



ΕΘΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΒΙΟΗΘΙΚΗΣ

## ΕΚΘΕΣΗ

**Ιατρική ακριβείας: Εφαρμογές και ηθικά ζητήματα**

*Εισηγητές: Τάκης Βιδάλης, Βασιλική Μολλάκη*



**ΕΘΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΒΙΟΗΘΙΚΗΣ**

Νεοφύτου Βάμβα 6, Τ.Κ. 10674, Αθήνα, τηλ. 210- 88.47.700, φαξ 210- 88.47.701

E-mail: [secretariat@bioethics.gr](mailto:secretariat@bioethics.gr), url: [www.bioethics.gr](http://www.bioethics.gr)



## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή .....	4
1.1 Ορισμοί.....	4
1.2 Πρωτοβουλίες στην Ελλάδα.....	5
2. Η σημασία της Ιατρικής Ακριβείας.....	6
2.2 Πλεονεκτήματα και προκλήσεις.....	7
3. Εφαρμογές σε κλινικό επίπεδο .....	8
3.1 Ογκολογία.....	9
3.2 Φαρμακογονιδιωματική.....	10
4. Τα ηθικά ζητήματα .....	12
5. Η νομική διάσταση .....	14
6. Προτάσεις.....	15
6.1 Προτάσεις προς τους ερευνητές και την επιστημονική κοινότητα .....	15
6.1 Προτάσεις προς την Πολιτεία .....	16

## 1. Εισαγωγή

Η «ιατρική ακριβείας» αποτελεί μια αναδυόμενη προσέγγιση για τη θεραπεία και την πρόληψη ασθενειών, προσφέροντας νέες δυνατότητες στη φροντίδα των ασθενών. Είναι αποτέλεσμα των επιτευμάτων της βιοϊατρικής επιστήμης των τελευταίων δεκαετιών. Επιτεύματα που ξεκίνησαν τη δεκαετία του '80 με τη χαρτογράφηση των πρώτων γονιδίων και τη συσχέτισή τους με ασθένειες, και συνέχισαν με την ολοκλήρωση αλληλούχισης του ανθρώπινου γονιδιώματος το 2003 και την αλληλούχιση πολλαπλών ανθρώπινων γονιδιωμάτων από μεγάλες κοινοπραξίες επιστημονικών φορέων (όπως π.χ. το 1,000 Genome Project που ξεκίνησε το 2008). Αυτά τα επιστημονικά επιτεύματα σε συνδυασμό με την ανάπτυξη των «-ομικών» τεχνολογιών (genomics, proteomics, glycomics, lipidomics, metabolomics, pharmacogenomics) και των μεγάλων βιοτραπεζών, οδήγησαν την επιστημονική κοινότητα στο συμπέρασμα ότι, οι διαφορές στη γενετική σύσταση και στον τρόπο ζωής των ατόμων μπορεί να έχουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη και πρόγνωση ασθενειών, καθώς και στην ανταπόκριση σε θεραπείες.

Επομένως, σήμερα, η ιατρική ακριβείας θεωρείται για πολλούς η «φυσική εξέλιξη» της βιοϊατρικής επιστήμης και η κατεύθυνση στην οποία θα πρέπει να κινηθεί η έρευνα. Ήδη μάλιστα, το πεδίο της ιατρικής ακριβείας έχει ενσωματωθεί στις επιχειρηματικές στρατηγικές των φαρμακευτικών εταιρειών για την παραγωγή στοχευμένων θεραπειών.

### 1.1 Ορισμοί

Στο αρχικό αυτό σημείο της παρούσας Έκθεσης κρίνεται σκόπιμο να δοθούν ορισμοί και επεξηγήσεις όρων που χρησιμοποιούνται -συχνά εναλλάξ- στη βιβλιογραφία.

Η έννοια της «ιατρικής ακριβείας» (precision medicine) αλληλεπικαλύπτεται ή συγχέεται συχνά με την έννοια της «προσωποποιημένης ιατρικής» (personalized medicine). Ωστόσο, η προσωποποιημένη ιατρική θεωρείται παλαιότερος όρος, ο οποίος σταδιακά εγκαταλείπεται, κυρίως, επειδή οδηγεί στην παρανόηση ότι

αναπτύσσονται θεραπείες μοναδικές και προσαρμοσμένες για κάθε ασθενή χωριστά.<sup>1</sup>

Η «ιατρική ακριβείας» λαμβάνει υπόψη τη γενετική σύσταση του ατόμου (γενετική παραλλακτικότητα), τους περιβαλλοντικούς παράγοντες στους οποίους εκτίθεται (π.χ. επαγγελματικοί κίνδυνοι, βιομηχανικοί και οικιακοί ρύποι, ποιότητα νερού, κλίμα, υψόμετρο, ατμοσφαιρική ρύπανση) και τον τρόπο ζωής του (π.χ. διατροφή, φυσική άσκηση, χρήση ουσιών), προκειμένου να αναπτυχθούν τελικά στοχευμένες θεραπείες που είναι αποτελεσματικότερες και ασφαλέστερες σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Ουσιαστικά, η ιατρική ακριβείας περιλαμβάνει μια κατηγοριοποίηση των ασθενών σε πληθυσμιακές ομάδες, που είναι δυνατόν π.χ. να παρουσιάζουν αυξημένες πιθανότητες να προσβληθούν από μία ασθένεια, διαφορετική πρόγνωση, καλύτερη ανταπόκριση σε μια θεραπεία ή αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες σε μια θεραπεία.

