



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
UNIVERSITY OF PÉCS

PARADIGMAVÁLTÁS AZ EGÉSZSÉGÜGYI ELLÁTÁSBAN: A PRECÍZIÓS MEDICINA BIOETIKAI, SZABÁLYOZÁSI ÉS TÁRSADALMI KIHÍVÁSAI

Habilitációs előadás
Dr. Nogel Mónika PhD.

Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar
Egészségtudományi Doktori Iskola

A Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Kiss István az MTA doktora
egyetemi tanár

Pécs, 2024.05.07.

Bevezetés

„Tudományos forradalom akkor következik be, ha a korábban uralkodó paradigma leváltása megtörténik. (...) A paradigmaváltáskor új standardok lépnek életbe, amelyek alkalmasak az új elméletek igazságát, pontosságát mérni, de nem lehet velük megítélni a régieket.”

(Thomas Kuhn: A tudományos forradalmak szerkezete, Osiris, 2000)



Johannes Vermeer: Az asztronómus (1668), Louvre, Párizs

Paradigmaváltások az egészségügyi ellátásban I.

Paradigmaváltás	A paradigmaváltáshoz vezető legfontosabb tudományos eredmény	Mikor?	Kinek a nevéhez köthető?
Higiéniai kultúra megjelenése	A kolera és a szennyvízzel szennyezett ivóvíz kapcsolatának felfedezése	1854	John Snow
	Szennyvízelvezetés és ivóvíz vezetékek kialakítása	1848	Edwin Chadwick
	Orvosi kézfertőtlenítés bevezetése	1847	Semmelweis Ignác
Az antibiotikum felfedezése	A szifilisz elleni gyógyszer feltalálása	1909	Paul Ehrlich
	A penicillin felfedezése	1928	Alexander Fleming
Az anesztézia bevezetése	Az első műtét, amely során altatást alkalmaztak	1846	William Morton Harace Wells
Vakcinák megjelenése	A fekete himlő elleni védőoltás kifejlesztése	1796	Edward Jenner
A DNS szerkezetének felfedezése	A DNS struktúrájának felfedezése	1953	Francis Crick, James D. Watson, Rosalind Franklin, Maurice Wilkins

Paradigmaváltások az orvostudományban a British Medical Journal szavazatai alapján

Forrás: Ferriman, Annabel. "BMJ readers choose the "sanitary revolution" as greatest medical advance since 1840." British Medical Journal 334 (2007):111., saját szerkesztés

Paradigmaváltások az egészségügyi ellátásban II.

Paradigmaváltás	A paradigmaváltáshoz vezető legfontosabb tudományos eredmény	Mikor?	Kinek a nevéhez köthető?
Az első IVF baba megszületése	A mesterséges megtermékenyítés technológiájának kidolgozása	1968	Robert Edwards, Patrick Steptoe
A Humán Genom Projekt	PCR-technológia felfedezése	1983	Kary Mullis
	DNS-szekvenálási technológiák megjelenése	1970-es évek vége	Frederick Sanger
			Allan Maxam és Walter Gilbert
A precíziós genomszerkesztési technológia megjelenése	A CRISPR/Cas9 technológiai kifejlesztése	2012	Jennifer Doudna, Emmanuelle Charpertier

Paradigmaváltások az orvostudományban az 1950-es évek után.

Forrás: Nogel Mónika: „A precíziós medicina egyes jogi és társadalmi kihívásai a „big genomic data” korában”. Információs Társadalom XXII, 3. szám (2022): 39–60.

