

Kapcsolódó



cikk online

## A ritka betegségek kutatásának dilemmái

Varga Orsolya

Az Európai Unió (EU) ajánlást intézett a tagállamokhoz 2009-ben, hogy 2013 végéig dolgozzanak ki és hajtsanak végre nemzeti tervet a ritka betegségek leküzdése céljából. Magyarország ennek eleget téve, 2013. október 25-én mutatta be a Ritka Betegségek Nemzeti Tervet a második nemzetközi EUROPLAN konferencián (1).

Az Európai Unió álláspontja szerint azok a ritka betegségek, amelyek 10 000 ember közül legfeljebb ötöt érintenek az Európai Unió tagállamaiban, vagyis az Európai Unióban mintegy 29 millió embert érintett. Az EURORDIS (European Organization for Rare Diseases) becslése szerint 5000-7000-féle ritka betegség létezik (2), a betegségek 75%-a gyermekeket érint. A jelenleg elismert ritka betegségek listája 1706 elemet tartalmaz, elérhető az Orphanet weboldalán (3).

A ritka betegséggel élők súlyosan és halmozottan is hátrányos helyzetűek. Nehezen jutnak diagnózishoz, kevés az információ, rengeteg a félrekezelés, és sok esetben nincs is megfelelő gyógymód. A családok gyakran anyagiilag is ellehetetlenednek, izolálódnak (4).

Európai Unió cselekvéseinek a célja, hogy javítsa a ritka betegségtől szenvedő betegek számára a megelőzéshez, diagnózishoz és kezeléshez való hozzáférést, csökkentve kirekesztettségüket. Ehhez tartozó eszközök: tagállami politikák harmonizálása, kutatási keret bővítése, ritka betegségekre specializálódott intézmények felállítása. Az 1. táblázat röviden bemutatja az Európai Unió szabályozási mérföldköveit a ritka betegségek kutatása és kezelése kapcsán.

### A ritka betegségek kutatása specifikus ügy?

A legtöbb súlyos ritka betegségre jelenleg nincs specifikus kezelés. A terápiák kifejlesztésének három akadályja van: a mögöttes patofiziológiai mechanizmusok megértésének hiánya, a fejlesztés korai szakaszában a támogatás hiánya, valamint a gyógyszeripari befektetés hiánya. Mivel az érintett betegpopuláció kicsi, a gyógyszerek kifejlesztésének költsége nagy és a beruházás becsült megtérülése alacsony, az

óriási igény ellenére a gyógyszeripari cégek vonakodnak a ritka betegségek elleni gyógyszerek fejlesztésétől (4).

A fentiek alapján úgy tűnhet, hogy a ritka betegségek kutatásának hátránya pénzzel egyszerűen kompenzálható. Ha több pénzt fordítanánk a ritka betegségek kutatására, akkor a kutatási terület relatív hátránya eltűnne. A valóság azonban bonyolultabb. A ritka betegségek kutatása ritkaságukból adódóan nehezen feloldható dilemma elé állítja a kutatókat és a finanszírozókat.

A kutatásnak két nagy dilemmája van: igazságos-e ritka betegségek kutatását finanszírozni, illetve ténylegesen mennyire tudjuk segíteni ezeket a betegeket, ha finanszírozzuk a kutatásukat?

### Igazságosság

Az egészségügyi ellátással kapcsolatban gyakran van szó igazságosságról, ami alatt azt értjük, hogy az egyén milyen mértékben tudja kihasználni az egészségügyi ellátás kínálatát, milyen a hozzáférés. Az igazságos rendszer biztosítja, hogy az egészségügyi ellátás független legyen a társadalmi-gazdasági háttértől és más tényezőktől, valamint figyelembe vegye az egyén szükségleteit. Magyarországon az Alaptörvény XX. cikke tartalmazza, hogy mindenkinek joga van a testi és lelki egészséghez, amit az állam az egészségügyi ellátás megszervezésével segít elő. Az egyénnek nincs kutatáshoz való joga, még nem létező terápiák esetén sem, az államnak nincs kutatási kötelezettsége. Általános morális kötelezettségként azonban értelmezhetjük a szerencsétlen sorsú embertársaink megsegítését, illetve ennek részeként a kutatási kötelezettséget.