Η «φαρμακογονιδιωματική» (pharmacogenomics) ή «φαρμακογενετική» (pharmacogenetics) αναφέρεται στην ανταπόκριση των ασθενών σε θεραπείες βάσει των διαφορών στη γενετική τους σύσταση, και περιλαμβάνεται στην έννοια της ιατρικής ακριβείας.

Επομένως, ο όρος «ιατρική ακριβείας» είναι γενικότερος και η χρήση του προτιμάται πλέον, έναντι των άλλων όρων.

## **1.2 Πρωτοβουλίες στην Ελλάδα**

Αξιοσημείωτη για την εφαρμογή της ιατρικής ακριβείας στον ελληνικό χώρο, είναι η πρόσφατη ίδρυση (Μάιος 2018) του Εθνικού Δικτύου Ιατρικής Ακριβείας, αντικείμενο του οποίου είναι η παροχή εξειδικευμένων διαγνωστικών υπηρεσιών μέσω του Εθνικού Συστήματος Υγείας με στόχο την αξιόπιστη, έγκαιρη διάγνωση, αποτελεσματική και στοχευμένη θεραπεία καθώς και μοριακή παρακολούθηση σε ασθενείς με καρκίνο, παιδιά και ενήλικες. Στο πλαίσιο του δικτύου, συνεργάζονται ερευνητικοί και ακαδημαϊκοί φορείς και από τη συνεργασία δημιουργούνται εξειδικευμένες μονάδες γονιδιακής και μοριακής ανάλυσης, διαπιστευμένες

βιοτράπεζες και ειδική υπολογιστική πλατφόρμα συλλογής και επεξεργασίας μεγάλων βιοϊατρικών δεδομένων με τελικό στόχο την παροχή ιατρικής ακριβείας σε ογκολογικούς ασθενείς.

## **2. Η σημασία της Ιατρικής Ακριβείας**

Η δυνητική αξία της ιατρικής ακριβείας φαίνεται έμμεσα από τα ποσά των κονδυλίων που έχουν διατεθεί πρόσφατα για έρευνα προς αυτή την κατεύθυνση, τόσο στην Ευρώπη όσο και στην Αμερική.

Το 2015 το Συμβούλιο της Ευρωπαϊκής Ένωσης δημοσίευσε τα συμπεράσματά του σχετικά με την εξατομικευμένη ιατρική για τους ασθενείς (2015/C 421/03), υποστηρίζοντας ότι προσφέρει πολύτιμα οφέλη και ότι θα πρέπει να διευκολυνθεί η ενσωμάτωσή της στην κλινική πρακτική.<sup>2</sup> Σύμφωνα με το Συμβούλιο της Ευρωπαϊκής Ένωσης, η εξατομικευμένη ιατρική γίνεται πραγματικότητα στην Ευρώπη, μέσα από την οικονομική στήριξη από το έβδομο πρόγραμμα-πλαίσιο δραστηριοτήτων έρευνας, τεχνολογικής ανάπτυξης και επίδειξης, μέσω του οποίου διατέθηκε πάνω από 1€ δισεκατομμύριο για την υποστήριξη της εξατομικευμένης ιατρικής για την περίοδο 2007-2013,<sup>3</sup> όπως και μέσα από το πρόγραμμα-πλαίσιο για την έρευνα και την καινοτομία «Ορίζοντας 2020».<sup>4</sup>

Παράλληλα το 2015, ο τότε Πρόεδρος των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής (ΗΠΑ) ανακοίνωσε ότι η κυβέρνηση των ΗΠΑ θα χρηματοδοτήσει μία μεγάλη πρωτοβουλία ιατρικής ακριβείας (Precision Medicine Initiative, PMI). Το εγχείρημα αυτό με την ονομασία “All of US”, με τη στρατολόγηση >1 εκατομμυρίου ατόμων που θα δωρήσουν τα ιατρικά και γενετικά τους δεδομένα έχει ως στόχο να βρει πώς οι διαφορές στον τρόπο ζωής, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες και η βιολογική-γενετική σύσταση των ανθρώπων επηρεάζουν την υγεία τους.<sup>5</sup> Η πρωτοβουλία ιατρικής ακριβείας ξεκίνησε το 2016 με τη διάθεση μεγάλων ποσών της τάξης των \$130 και \$70 εκατομμυρίων στο National institutes of Health και στο National Cancer Institute, αντίστοιχα.

