



**InoMed**

Centrul pentru inovație  
în medicină

**State**

**of**

**innovation**



**2020**



## Cuvânt înainte

*Cu fiecare an, sănătatea și medicina pătrund din ce în ce mai profund în epoca preciziei, a personalizării, a sofisticării și a înaltei definiții. Așa cum rezoluția televizoarelor a ajuns acum la nivelul de 4K, pornind de la ecranul mic și alb-negru din urmă cu trei decade, tot așa dezvoltarea tehnologiilor și proiectelor de cercetare în biotehnologie ne pun în fața unui tablou deopotrivă complex și plin de provocări, dar și de oportunități, care au fost aduse în atenția publicului cu atât mai mult de pandemia Covid-19.*

*Raportul State of Innovation 2020 are o structură puțin diferită de cele din anii anteriori.*

*Prima secțiune, Cercetare de înaltă definiție, ne arată unde a ajuns descifrarea mecanismelor biologice intrinseci, de la dezvoltarea medicinei genomice la tipuri de terapii, precum cele genice și celulare, de neimaginat în urmă cu un deceniu. Acum, sunt aprobate pentru comercializare în Uniunea Europeană, iar pacienții deja beneficiază de pe urma lor.*

*A doua secțiune, Re-Gândim Medicina, arată modul în care boli despre care în mod tradițional am putea crede că știm totul, precum diabetul zaharat sau psoriazisul, se transformă la contactul cu cercetarea avansată. Este de așteptat ca, în anii care urmează, din ce în ce mai multe boli să fie mai bine înțelese, definite și reclasificate.*

*A treia secțiune a Raportului, este consacrată recomandărilor, în relație cu o serie de documente esențiale, care trebuie elaborate în acest an și care vor impacta fundamental perioada următoare: Strategia Națională de Sănătate 2021-2027, Planul European de Luptă împotriva Cancerului și Planul Național de Cancer.*

*În opinia noastră, aceste documente trebuie construite punând în centru cetățeanul/pacientul și inovațiile care pot să-i mențină starea de sănătate sau să-l ajute să o redobândească.*

**Dr. Marius Geantă**

Președinte

Centrul pentru Inovație în Medicină

# State of Innovation 2020 - Sumar

## **SECȚIUNEA I: CERCETARE DE ÎNALTĂ DEFINIȚIE**

MEDICINA DIGITALĂ  
TERAPIILE CAR-T  
MEDICINA GENOMICĂ  
TERAPIILE GENICE  
PRODUSE BIOFARMACEUTICE DE NOUĂ GENERAȚIE  
IMUNO-ONCOLOGIA  
MEDICINA PERSONALIZATĂ

## **SECȚIUNEA II: RE-GÂNDIM MEDICINA**

HEMOFILIA  
DIABETUL ZAHARAT  
HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIALĂ  
PSORIAZISUL  
ASTMUL SEVER

## **SECȚIUNEA III: Recomandări pentru Strategia Națională de Sănătate 2021-2027**

## SECȚIUNEA I: CERCETARE DE ÎNALTĂ DEFINIȚIE

### Medicina Digitală

#### Concept

Medicina (sănătatea) digitală desemnează un domeniu emergent, aflat la confluența dintre mediul digital și tehnologiile genomice, pe deoparte, cu sănătatea, sistemul de sănătate și societatea, în ansamblu, pe de altă parte. Obiectivul medicinei digitale este creșterea eficienței sistemelor de sănătate printr-o abordare mult mai personalizată a prevenției, a depistării precoce, a diagnosticului și a tratamentului. Medicina digitală presupune folosirea mijloacelor ICT (Information and Communication Technologies) pentru rezolvarea situațiilor individuale, ale fiecărui pacient, dar și a unor probleme

la nivel de sistem de sănătate. Aceste tehnologii ICT includ atât componenta hardware și software, cât și componenta de servicii, iar câteva concepte au început deja să prindă contur: telemedicina, aplicațiile pentru telefonul mobil, senzori care pot detecta diverse semne vitale, inteligența artificială, tehnologiile blockchain, dezvoltarea tehnicilor de analiză computațională, Big și Smart Data, pacientul virtual, studiile clinice in-silico etc.