Ha nem jogi, hanem utilitáriánus, vagyis a haszonmaximalizálás szempontjából vizsgáljuk az igazságosságot, akkor azt kérdezzük, hogy mekkora egészségügyi hasznot nyerhetünk egy bizonyos egészségügyi kutatással. Az a kutatás a támogatandó a sok lehetséges kutatás közül, amelyik a legnagyobb haszonnal vagy más néven közjóval kecsegtet. Egészségügyi kutatás révén, haszon alatt természetesen a mortalitás csökkenését és a jobb életminőséget kell érteni. Mivel elvileg egységnyi kutatástámogatással gyakori betegségek esetén nagyobb közjó érhető el, több betegen lehet segíteni, utilitáriánus szemszögből a ritka betegségek kutatása nem helyes. Gyakran hangzik el ellenérvként, hogy bár az egyes ritka betegségek betegei kevesen vannak, összesen szignifikáns tömeget adnak. Nem szabad azonban elfelejteni, hogy a ritka betegségek közössé-

*A ritka betegséggel élők súlyosan és halmozottan is hátrányos helyzetűek.*

**1. táblázat. Az Európai Unió ritka betegség kutatással és ellátással kapcsolatos jogszabályai (5)**

Ritka betegség kutatással kapcsolatos jogszabályok az Európai Unióban	Rendelkezések
1999 Rendelet a ritka betegségek gyógyszereiről (Regulation on orphan medicinal products)	10 éves piaci kizárólagosság Segítségnyújtás a jegyzőkönyvek kidolgozásához Hozzáférés a forgalomba hozatali engedély kiadásának központosított eljárásához
2000 Árva Gyógyszerek Bizottsága (Committee for Orphan Medicinal Products)	Monitorozza az árva gyógyszerrel kapcsolatos igényeket Javítja a betegek hozzáférését a ritka betegségek gyógyszereihez az EU-ban
Kutatási Keretprogramok [Framework Programmes (FPs)] 1998–2002: FP5 2002–2006: FP6 2007–2013: FP7	47 ritka betegség projekt (64 000 000) 59 projekt (230 000 000) több mint 50 projekt (237 0000 000) 2007 és 2010 között
2009 Ajánlás a ritka betegségek területén megvalósítandó fellépésről (Council Recommendation on action in the field of rare diseases)	Koordinálja a tagállamok közötti együttműködést, használva a tagállami erőforrásokat és szakértelmet, annak érdekében, hogy az egészségügyi ellátáshoz való hozzáférés egyenlőtlenségei mérséklődjenek

ge egy arteficiális kategória, a ritka betegségek patomechanizmusa eltérő; egy adott ritka betegségben tett felfedezés nem feltétlen jelent segítséget más ritka betegségek kutatásában.

Gericke szerint ez a fajta utilitáriánus argumentum félrevezető, az emberek jelentős részének örömet okoz a ritka betegségek kutatásának támogatása, ami legalább olyan fontos szempont, mint a pénzügyi érvek (6). Gericke szerint sokan együtt éreznek a súlyosan szenvedő ritka betegekkel és morálisan hiba őket magukra hagyni.

A többség támogatásának létezését támasztja alá, hogy a ritka betegségek betegségei rendkívül sikeresek az adománygyűjtésben. A ritka betegségek kutatásában a betegségeket kiveszik a részüket, nagyobb arányban járulnak hozzá a kutatási költségekhez, mint ahogy ez a nem ritka betegségek esetén tapasztalt (7). Ösztöndíjakat adnak, egészségpolitikai kérdésekben megnyilvánulnak, lobbiznak, aktív beteg- és családtámogató fórumokat tartanak fenn. Közvetlen kapcsolatuk van a betegek szűk körével, így ezek a szervezetek nagy mozgósító erővel bírnak. Nem véletlen, hogy a ritka betegségekhez kötődik egy új típusú kutatásfinanszírozás, a jótékony célokra kiterjedő üzleti vállalkozás (venture philanthropy) felfuttatása. A befektetés a betegségeket által összegyűjtött adományokon alapul. „Innovatív” kérdéseket kutatnak és speciálisan kiválasztott kutatókat, szervezeteket bíznak meg a vizsgálattal. Ez a modell több gyógyszer kifejlesztésében volt sikeres, mint például a Kalydeco, amit a cystás fibrosis kezelésére használnak (8).