Ανάλογες πρωτοβουλίες ιατρικής ακριβείας σε εθνικό επίπεδο έχουν ληφθεί και υλοποιηθεί στο Ηνωμένο Βασίλειο με το λεγόμενο «100,000 Genomes Project», το πλαίσιο του οποίου θα πραγματοποιηθεί αλληλούχηση 100.000 γονιδιωμάτων, με απώτερο στόχο τη στοχευμένη ιατροφαρμακευτική φροντίδα των ασθενών κυρίως στην ογκολογία και στις σπάνιες παθήσεις.<sup>6</sup>

## 2.2 Πλεονεκτήματα και προκλήσεις

Τα πιθανά οφέλη που θα προκύψουν από την ιατρική ακριβείας είναι πολυάριθμα. Η ιατρική ακριβείας θα οδηγήσει:

- α) στην καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού διαφόρων ασθενειών στον άνθρωπο,
- β) στην καλύτερη πρόληψη γενετικών ασθενειών,
- γ) στην έγκαιρη διάγνωση γενετικών ασθενειών,
- δ) στην καλύτερη λήψη ιατρικών αποφάσεων,
- ε) στη στοχευμένη επιλογή θεραπείας και κατά συνέπεια, σε αποτελεσματικότερες θεραπείες και,
- στ) στην μείωση των δαπανών από μη αναγκαίες διαγνωστικές εξετάσεις και αναποτελεσματικές θεραπείες και στην μείωση της ιατροφαρμακευτικής δαπάνης γενικότερα.

Ωστόσο, πολλές είναι και οι προκλήσεις που θα πρέπει να αντιμετωπιστούν στην προσπάθεια να αναπτυχθεί και να εφαρμοστεί η ιατρική ακριβείας στην κλινική πράξη:

- α) αρχικά, δημιουργείται η ανάγκη μεγάλων επενδύσεων σε υποδομές για τη συλλογή και επεξεργασία των δεδομένων που θα χρησιμοποιηθούν (ιατρικοί φάκελοι υγείας, γενετικά δεδομένα, δημιουργία μεγάλων συλλογών δεδομένων),

- β) πιθανό είναι να προκύψουν νομικά κωλύματα εξαιτίας του μεγάλου όγκου γενετικών δεδομένων που θα συλλεχθούν (και συνιστούν ευαίσθητα προσωπικά δεδομένα),
- γ) μεγάλη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στα μέτρα που θα ληφθούν για την προστασία των ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων των ασθενών,
- δ) θα πρέπει να εξασφαλιστεί η συνέχιση της χρηματοδότησης της έρευνας προς την κατεύθυνση αυτή,
- ε) πρακτικά είναι πιθανό να υπάρχει -μια αρχική τουλάχιστον- δυσκολία στην ενσωμάτωση της ιατρικής ακριβείας στην καθημερινή ιατρική πράξη,
- στ) θα δημιουργηθεί ανάγκη εκπαίδευσης των επαγγελματιών υγείας -κυρίως του ιατρικού προσωπικού- στη μοριακή βιολογία και τη γενετική, καθώς θα πρέπει να κατανοούν πώς λειτουργούν οι εξειδικευμένες θεραπείες που θα προκύψουν και να είναι σε θέση να το εξηγούν αυτό στους ασθενείς,
- ζ) οι στοχευμένες θεραπείες που θα προκύψουν πιθανόν να έχουν σχετικά μεγάλο κόστος, γεγονός που ίσως δυσχεράνει την πρόσβαση των ασθενών σε αυτές, και
- η) είναι πιθανό το υψηλό κόστος αυτών των νέων θεραπευτικών λύσεων να επιβαρύνει τους δημόσιους προϋπολογισμούς για την υγεία.

### **3. Εφαρμογές σε κλινικό επίπεδο**

Σε αντίθεση με τη ιατρική ακριβείας, η παραδοσιακή ιατρική εφήρμοζε τη μέθοδο «one size fits all» (σε ελεύθερη μετάφραση «ένα μέγεθος ταιριάζει σε όλους»), στην οποία όλοι οι ασθενείς με την ίδια νόσο λάμβαναν την ίδια θεραπεία. Πλέον, τέτοιου είδους τακτικές είναι -σε αρκετές περιπτώσεις ασθενειών- αποδεδειγμένα αναποτελεσματικές. Έτσι, η ιατρική ακριβείας βρίσκει ήδη εφαρμογές σε κλινικό επίπεδο, ενώ ταυτόχρονα αποτελεί ένα πεδίο εκτενούς έρευνας αιχμής παγκοσμίως.

Ο τομέας της ογκολογίας και το πεδίο της φαρμακογονιδιωματικής αποτελούν σήμερα χαρακτηριστικά παραδείγματα εφαρμογής της ιατρικής ακριβείας σε κλινικό επίπεδο.

### 3.1 Ογκολογία

Ο καρκίνος είναι πλέον μια συχνή ασθένεια και μια από τις συχνότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Η έρευνα στην ογκολογία και τη γενετική του καρκίνου έχει δείξει την ετερογένεια τόσο μεταξύ των διαφόρων τύπων καρκίνου (π.χ. μεταξύ του καρκίνου του πνεύμονα και του μαστού), όσο και μεταξύ καρκίνων ίδιου τύπου (π.χ. καρκίνο μαστού σε διαφορετικούς ασθενείς). Οι διαφορές από άτομο σε άτομο στη βιολογία του καρκίνου έχουν πρωταρχική σημασία για την επιλογή θεραπείας για ασθενείς που έχουν ήδη νοσήσει αλλά και για τα υγιή άτομα που μπορούν να επωφεληθούν από τον προσδιορισμό του κινδύνου να αναπτύξουν μελλοντικά τη νόσο -ειδικά όταν πρόκειται για κληρονομούμενο καρκίνο.