A nyugati orvoslás keretrendszere

- Kezelés csak a tünetek megjelenésekor
- Központban a beteg szubjektív tünetei
- Az orvos paternalista szerepe

Betegségalapú megközelítés



- Diagnózist és terápiát a klinikai vizsgálatok eredményei, valamint az orvosi irányelvek határozzák meg
- Bizonyítékok hierarchiája

Bizonyítékon alapuló orvoslás



- P4 és P5 orvoslás

Precíziós orvoslás



A „P4” és „P5” megközelítés az egészségügyben

P4:

- ▶ Prenventive – Megelőző
- ▶ Predictive – Előrejelző
- ▶ Personalized – Személyre szabott
- ▶ Participatory – Részvételen alapuló

P5:

- ▶ Prenventive – Megelőző
- ▶ Predictive – Előrejelző
- ▶ Personalized – Személyre szabott
- ▶ Participatory – Részvételen alapuló
- ▶ Precision - Pontos



Precíz fogalomhasználat

Személyre szabott orvoslás (Personalized medicine)

- Alapja: diagnózis felállítás és diagnózis ismeret
- A fogalom kritikája: teljesen egyénre szabott
- Külföldi és hazai szakirodalomban is összemossák a precíziós orvoslással
- Egyéni genetikai jellemzőkre koncentrálnak

Precíziós orvoslás (Precision medicine)

- Génvariációk, környezet és életmód sajátosságainak figyelembe vétele, szocioökonómiai és pszichológiai meghatározók
- Központban a csoport
- Kulcsszavak:
 - Fenotípus
 - Endotípus
 - Biomarker
 - Farmakogenetika



A precíziós medicina céljai

- ▶ Előrejelzés
- ▶ Személyre szabott megelőzés
- ▶ Korai felismerés
- ▶ Korai beavatkozás
- ▶ Leghatékonyabb kezelés
- ▶ Kezelési kockázat minimalizálása
- ▶ Mellékhatások elkerülése vagy minimalizálása
- ▶ Egészségnyereség

A precíziós medicina jellemzői

Eredmény	Módszer
A precíziós közegészségügy és medicina összekapcsolása	Pontosabb betegségbesorolások alkalmazása
Nagyszámú népességen folytatott vizsgálat alapján	Bioinformatika
Alcsoportok létrehozása fenotípus, endotípus és biomarkerek alapján	Fenotipizálás, endotipizálás, biomarkerek alkalmazása
A betegségbeosztások újraértelmezése	Új diagnosztikai módszerek alkalmazása és az új beosztásokhoz szabott terápia bevezetése

A precíziós medicina adatigénye

**Genetikai/Genomikai
adatok**



**Egyéb egészségügyi
adatok, valós idejű
egészségügyi adatok,
E-health**



**Egyéb digitálisan
gyűjthető (potenciális
egészségügyi) adat**



Hogyan kerül az adat a rendszerbe?

- ▶ Genetikai vs. egyéb (potenciális) egészségügyi adatok gyűjtése
 - ▶ EESZT struktúra?
- ▶ Kis számú predikciós és célzott egészségügyi célú genetikai vizsgálat (ár, hozzáférhetőség, igény, összehangoltság hiánya)
- ▶ Nem genetikai adatok gyűjtésének nehézségei: ki gyűjti, ki fér hozzá?
- ▶ Saját genetikai adattal összefüggő tudatos kezelés
- ▶ Az adatszolgáltatás indoka
 - ▶ Egyéni
 - ▶ Közösségi

A PM hatása az egészségügyi egyenlőtlenségekre

- ▶ Tágul a szakadék?
 - ▶ A kisebbségek (nemzeti, etnikai-, de akár egyéb), szociálisan rászoruló, alacsonyabban iskolázottak kevésbé reprezentáltak?
 - ▶ Vagy épp kiszolgáltatottak?
 - ▶ Nem akarnak vagy nem tudnak adatot szolgáltatni?
 - ▶ Részesülhetnek-e az eredményekből?
 - ▶ Alkalmasak-e az eredmények az alkalmazásra?
 - ▶ Ki állja a tesztek/gyógyítás költségeit (kutatók, biztosító, állam, egyén)?
 - ▶ Mindenki számára/A kutatáshoz, fejlesztéshez adatot szolgáltatók számára?
 - ▶ Milyen feltételekkel?
- ▶ Államok/Egészségügyi rendszerek közötti leszakadás
- ▶ Egészségügyi turizmus

A demokrácia és az egészségügy kölcsönhatásai

„a demokratikus tapasztalatok kihatással vannak a közegészségügyre”