Látni kell azonban, hogy a kutatás természetéből adódóan bizonytalan, a gyógyszerfejlesztés

tés rizikós befektetés. A párhuzamos tesztelések miatt ma egy gyógyszer fejlesztése körülbelül 5 billió US dollárba kerül (9). Rengeteg kérdés merül fel a betegségeket kutatástámogatása kapcsán. Helyes dolog adományokon alapuló nagy összegeket kockáztatni? Helyes dolog, ha a releváns kutatás kiválasztásánál az érintett betegek, illetve családtagjaik maguk közreműködnek, a befektetési szervezetekben részt vállalnak (8)?

### Hasznosság

Ha úgy döntünk, hogy igazságos, ha a ritka betegség kutatását finanszírozzuk (akármennyire is), meg kell vizsgálni, hogy mennyire hasznos is ez a cselekedetünk. A kutatás hasznosságának két nagy dilemmája, hogy ha sikerül is egy gyógyszert kifejleszteni, akkor mennyit tudunk vele változtatni a betegek életén, illetve hol vannak a ritka betegségek kutatásának tudományos korlátai.

A legismertebb probléma a ritka betegség gyógyszereinek hasznossága kapcsán, hogy magasra vannak beárzva; a betegek számára a gyógyszerek nem elérhetők. Mi lesz, ha sikerül egy újabb terápiát kifejleszteni? Kinek lesz az elérhető? Minden betegnek? Csak a biztosítottaknak? A világ legdrágább gyógyszereit a ritka betegség kezelésére fejlesztették ki. Drágák, hiszen a fejlesztés költsége néhány betegre osztódik. A ritka betegségek kezelésére 1995-től napjainkig az Európai Unióban összesen 87 gyógyszert engedélyeztek (10). A legtöbb nemzeti egészségügyi költségvetést a ritka betegségek terápiájá-

*Az a kutatás a támogatandó a sok lehetséges kutatás közül, amelyik a legnagyobb haszonnal vagy más néven közjóval kecsegtet.*

nak a finanszírozása jelenleg ténylegesen kissé terheli (kiadás 1-2%). Az EURORDIS becslése szerint évente 10 új termék várható, ami növekvő kiadást jelent; azonban ezzel együtt is a ritka betegségek finanszírozása nem rejt magában jelentős költségvetési rizikót (11).

Előfordul azonban, hogy a betegek nagyobb arányban vannak jelen egy országban, mint másol; ekkor a terápia az adott közösség költségvetésének komoly megterhelést jelenthet. Izraelben például a Gaucher-kór, ami egy ritka betegség, kiugróan magas arányban fordul elő, szignifikáns költségvetési terhet okozva (12). A Gaucher-kóros beteg éves kezelési költsége a 200 000 dollár. Mivel a terápia enzimpótláson alapul, egész életen át tartó kezelést igényel. Világszerte 1/50 000 ember érintett, azonban az askenázi zsidók között ez a prevalencia 1/750. Izraelben, a WHO statisztikái szerint, az egy főre eső éves egészségügyi kiadás 2100 dollár, vagyis közel százszor drágább az ebben a kórbán szenvedő beteg kezelése, mint a nem Gaucher-kóros betegeké (13).