Η ιατρική ακριβείας υπόσχεται να βοηθήσει στην αντιμετώπιση σοβαρών προκλήσεων στην ογκολογία, όπως η ανθεκτικότητα σε φάρμακα που παραμένει ανεξήγητη έως σήμερα, η γονιδιωματική ετερογένεια των όγκων, τα ανεπαρκή -ως ένα βαθμό- μέσα παρακολούθησης της ανταπόκρισης του όγκου στη θεραπεία και της επανεμφάνισης του όγκου, καθώς και η χρήση συνδυασμού φαρμάκων.<sup>7</sup>

Η συσχέτιση γενετικών παραλλαγών σε συγκεκριμένα γονίδια με την εμφάνιση καρκίνου είναι πλέον δεδομένη, όπως π.χ. η συσχέτιση μεταλλάξεων στα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2* με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών και η συσχέτιση μεταλλάξεων στα γονίδια *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM* με την εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου.<sup>8</sup> Ως αποτέλεσμα, έχουν αναπτυχθεί θεραπευτικές λύσεις μέσω φαρμακευτικών ουσιών ή ανοσοθεραπειών που στοχεύουν σε συγκεκριμένους όγκους. Μάλιστα, πολλές από αυτές έχουν ήδη εγκριθεί από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων (US Food and Drug Administration, FDA) (Πίνακας 1). Παραδείγματα αποτελούν η χρήση του μονοκλωνικού αντισώματος trastuzumab (Herceptin) σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού που εκφράζουν τον υποδοχέα του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού

παράγοντα Τύπου 2 [human epidermal growth factor type II receptor - HER2 (c-erbB2)] και η χρήση της ιματινίμπης (imatinib) που είναι αναστολέας της πρωτεϊνικής τυροσινικής κινάσης και αναστέλλει την Bcr-Abl τυροσινική κινάση που παράγεται παθολογικά στην χρόνια μυελογενή λευκαίμια.

**Πίνακας 1.** Στοχευμένες θεραπείες που έχουν εγκριθεί από τον FDA για διάφορους καρκίνους. (Πηγή: Di Sanzo *et al.*, 2017).<sup>9</sup>

Gene	Tumor Type	Targeted Agent
HER2	Breast cancer and gastric cancer	Trastuzumab
BRAF	Melanoma, colorectal cancer and thyroid cancer	Vemurafenib
BCR-ABL	Chronic myleloid leukemia, GIST and myeloproliferative disorders	Imatinib
KDR	Gastric cancer, colorectal cancer and lung cancer	Ramucirumab
SMO	Basal cell carcinoma	Vismodegib, Sonidegib
CD274	Bladder cancer	Atezolizumab
VEGF	Brain cancer, cervical cancer, colorectal cancer, kidney cancer, lung cancer, ovarian epithelial cancer, fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer	Bevacizumab
MTOR	Brain cancer, breast cancer, kidney cancer and pancreatic cancer	Everolimus
HER1/HER2	Breast cancer	Lapatinib
HER2	Breast cancer	Pertuzumab
CDK4/CDK6	Breast cancer	Palbociclib
EGFR	Colorectal cancer, head and neck cancer	Cetuximab
EGFR	Colorectal cancer	Panitumumab
PDCD1	Kidney cancer, lung cancer, lymphoma and melanoma	Nivolumab
MS4A1	Leukemia and lymphoma	Rituximab
BCR-ABL	Leukemia	Dasatinib
CD52	Leukemia	Alemtuzumab
EGFR	Lung cancer	Gefitinib
EGFR	Lung cancer and pancreatic cancer	Erlotinib
CD38	Multiple myeloma	Daratumumab

### 3.2 Φαρμακογονιδιωματική

Μετά την ολοκλήρωση της αλληλούχισης του ανθρώπινου γονιδιώματος, η φαρμακογονιδιωματική έδειξε πως οι διαφορές στο γονιδίωμα μεταξύ των ατόμων διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανταπόκριση σε φάρμακα και στην πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών. Δημοσιευμένες μελέτες έχουν δείξει ότι

κληρονομούμενες αλλαγές σε ένζυμα τα οποία μεταβολίζουν φάρμακα, μεταφέρουν φάρμακα ή αποτελούν στόχους φαρμάκων, διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην αποτελεσματικότητα και στην τοξικότητα φαρμακευτικών ουσιών στον άνθρωπο.<sup>10</sup>