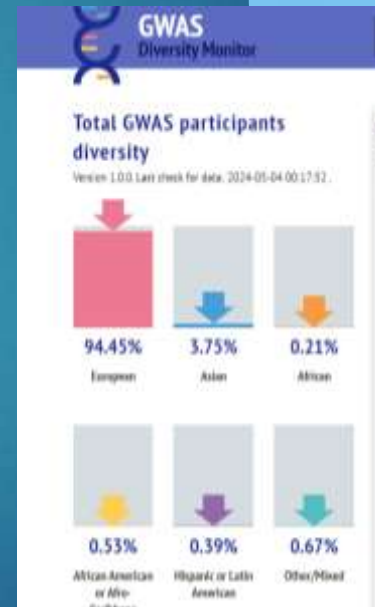
(Thomas J. Bollyky et al.: The relationships between democratic experience, adult health, and cause-specific mortality in 170 countries between 1980 and 2016: an observational analysis. The Lancet VOLUME 393, ISSUE 10181, P1628-1640, APRIL 20, 2019)

- ▶ az egészségesben leélt hosszú élet értéke
- ▶ az egészségi állapot alakulása társadalmi-, gazdasági- és politikai folyamatok indikátora
- ▶ az egészséghez való jog jelentősége
- ▶ a gazdasági teljesítőképességre gyakorolt hatás
- ▶ társadalmi egyenlőtlenséghez is vezet (feszültségek)
- ▶ állami szintű lemaradás, rosszabb mutatók



Kihívások I.

- ▶ Hogyan növelhetjük a PM számára releváns adatok mennyiségét és minőségét és védhetjük a magánéletet?
- ▶ A minőség és pontosság ellenségei
 - ▶ Kódolás: BNO nem tartalmaz utalást a genetikai hibára, OENO lista elavult
 - Finanszírozás: TVK, melyik kasszából fizeti az állam (diagnosztika vagy terápia?)
 - ▶ Adat-pool „egyszínűsége”



Kihívások II.

- ▶ Érdekeltté tenni a lakosságot (tájékoztatás, tudás, bizalom)
- ▶ Kontroll az adatok felett
 - ▶ Egyéni kontroll
 - ▶ adatvédelem (GDPR, Hgtv., Eüak., Infotv.)
 - ▶ tájékozott beleegyezés
 - ▶ hatékony jogvédelem
 - ▶ Kollektív kontroll
 - ▶ adat, mint munka („data as labour”) – termelés: több és jobb adat = adatpiaci egyenlőség

Kihívások III.

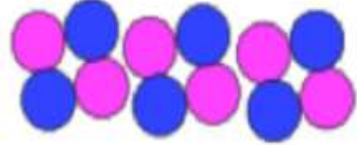
- ▶ Hogyan biztosítsuk az igazságos visszaosztást?
- ▶ Mi az igazságos?
- ▶ A szolidaritás előbbre való-e a pontosságnál?
- ▶ Hogyan akadályozzuk meg a „felesleges” adatgyűjtést és visszaéléseket?
 - ▶ Engedélyeztetési eljárás
 - ▶ Díjazás, adók, szankciók
 - ▶ Kutatói etika

Egy konkrét példa

- A sarlósejtes anémia és β -talasszémia génterápiája



A sarlósejtes anémia molekuláris biológiája

	Normál	Misszensz mutáció
béta-globin gén részleges DNS-szekvenciája	<pre>CCT GAG GAG GGA CTC CTC</pre>	<pre>CCT GTG GAG GGA CAC CTC</pre>
Részleges RNS szekvencia	<pre>CCU GAG GAG</pre>	<pre>CCU GUG GAG</pre>
Részleges aminosav szekvencia a béta globinhoz	<pre>Pro — Glu — Glu</pre>	<pre>Pro — Val — Glu</pre>
Hemoglobin molekula		
Vörösvértest		

Tünetek



Epidemiológia

1. Előfordulási arányok stabilitása (2000-2021):

- ▶ előfordulási arányai viszonylag stabilak maradtak

2. Születések növekedése globálisan:

- ▶ A sarlósejtes betegséggel született csecsemők száma 13,7%-kal nőtt globálisan, elérve az 515 000-et.
- ▶ A növekedés elsősorban a Karib-térségben és a Nyugat- és Közép-Afrikai szubszaharai régiók népességnövekedésének köszönhető.

