen EGFR, re-ordenamiento en el gen ALK, etc. (según perfil mutacional). Otra revolución es que empezamos a detectar mutaciones o alteraciones genéticas que no son específicas de un tipo de cáncer, si no que pueden darse en distintos tipos de cáncer (aunque en proporciones bajas), las llamadas *tumor agnostic mutations* como por ejemplo la alteración en el gen NTRK, y que independientemente

del origen del tumor, puede beneficiarse del mismo tratamiento sea cual sea el origen del tumor si presenta esta alteración molecular.

Dada la importancia de la genómica del tumor, y la aparición de múltiples dianas terapéuticas, también se va incorporando en nuestros centros las plataformas de secuenciación genética múltiples (NGS, etc.). Sin embargo, ¿cómo manejar adecuadamente toda esta información que nos proporcionan estas herramientas? ¿Cómo actuar ante mutaciones de significado incierto? ¿Qué hacer ante mutaciones para los que hay terapias dirigidas que han mostrado actividad tan sólo in vitro?

En el presente trabajo, los autores revisan los aspectos éticos relacionados con la aparición de nuevos diseños de ensayo clínico creados para intentar poder avanzar en la investigación en esta nueva era de la Medicina de Precisión en el cáncer: los ensayos *umbrella* y los ensayos *basket*. Los ensayos *umbrella* (paraguas) pretenden, a partir de un tipo de tumor, analizar distintas mutaciones potenciales presentes en este tipo de tumor, mientras que los *basket* (cesta) pretenden analizar una mutación determinada independientemente del tipo tumoral. En el artículo se discute la validez científica de estos ensayos,

el riesgo-beneficio de estos diseños, así como aspectos relacionados con el consentimiento informado de los mismos. Si bien esta Medicina de Precisión supone un avance, podría estar mandándose un mensaje excesivamente esperanzador a los pacientes y a la sociedad y es importante tampoco crear más expectativas que las esperables.

Finalmente, y aunque no se discute en este artículo, existe la *Precision Medicine Initiative* de la *Food and Drug Administration* (FDA). No es raro en USA que a un paciente oncológico se le realice una secuenciación de su tumor en su proceso diagnóstico, lo que genera encontrar en determinados pacientes alteraciones moleculares en su tumor no del todo establecidas o con tratamiento aprobado. Si bien algunos de estos pacientes podrían incorporarse en algunos de estos ensayos *basket* o *umbrella*, muchos pacientes no pueden acceder a un ensayo clínico de este tipo. Algunas de estas alteraciones moleculares podrían ser potencialmente sensibles a fármacos en fase de desarrollo o fármacos aprobados para otras indicaciones (pero sin contar todavía con información de ensayos clínicos prospectivos que permitan su indicación en ese contexto concreto). En USA hace tiempo que existe un movimiento a favor del *right to try*: si no



El trabajo revisa los aspectos éticos relacionados con la opinión de nuevos diseños de ensayo clínico creados para intentar poder avanzar en la investigación en la era de la Medicina de Precisión en el cáncer: los ensayos umbrella y los ensayos basket.

tengo alternativas terapéuticas, ¿por qué no probar algo que podría funcionar si la alternativa es una muerte segura?

Dentro de esta iniciativa de la Medicina de Precisión, se ha iniciado un proyecto colaborativo, que vendría a ser un enorme ensayo *umbrella* para el cáncer: los ensayos *n=1*, donde cada paciente es su propio ensayo. Los oncólogos que identifican en un paciente concreto una mutación rara potencialmente tratable a partir de datos preclínicos o estudios precoces (beneficiencia), pueden solicitar con el consentimiento del paciente (autonomía) un uso compasivo. Los labo-

ratorios facilitan el fármaco dentro de este programa teniendo acceso a los resultados de su eficacia y seguridad (beneficiencia, no maleficiencia), y la agencia reguladora permite su uso siempre y cuando la información esté disponible en un repositorio común que permita disponer de esta información a otros investigadores y médicos (justicia).

Esta iniciativa sin duda supone una alianza muy interesante y permite, por un lado, dar la oportunidad al paciente y a su oncólogo a acceder a un fármaco novedoso potencialmente beneficioso, y a la industria, a las agencias reguladoras y la comuni-

dad científica, obtener información preliminar clínica que pueda permitir el diseño de un ensayo prospectivo confirmatorio en caso de apreciarse actividad. Asimismo, revierte en la sociedad proporcionando información sobre potenciales mutaciones infrecuentes, cuya incidencia se encuentra en los rangos de enfermedades raras.

A medida que en Europa se vaya incorporando la NGS en los hospitales, se generarán más situaciones de dilema ético de este tipo. El artículo que recomendamos en esta ocasión pienso que puede ayudar a enriquecer el debate en este escenario. ■