Για παράδειγμα, το γονίδιο μεθυλοτρανσφεράση θειοπουρίνης (Thiopurine methyltransferase, *TPMT*) κωδικοποιεί ένζυμο που καταλύει την S-μεθυλίωση της θειοπουρίνης. Φάρμακα θειοπουρίνης χρησιμοποιούνται στη λευχαιμία, στις ρευματικές παθήσεις, στη φλεγμονώδη εντερική νόσο και στις μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων. Γενετικές παραλλαγές (αλληλόμορφα) του γονιδίου *TPMT* είναι δυνατόν να επηρεάσουν σε διαφορετικό βαθμό το αν οι ασθενείς θα παρουσιάσουν τοξικότητα όταν εκτίθενται σε τυπικές δόσεις φαρμάκων με θειοπουρίνη.<sup>7</sup>

Ένα πρόσθετο παράδειγμα εφαρμογής της ιατρικής ακριβείας σε κλινικό επίπεδο είναι τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450, τα οποία συμμετέχουν στο μεταβολισμό πολλαπλών φαρμάκων. Πολλά από τα γονίδια που κωδικοποιούν τα ένζυμα αυτά παρουσιάζουν αλληλόμορφα με διαφορετική συχνότητα σε πληθυσμιακές ομάδες διαφορετικής φυλετικής ή/και εθνικής καταγωγής, με αποτέλεσμα να επηρεάζουν την ανταπόκριση στα φάρμακα αυτά. Ενδεικτικά αναφέρεται το γονίδιο *CYP2D6*, αλληλόμορφα του οποίου επηρεάζουν την ανταπόκριση σε τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και αντιψυχωσικά.<sup>7</sup> Ιδιαίτερα στον τομέα της ψυχιατρικής και της καρδιολογίας, πολλά είναι τα γονίδια αλληλόμορφα των οποίων έχουν συσχετιστεί με την ανταπόκριση σε θεραπεία, την επιλογή θεραπείας και ή/και τη συνδυαστική χρήση φαρμακευτικών ουσιών (Πίνακας 2).<sup>9</sup>

**Πίνακας 2.** Βιοδείκτες και επιλογή θεραπείας σε καρδιοαγγειακά νοσήματα. (Πηγή: Di Sanzo *et al.*, 2017).<sup>9</sup>

Genetic Testing	Application	Impact on Clinical Practice
Natriuretic peptide precursor A (NPPA) gene	Antihypertensive therapy	Prediction of responsiveness to diuretic versus calcium channel blocker treatment
CACNA1D gene	Antihypertensive therapy	Prediction of responsiveness to certain calcium channel blockers
LPA gene	Antiplatelet treatment	Prediction of cardiovascular risk and benefits from acetylsalicylic acid administration
Integrin beta 3 precursor (ITGB3) gene	Antiplatelet treatment	Enhanced thrombin formation and impaired antithrombotic action of acetylsalicylic acid
KIF6 gene	Lipid lowering treatment	Prediction of responsiveness to statin treatment
Beta 1 adrenergic receptor (ADRB1) gene	Antihypertensive therapy	Prediction of antihypertensive response to metoprolol
CYP2D6 gene	Antihypertensive therapy	Identification of poor metabolizers that are at increased risk of bradycardia
CYP2C19 gene	Antiplatelet treatment	Characterization of responsiveness to clopidogrel administration
ACE gene	Antihypertensive therapy	Prediction of effectiveness of ramipril administration
Solute carrier organic anion transporter family member 1B1 (SLCO1B1) gene	Lipid lowering treatment	Assessment of statin induced myopathy risk
HMGCR gene	Lipid lowering treatment	Prediction of responsiveness to pravastatin administration
CYP2C9 gene	Anticoagulant treatment	Evaluation of warfarin metabolism
VKORC1 gene	Anticoagulant treatment	Prediction of warfarin dose requirement Evaluation of warfarin resistance
Familion 5-gene profile	Prevention and treatment of cardiac channelopathies	Drug selection in patients with cardiac channelopathies such as LQTS
Niemann-Pick C1 Like I (NPC1LI) haplotype	Lipid lowering treatment	Prediction of benefits from ezetimibe administration
Apolipoprotein A5 (ApoA5) genotype	Lipid lowering treatment	Prediction of effectiveness of fenofibrate administration

#### 4. Τα ηθικά ζητήματα

Η ιατρική ακριβείας βασίζεται στην κατηγοριοποίηση ομάδων ασθενών, με κριτήρια που αποδεδειγμένα έχουν κλινική σημασία. Τα κριτήρια αυτά μπορεί να αφορούν είτε βιολογικά δεδομένα είτε δεδομένα του τρόπου ζωής των ασθενών. Ήδη, πάντως, στη συμβατική ιατρική χρησιμοποιούνται παρόμοια κριτήρια κατηγοριοποίησης των ασθενών, που επηρεάζουν π.χ. το είδος και τη δοσολογία της χορήγησης φαρμάκων σε συγκεκριμένους ασθενείς, όπως επίσης και τη γενικότερη ιατρική συμβουλευτική (διατροφή, έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες κ.λπ.). Η ουσιαστική, λοιπόν, διαφορά έγκειται στην προτεραιότητα που αποδίδεται σε δεδομένα του γενετικού προφίλ των ασθενών, που

προδιαθέτουν για την ανταπόκριση σε συγκεκριμένες θεραπείες, τις παρενέργειες των τελευταίων κ.λπ.