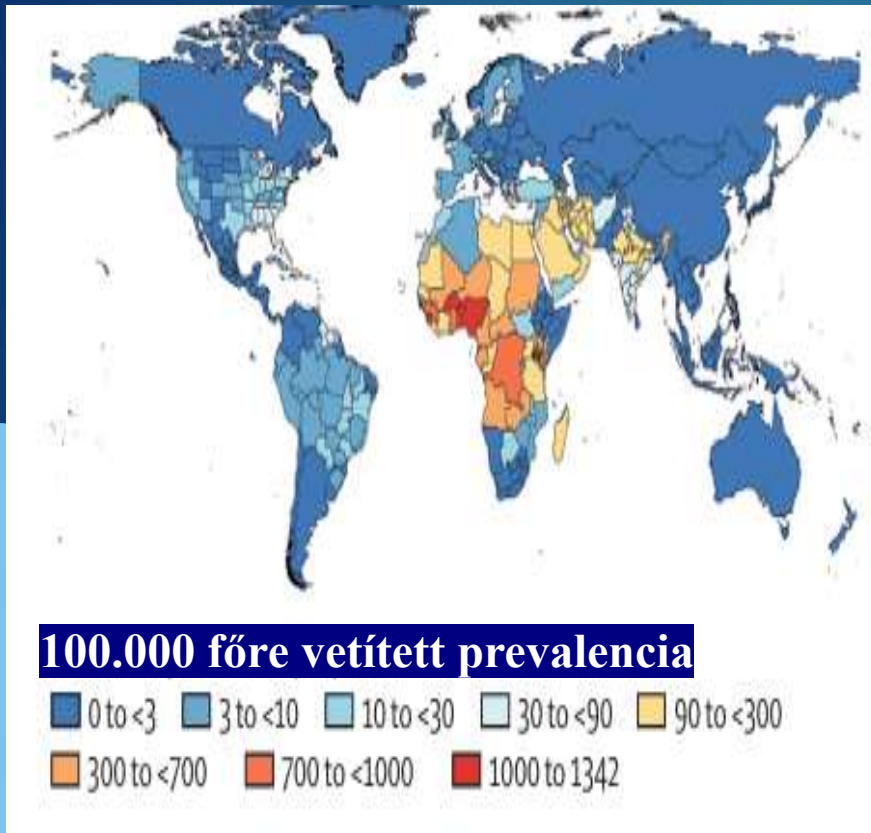
3. Betegek száma globálisan:

- ▶ 2000-ben 5,46 millió ember élt sarlósejtes betegséggel globálisan.
- ▶ 2021-re ez a szám 41,4%-kal nőtt, elérve a 7,74 milliót.

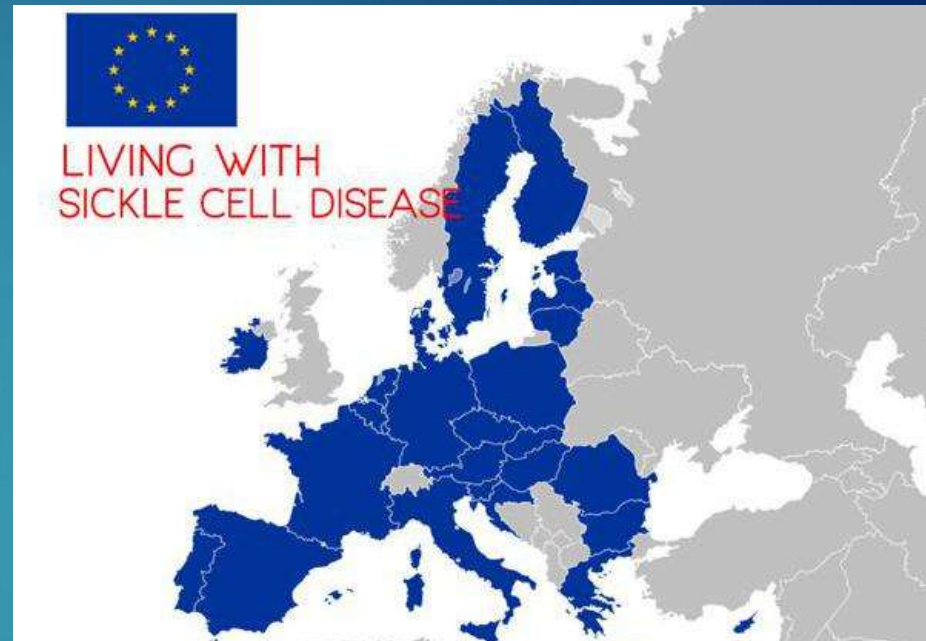
4. Halálozás:

- ▶ 2021-ben a betegségre visszavezethető globális halálesetek száma 34 400 volt.
- ▶ A sarlósejtes betegség teljes halálozási terhe azonban majdnem 11-szerese, 376 000.
- ▶ Az 5 év alatti gyermekek körében a halálozások száma 81 100 volt, ami a GBD szerint az összes halálozási ok között a 12. helyet jelentette.

Epidemiológia



Minden korosztály prevalenciája, férfiak és nők, 2021,
Forrás: Global, regional, and national prevalence and mortality burden of sickle cell disease, 2000–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021, Lancet Haematol 2023; 10: e585–99



Az EU-ban 70.000 embert érint jelenleg – migrációval érintett területek a legkitettebbek

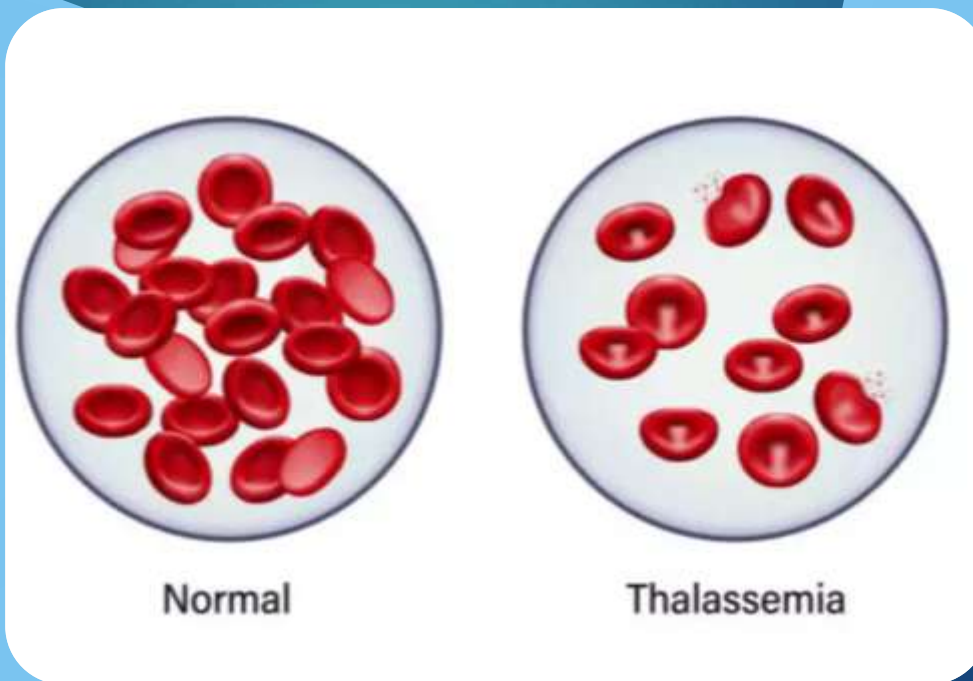
Gazdasági hatások az EU-ban (2022)

A foglalkoztatott betegek munkában töltött éveinek számcsökkenése	10 év
Az EU egy főre jutó GDP-je	36,653 euró
Az összes foglalkoztatott sarlósejtes anémiában szenvedő beteg élettartama alatti nominális GDP összesített vesztesége	11 milliárd euró
Az alacsonyabb élettartam és termelékenység miatti összes veszteség	11.3 milliárd euró