Ugyanakkor a kutatások értékét nem szabad csak a fiskális oldalról megítélni. A kutatás az emberi kíváncsiságon alapul, és a ritka genetikai betegségek gyakran jelentenek speciális kutatási lehetőséget. Gyakori érv, hogy a ritka betegségeket nemcsak a ritka betegekért, hanem azért is érdemes kutatni, mert viszonylag egyszerű, monogenetikus eltérések tartoznak ide, amelynek a patomechanizmusát megértve komplex betegségek válhatnak gyógyíthatóvá. Klasszikus példa, hogy a familiáris koleszterin-anyagcsere-zavar megismerése vezetett a statinok általános használatához (14).

A hozzáférés mellett a kutatás hasznosságának másik dilemmája tudományos jellegű, a megfigyelések ritkaságának problémájából ered. A humán vizsgálatok megszervezhetőségét, analízisét, így azok tudományos értékét nagyban befolyásolja a ritkaság ténye. A vizsgálatokba bevont betegek száma az analízis értékét befolyásolja. Megbízhatóbb az a következtetés, ami nagy elemszámú vizsgálatból származik, mint egy kis mintaszámból. Ha kevés vizsgálatba bevonható beteg van, akkor fontos, hogy a legrelevánsabb kutatásba kapcsolódjanak be, hiszen a betegek csak egy vizsgálatban vehetnek részt egyszerre. Ráadásul szükséges lehet, hogy a bevont betegek hasonlóak legyenek kor, nem és a betegség stádiuma szerint.

Ha a Rett-szindróma példáját nézzük, akkor ma Magyarországon körülbelül hetven Rett-szindrómás beteg van, ezek egy része gyermek, más része felnőtt. A betegek állapota eltérő: vannak, akik csak tolokocsival mozognak és kom-

munikációra képtelenek, míg mások önellátók és kommunikációra képesek. Egy ország szintjén szinte lehetetlen megszervezni egy homogén betegcsoportot. A vizsgálat erejének hiányát persze lehet bizonyos mértékig statisztikailag korrigálni már meglévő adatokkal (15), betegcsoportoktól lehet további adatokat kérni, de a kézenfekvő megoldás a nemzetközi kollaboráció. A humán vizsgálatokra irányuló nemzetközi kollaboráció azonban adminisztratív értelemben is bonyolult, és tovább bonyolódhat. A tavalyi év nagy kérdése volt például, hogy a személyes adatok védelméről szóló jogszabályok módosítása vajon be fogja-e szűkíteni a biobankok adatainak használatát, a kutatási információk megosztásának lehetőségét (16).

A ritkaság azonban nemcsak a betegek, de a szakértők ritkaságával is jár. Míg 2-es típusú diabetest minden EU-tagállamban kutatnak és kezelnek, addig a cerebrál cavernous malformationt csak kevés helyen. Ha egy kutatócsoport témát vált vagy megszűnik, az egy ritka betegség kutatásának a végét is jelentheti.

## Összefoglalás

A ritka betegségben szenvedők hátrányos helyzetének leküzdése kiemelt célja az Európai Uniónak a 2000-es évek elejétől. Ennek érdekében, tagállami és uniós szinten a ritka betegségek kutatását, illetve a gyógyszerhez való hozzáférést prioritásként jelölték meg.

Mivel a ritka betegségek gyógyszereinek fejlesztése semmivel sem olcsóbb vagy biztonságosabb, mint a többi gyógyszeré, a jóval kisebb célpopulációra tekintettel a ritka betegség gyógyszerfejlesztői kedvezményeket kaptak. Egyes vélemények szerint a különleges kutatástámogatás hatására a gyógyszercégek megpróbálják bővíteni a ritka betegségek körét, túlárazzák a termékeket, aminek hatására a jelenlegi kutatás- és termékfinanszírozási módszer nem fenntartható, a tagállamok kénytelenek lesznek kihátrálni a ritka betegségek kutatása és támogatása mögül (17). A gyógyszercégek ezt cáfolni igyekeznek (18).