Η προτεραιότητα στη σημασία του γενετικού προφίλ μπορεί να συνδεθεί με τον κίνδυνο γενετικών διακρίσεων στον πληθυσμό των ασθενών, κίνδυνο άγνωστο στη συμβατική ιατρική πρακτική. Δεν υπάρχει, ασφαλώς, αμφιβολία ότι η εκδήλωση ασθενειών και η αποτελεσματική τους αντιμετώπιση έχουν ως βάση συγκεκριμένα γενετικά χαρακτηριστικά κάθε προσώπου. Αν, ωστόσο, η κατηγοριοποίηση ομάδων του πληθυσμού οδηγεί σε συμπεράσματα «ευκολότερης» ή «δυσκολότερης» αντιμετώπισης μιας ασθένειας (από την άποψη τόσο της αποτελεσματικότητας ενός φαρμάκου, όσο και των παρενεργειών που η χρήση του συνεπάγεται), η διαχείριση αυτής της πληροφορίας από όλους όσοι εμπλέκονται στην αξιοποίησή της μπορεί να έχει δύο σοβαρές κοινωνικές συνέπειες.

α) Την ανάγκη συλλογής γενετικών δεδομένων σε ευρεία κλίμακα, προοπτικά από όλους τους πολίτες, ώστε να είναι δυνατή η ένταξή τους σε πληθυσμιακές κατηγορίες, σύμφωνα με τα κριτήρια της ιατρικής ακριβείας. Αυτό οδηγεί στη δημιουργία βάσεων γενετικών δεδομένων που, σε συνδυασμό με άλλα κλινικά ενδιαφέροντα δεδομένα (τρόπου ζωής κ.λπ.), θα αποτελέσουν συλλογές big data. Το βήμα αυτό –μη αναγκαίο στη συμβατική ιατρική– συνοδεύεται προφανώς από το πρόβλημα της ασφάλειας των δεδομένων και του κινδύνου αθέμιτων χρήσεων για μη ιατρικούς σκοπούς, δηλαδή κοινωνικών διακρίσεων με βάση το γενετικό προφίλ ομάδων του πληθυσμού.

β) Την αναδιοργάνωση της κατανομής πόρων, με βάση προτεραιότητες στην προώθηση της ιατρικής ακριβείας. Καθώς οι προτεραιότητες αυτές θα έχουν ως βασικό κριτήριο το γενετικό προφίλ ομάδων, προκύπτει ένα πρόβλημα δικαιοσύνης για το σύνολο του πληθυσμού, ως προς την πρόσβαση στις νέες θεραπευτικές μεθόδους. Δημόσιοι πόροι που επενδύονται στη σχετική έρευνα ή –μελλοντικά– αποζημιώνουν την παραγωγή νέων φαρμάκων μέσω του ασφαλιστικού συστήματος, πρέπει να δικαιολογούνται με τρόπο που δεν θα υποκρύπτει αθέμιτες γενετικές διακρίσεις του πληθυσμού.

Με άλλα λόγια, η επένδυση στην ιατρική ακριβείας δεν μπορεί να στερεί την ευκαιρία ανάπτυξης νέων θεραπειών για την κάλυψη οποιασδήποτε ομάδας ασθενών, προσδιορισμένης με βάση τα γενετικά τους χαρακτηριστικά. Παίρνοντας υπ' όψη το πεπερασμένο των πόρων για την υγεία, ο κίνδυνος αποκλεισμού από την πρόσβαση σε θεραπείες κάποιων είναι υπαρκτός. Αν, μάλιστα, προοπτικά το ενδιαφέρον της βιομηχανίας και της έρευνας συγκεντρωθεί αποκλειστικά στην ιατρική ακριβείας, τότε ενδεχομένως διαθέσιμοι σήμερα πόροι και μέσα για συμβατικές θεραπείες θα λείψουν από εκείνους που δεν θα καλυφθούν από τις νέες μεθόδους.

## **5. Η νομική διάσταση**

Βάση της υποστήριξης με δημόσιους πόρους κάθε νέας θεραπευτικής στρατηγικής αποτελεί το κοινωνικό δικαίωμα στην υγεία (άρθ. 21 παρ. 3 Σ.). Με βάση το δικαίωμα αυτό, το κράτος έχει υποχρέωση φροντίδας της υγείας όλων των πολιτών, τηρώντας κριτήρια ίσης πρόσβασης σε θεραπευτικά μέσα. Ίση πρόσβαση σημαίνει, μεταξύ άλλων, τον αποκλεισμό διακρίσεων των πολιτών, με βάση φυσικά τους χαρακτηριστικά. Ιδίως για τον αποκλεισμό γενετικών διακρίσεων, σχετική ρητή πρόβλεψη περιλαμβάνει η Σύμβαση του Οβιέδο (άρθ. 11).