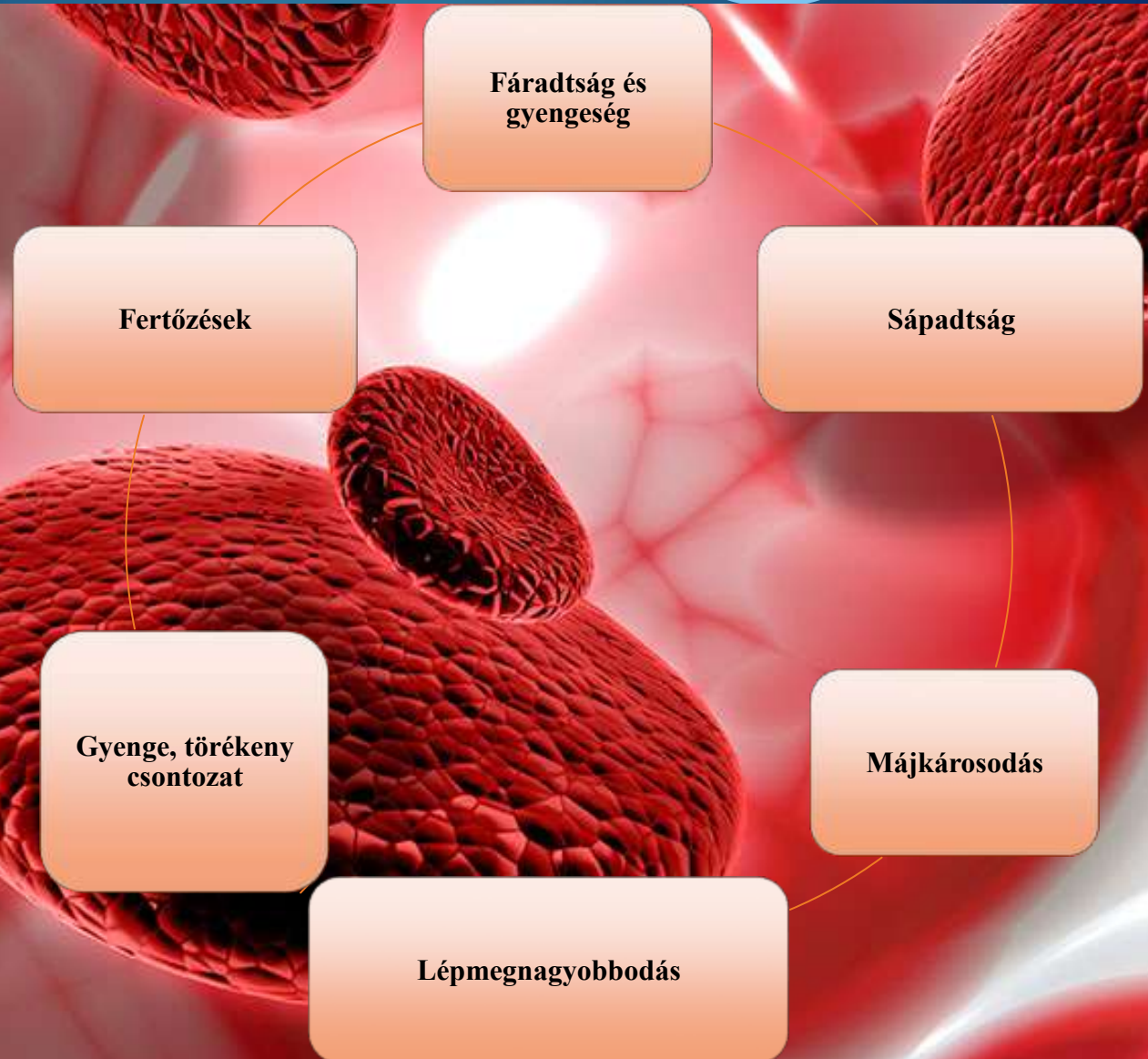
Forrás: <https://www.statista.com/statistics/1360242/scd-eu-economic-impact/>