Akárhogy is alakul a ritka betegségek kutatásának finanszírozása, a ritkaság tényét más módon is figyelembe kell venni (15). Az egyik legégetőbb aktuális kérdés a betegadatok védelme vs. megoszthatósága, illetve hogy miként lehet működtetni a már meglévő biobankokat (16). Egy másik fontos megválaszolandó kérdés, hogy a rendkívül aktív és nagy lobbierővel bíró betegszervezetek tevékenységét hogyan lehet kiaknázni, ugyanakkor „etikus” keretek között tartani (19).

*Ugyanakkor a kutatások értékét nem szabad csak a fiskális oldalról megítélni.*

A január 1-jén kezdődött kutatási periódus az Európai Unióban (2014–2020) nagyon fontos a ritka betegségek esetén. Remélhetőleg nem csak új genetikai ismeretekre teszünk szert, hanem a terület kutatásának fenntarthatósága is tisztázódik.

### Köszönetnyilvánítás

A kutatás a TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást

*biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.*

A szerző: a Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségügyi Centrum, Népegészségügyi Kar, Megelőző Orvostani Intézet munkatársa.  
E-mail: varga.orsolya@sph.unideb.hu

## Irodalom

1. Ritka és Velezületett Rendellenességgel Élők Országos Szövetsége. Bemutadják a Ritka Betegségek Nemzeti Tervét. 2013. 08.01.2014). Available from: <http://www.webbeteg.hu/cikkek/egeszsegugy/15113/bemutadjak-a-ritka-betegsegek-nemzeti-tervet>.
2. EURORDIS - European Rare Diseases Organisation, Rare Diseases: understanding this Public Health Priority. Paris, France, 2005.
3. ORPHANET. Search. 2014. 08.01.2014.); Available from: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&search=Disease\\_Search\\_List](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&search=Disease_Search_List).
4. Az Európai Közösségek Bizottsága. A Bizottság közleménye az Európai Parlamentnek, a Tanácsnak, az Európai Parlamentnek, az Európai Gazdasági és Szociális Bizottságnak és a Régiók Bizottságának, Ritka betegségek: kihívás Európa számára, in {SEC(2008)2713} Brüsszel, Belgium, 2008.
5. Gupta S. Rare diseases: Canada's "research orphans". *Open Med* 2012;6(1):e23-7.
6. Gericke CA, Riesberg A, Busse R. Ethical issues in funding orphan drug research and development. *J Med Ethics* 2005;31(3):164-8.
7. Sharp RR, Landy DC. The financing of clinical genetics research by disease advocacy organizations: A review of funding disclosures in biomedical journals. *Am J Med Genet A* 2010;152a(12):3051-6.
8. Readle AM. Finding a Cure: Incentivizing partnerships between disease advocacy groups and academic commercial researchers. *Journal of Law and Health* 2013;26(2):282-313.
9. Herper M. How much does pharmaceutical innovation cost? A look at 100 companies. 2013. 08.01.2014). Available from: <http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2013/08/11/the-cost-of-inventing-a-new-drug-98-companies-ranked/>.
10. ORPHANET. Lists of medicinal products for rare diseases in Europe, in Orphan Drugs collection. 2013.
11. EURORDIS – European Rare Diseases Organisation, Orphan drugs: rising to the challenge to ensure a better future for 30 million patients in Europe. 2009.
12. Kesselman I, et al. National health budgets for expensive orphan drugs: Gaucher disease in Israel as a model. *Blood Cells Mol Dis* 2006;37(1):46-9.
13. World Health Organization. Israel statistics. 2013. 08.01.2014). Available from: <http://www.who.int/countries/isr/en/>.
14. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2(7):517-26.
15. Westermarck K, et al. European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10(5):341-9.
16. Mascalon D, et al. Rare diseases and now rare data? *Nat Rev Genet* 2013;14(6):372.
17. Nicholl DJ, et al. Open letter to prime minister David Cameron and health secretary Andrew Lansley. *BMJ* 2010;341:c6466.
18. Rollet P, Lemoine A, Dunoyer M. Sustainable rare diseases business and drug access: no time for misconceptions. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8(1):109.
19. Novas C. The political economy of hope: Patients' organizations, science and biovalue. *BioSocieties* 2006;1(03):289-305.