Η κατηγοριοποίηση του πληθυσμού με κριτήριο το γενετικό προφίλ, στην προσπάθεια να αναπτυχθούν είτε οι καταλληλότερες θεραπείες με συμβατικά φάρμακα είτε και νέα θεραπευτικά μέσα (φαρμακογονιδιωματική), κατ' αρχήν, είναι συμβατή με τις γενικές αυτές προβλέψεις. Πράγματι, ως τέτοια δεν σημαίνει αθέμιτες διακρίσεις μεταξύ των πολιτών, αρκεί να διασφαλίζονται ίσες ευκαιρίες θεραπευτικής φροντίδας για όλο τον πληθυσμό. Τη σχετική ευθύνη έχει το κράτος, προσαρμόζοντας ανάλογα την κατανομή των πόρων για την υγεία, είτε απ' ευθείας (χρηματοδότηση της έρευνας, κυρίως) είτε με την ασφαλιστική νομοθεσία.

Στην ιατρική ακριβείας εφαρμόζεται, επίσης, το νομοθετικό πλαίσιο για την προστασία των ευαίσθητων προσωπικών δεδομένων (GDPR), κρίσιμο ιδίως ως προς τη διαχείριση μεγάλων βάσεων δεδομένων του πληθυσμού, εν όψει του κινδύνου αθέμιτης χρήσης γενετικών δεδομένων για μη ιατρικούς σκοπούς.

Στο πεδίο της κλινικής έρευνας, εξ άλλου, εφαρμόζεται η ειδική νομοθεσία για τις κλινικές μελέτες φαρμάκων με κορμό την Οδηγία 2001/20 της ΕΕ (έως τη θέση σε εφαρμογή του νέου Κανονισμού). Η «στρατολόγηση» εθελοντών ασθενών για τις μελέτες αυτές (ιδίως με στόχο την ανάπτυξη της φαρμακογονιδιωματικής) αποτελεί θέμα ιδιαίτερης προσοχής από την άποψη της διασφάλισης ευκαιριών ίσης πρόσβασης σε τέτοιες μελέτες. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, οι εθελοντές θα πρέπει να υποβληθούν σε εξετάσεις για τη διάγνωση του γενετικού τους προφίλ. Αυτές ενδέχεται να αποκαλύψουν τυχαία ευρήματα προδιάθεσης σε σοβαρές ασθένειες, για τα οποία οι ασθενείς πρέπει να είναι προετοιμασμένοι.

## **6. Προτάσεις**

### **6.1 Προτάσεις προς τους ερευνητές και την επιστημονική κοινότητα**

Η ιατρική ακριβείας εξαρτάται σε πολύ μεγάλο βαθμό από την επιθυμία των ασθενών αλλά και υγιών ατόμων να προσφέρουν εθελοντικά πληροφορίες για την υγεία τους (γενετικά δεδομένα, πληροφορίες για τον τρόπο ζωής και τους περιβαλλοντικούς παράγοντες στους οποίους εκτίθενται) και βιολογικά δείγματα, με στόχο να επωφεληθούν μελλοντικά ασθενείς με την ίδια ασθένεια και όχι απαραίτητα οι ίδιοι. Με άλλα λόγια, για τη δημιουργία των βιοτραπεζών και των βάσεων δεδομένων, στις οποίες βασίζεται η έρευνα και οι εφαρμογές της ιατρικής ακριβείας, προϋπόθεση αποτελεί η εμπιστοσύνη του κοινού στους ερευνητές και τους επιστήμονες. Επομένως, η προστασία των δικαιωμάτων των ασθενών και υγιών ατόμων που συμμετέχουν στην έρευνα για τη ιατρική ακριβείας θα πρέπει να αποτελεί πρωταρχικό στόχο σε όλες τις προσπάθειες που αφορούν στη ιατρική ακριβείας προκειμένου να διασφαλιστεί αυτή η εμπιστοσύνη του κοινού. Για τη διατήρηση της εμπιστοσύνης του κοινού είναι απαραίτητο να εφαρμόζονται ορθές πρακτικές με σεβασμό στις θεμελιώδεις αξίες της βιοηθικής.

Εξίσου κρίσιμη είναι και η χρήση τεχνολογικών μέσων που λαμβάνουν υπόψη και πληρούν τις εκ του νόμου προδιαγραφές για την ασφάλεια των

προσωπικών δεδομένων των συμμετεχόντων. Η πιστοποίηση των ιδρυμάτων/κέντρων ιατρικής ακριβείας για τη συλλογή, επεξεργασία και ανάλυση τόσο των βιολογικών δειγμάτων αλλά και των προσωπικών δεδομένων, αποτελεί επιπλέον εγγύηση και βοήθά στη διατήρηση της εμπιστοσύνης του κοινού.

Οι υπεύθυνοι/συντονιστές κάθε έργου που στοχεύει στη ιατρική ακριβείας θα πρέπει να μεριμνήσουν ώστε το έργο να πλαισιώνεται από μία σαφή πολιτική για την ένταξη συμμετεχόντων, τη συλλογή και επεξεργασία βιολογικών δειγμάτων και δεδομένων υγείας, το διαμοιρασμό των δεδομένων και τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων των ερευνών. Η πολιτική κάθε έργου θα πρέπει να προβλέπει συγκεκριμένες διαδικασίες που ακολουθούνται, οι οποίες θα είναι διαθέσιμες στους συμμετέχοντες.