A β -talasszémia molekuláris biológiája

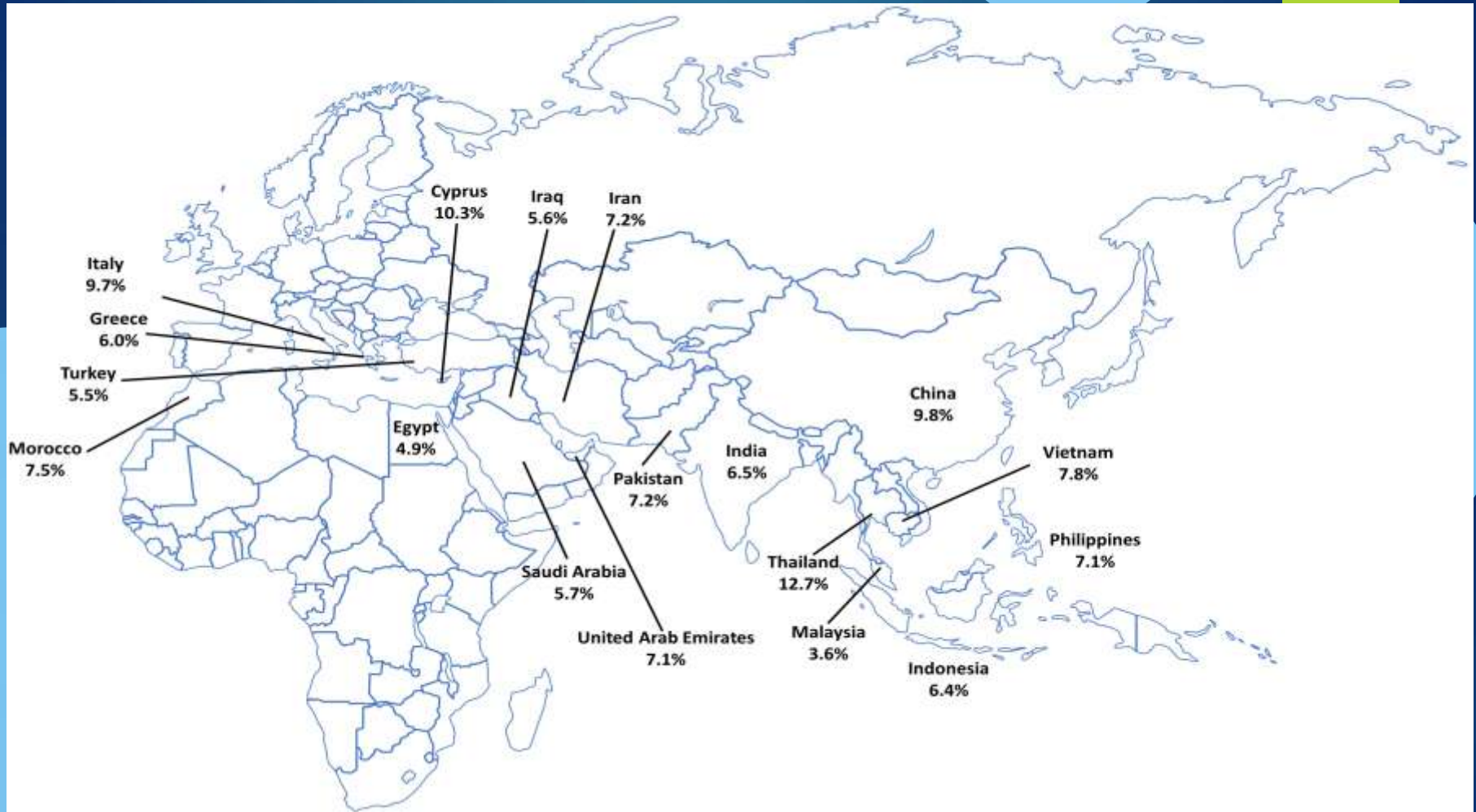
- ▶ a HBB gén mutációi miatt alakul ki, amely a 11. kromoszómán helyezkedik el
- ▶ Több, mint 200 különböző mutáció ismert, amelyek a béta globin termelését befolyásolják - általában pontmutációk, de előfordulhatnak deléciók is



Tünetek



Epidemiología



Forni GL, Grazzini G, Boudreaux J, Agostini V and Omert L (2023) Global burden and unmet needs in the treatment of transfusion-dependent β -thalassemia. *Front. Hematol.* 2:1187681.

A Casgevy (Vertex) engedélyezése

Egyesült Királyság

- UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) – **2023 november**

Egyesült Államok

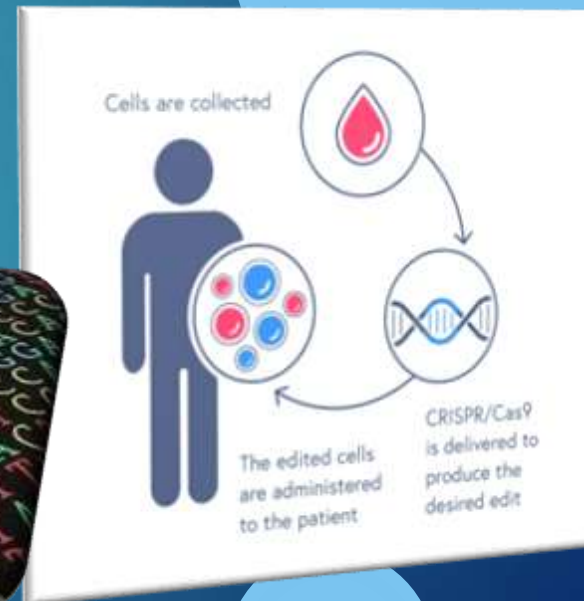
- US Food and Drug Administration (FDA) sarlósejtes anémiára – **2023 december, TDT-re 2024 január**

EU

- European Medicine Agency (EMA) - **2023 december**
- Európai Bizottság– **2024 február**

Milyen típusú gyógyszer a Casgevy ?

- ▶ 12 éves és idősebb betegeknél
- ▶ TDT és visszatérő krízissel járó sárlósejtes anémia esetén
- ▶ EU-ban 8000 beteg lehet érintett
- ▶ „orphan drug”



Klinikai vizsgálatok eredményei

- ▶ 12 és 35 év közötti, thalasszémiában szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban 42 beteg közül 39-nél a hemoglobinszint legalább 90 g/l felett maradt
- ▶ 12 és 35 év közötti betegekkel végzett vizsgálatban 29 beteg közül 28-nál legalább 12 egymást követő hónapban nem jelentkezett fájdalmas krízis, ha a kondicionáló kemoterápiát követően Casgevy-val kezelték

Engedélyezés az EU-ban

- ▶ EMA „feltételes forgalombahozatali engedélyt” adott
- ▶ Feltételes forgalomhozatali engedély jellemzői:
 - ▶ Korai hozzáférés
 - ▶ Folyamatos értékelés
 - ▶ Időkorlát
- ▶ Jogi háttér: Európai Parlament és a Tanács 726/2004/EK rendelete



A beavatkozás ára

- ▶ USA: egyszeri kezelés 2.2 millió dollár
 - ▶ Nincs monopolhelyzet
- ▶ EU: az egyes országok hatóságaival folytatott tárgyalások alapján lesz meghatározva
 - ▶ Monopolhelyzet



Egészségügyi egyenlőtlenségekre gyakorolt hatás – Egyenlő hozzáférés

- ▶ Magas költség
- ▶ Egészségpolitikai döntések – bevándorlókkal kapcsolatos döntések
- ▶ Gazdasági hatások és költségvetési prioritások
- ▶ Többszörösen is kisebbségben lévők érintettek
- ▶ Kulturális és nyelvi akadályok
- ▶ Politikai viták és társadalmi feszültség



További etikai megfontolások

- ▶ Biztonság és hatékonyság
- ▶ Túlzott optimizmus vagy szkepticizmus
- ▶ Tájékozott beleegyezés
- ▶ 12-18 év közötti személyek autonómiája
- ▶ Stigmák
- ▶ Jövő generációjára gyakorolt hatás





Köszönöm a figyelmet!