## **6.1 Προτάσεις προς την Πολιτεία**

Η ιατρική ακριβείας ήδη προσφέρει αποτελεσματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις στην ογκολογία, και υπόσχεται ακόμη περισσότερες για επιπρόσθετες ασθένειες του ανθρώπου. Αναμφισβήτητα λοιπόν, η Πολιτεία οφείλει να ενθαρρύνει και να υποστηρίζει οικονομικά τις όποιες προσπάθειες για ιατρική ακριβείας πραγματοποιούνται στον ελληνικό χώρο, μέσω ερευνητικών κονδυλίων για τη δημιουργία καλά συντονισμένων δικτύων και τη διασύνδεσής τους με αντίστοιχα δίκτυα άλλων χωρών

Λόγω των περιορισμένων διαθέσιμων πόρων στην υγεία, η Πολιτεία οφείλει να ορίσει την πολιτική που θα ακολουθήσει το Εθνικό Σύστημα Υγείας για την αποζημίωση και κάλυψη των θεραπειών αυτών. Η πολιτική αυτή θα πρέπει να βασίζεται στη τεκμηριωμένη ιατρική (evidence based). Έτσι, θα πρέπει να αποζημιώνονται οι γενετικές εξετάσεις που είναι απαραίτητες για τον καθορισμό συγκεκριμένων βιοδεικτών που, τεκμηριωμένα και βάσει μελετών, έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζουν την απόκριση στη θεραπεία, και για τους οποίους βιοδείκτες υπάρχουν ειδικές φαρμακευτικές επιλογές.

Οι εξελίξεις στην ιατρική ακριβείας αναδεικνύουν την ανάγκη της κάλυψης ενός νομοθετικού κενού στον τομέα της βιολογικής έρευνας. Πέρα από μια γενική αναφορά στη Σύμβαση του Οβιέδο, που έμμεσα προβλέπει τη συναίνεση για έρευνα «επί προσώπου» (άρθ. 16), σήμερα δεν υπάρχει ειδική νομοθεσία για την έρευνα σε ανθρώπινο βιολογικό υλικό, είτε σε επίπεδο ΕΕ είτε σε εθνικό επίπεδο. Το είδος της συναίνεσης (ειδική – γενική) του προσώπου, καθώς και τα δικαιώματά του σε σχέση με τη χρήση του υλικού που έχει αποσπασθεί από τον οργανισμό του, αποτελούν βασικά στοιχεία που απαιτούν συγκεκριμένη ρύθμιση (πέρα από την προστασία των προσωπικών δεδομένων, η οποία επίσης έχει εφαρμογή). Η Πολιτεία πρέπει να αναλάβει σχετική πρωτοβουλία, σε συνδυασμό μάλιστα με την πρόβλεψη όρων για την ίδρυση και λειτουργία βιοτραπεζών (όπου διενεργείται κατ'εξοχήν τέτοια έρευνα).

#### ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease. National Research Council for the National Academies. [https://www.plengegen.com/wp-content/uploads/4\\_Toward-Precision-Medicine.pdf](https://www.plengegen.com/wp-content/uploads/4_Toward-Precision-Medicine.pdf)
2. Official Journal of the European Union, C 421, 17 December 2015. 2015/C 421/03 Council conclusions on personalised medicine for patients. Διαθέσιμο στο <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2015:421:FULL&from=EN>
3. Seventh Framework Programme (2007 to 2013). Διαθέσιμο στο <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:i23022>
4. ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) αριθ. 1291/2013 ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ της 11ης Δεκεμβρίου 2013 για τη θέσπιση του προγράμματος-πλαισίου «Ορίζων 2020» για την έρευνα και την καινοτομία (2014-2020) και την κατάργηση της απόφασης αριθ. 1982/2006/ΕΚ. Διαθέσιμο στο [http://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/legal\\_basis/fp/h2020-eu-establact\\_el.pdf](http://ec.europa.eu/research/participants/data/ref/h2020/legal_basis/fp/h2020-eu-establact_el.pdf)
5. National institutes of Health - The All of US Research Program. Διαθέσιμο στο <https://allofus.nih.gov/>
6. The 100,000 Genomes Project. Genomics England. Διαθέσιμο στο <https://www.genomicsengland.co.uk/the-100000-genomes-project/>

7. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *The New England journal of medicine*. 2015; 372:793–795. Διαθέσιμο στο <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp1500523>
8. Novelli G. Personalized genomic medicine. *Intern Emerg Med* (2010) 5 (Suppl 1):S81-S90.
9. Di Sanzo M, Cipolloni L, Borro M, La Russa R, Santurro A, Scopetti M, Simmaco M, Frati P. Clinical Applications of Personalized Medicine: A New Paradigm and Challenge. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(3):194-203.
10. Evans WE. Pharmacogenomics: marshalling the human genome to individualise drug therapy. *Gut*. 2003; 52(Suppl 2):ii10–18. Διαθέσιμο στο [https://gut.bmj.com/content/52/suppl\\_2/ii10.full.pdf](https://gut.bmj.com/content/52/suppl_2/ii10.full.pdf)