Medicina digitală, așa cum este ea înțeleasă în momentul actual la nivel decizional, se leagă de câteva componente majore: Big și Smart Data, inteligența artificială și conceptul Internet of Things. Acești trei piloni sunt strâns legați între ei: nu se poate vorbi despre Big Data fără Inteligență Artificială, dar nici despre AI fără Big Data. Totodată, apariția conceptului de Big Data este strâns legată de dezvoltarea și aplicarea conceptului Internet of Things (IoT).



Bazele de date clasice (tip SQL) stochează informația, ea este introdusă structurat, dar în cazul Big Data, informația este în mare parte brută, neprelucrată (ca de exemplu un articol științific, text), iar stocarea datelor nu mai este principalul scop al Big Data, ci prelucrarea lor, astfel încât ea să poată fi stocată și accesată pe deoparte, dar și să ofere informații și statistici despre obiectul la care se referă pe de altă parte; totul în timp real. Din moment ce nu vorbim despre date structurate, este nevoie de algoritmi AI pentru a găsi modele în datele brute, extrăgând esențialul. Totodată, fără IoT, nu ar fi apărut necesitatea prelucrării rapide a datelor, care trebuie analizate și transformate în informație în timp real. Așadar cele trei elemente se află într-o legătură sinergică.

## Big Data

Big data reprezintă un domeniu care include modalități de analiză, extragere sistematică a informațiilor și tratarea seturilor de date care sunt prea mari sau complexe pentru a fi abordate de aplicațiile software tradiționale de prelucrare a datelor. Provocările Big Data includ captarea de date, stocarea datelor, analiza datelor, căutarea, partajarea, transferul, vizualizarea, interogarea, actualizarea, confidențialitatea informațiilor și sursa de date. Big Data a fost asociat inițial cu trei concepte cheie: volum, varietate și viteză. Conceptul de Big Data nu a apărut doar ca o consecință a volumului mare de date, ci și ca o consecință a datelor inexacte, nestructurate sau culese deficitar. Atunci când algoritmi clasici RDBMS (relational database management system) nu mai sunt suficienți, intervin algoritmi non-SQL, iar dacă volumul de date este mult prea mare, apar tehnologiile Big Data, precum Hadoop, proiectat pentru a asigura acces rapid al aplicațiilor la date în contextul aplicațiilor ce manipulează un volum mare de date. Se consideră că, dacă volumul de date brute este mai mare de 5 TB, este justificată utilizarea Hadoop și se poate vorbi despre Big Data. Altfel, problema poate fi simplificată în contextul map-reduce și baze non-SQL.

Termenul Big Data actual se află în strânsă legătură cu tehnicile High Performance Computing (HPC), care fac posibilă trecerea procesării paralele la un alt nivel. Un exemplu foarte bun de intersectare a celor două domenii este NGS (next-generation sequencing).

Termenul Big Data actual se află în strânsă legătură cu tehnicile High Performance Computing (HPC), care fac posibilă trecerea procesării paralele la un alt nivel. Un exemplu foarte bun de intersectare a celor două domenii este NGS (next-generation sequencing).

„Big Data” și „Bad Data” sunt strâns legate între ele. Bazele de date relaționale (clasice) necesită date curate, bine pregătite înainte de a le încărca în baza de date. Big Data abordează altfel problema: datele sunt nestructurate, slab definite, o mare parte din ele pot fi inexacte, iar o mare parte din ele pot lipsi. Structura și aspectul datelor este liniar, spre deosebire de relațional.

„Big Data” nu se referă doar la volum, ci la caracteristicile datelor.

Pe de altă parte, Big Data trebuie să aibă suficient volum de date, astfel încât cantitatea de date inexacte sau datele lipsă să devină nesemnificative statistic. Când erorile din datele culese sunt suficient de comune pentru a se anula reciproc, când cantitatea de date care lipsește este suficient de mică pentru a fi neglijabilă și când cerințele și algoritmii de acces la date sunt funcționale chiar și cu date incomplete și inexacte, atunci se poate discuta despre „Big Data”. „Big Data” nu se referă doar la volum, ci la caracteristicile datelor.

Big Data a contribuit la îmbunătățirea asistenței medicale prin dezvoltarea medicinei personalizate și îmbunătățirea intervențiilor clinice de risc cu ajutorul analizei predictive. Numărul datelor generate în sistemele de sănătate a crescut exponențial. Odată cu adoptarea tehnologiilor mHealth, eHealth și wearables, volumul de date va continua să crească, incluzând dosare electronice de date medicale, date imagistice, date generate de pacient, date preluate de la senzorii de monitorizare și alte forme de date dificil de procesat. Big Data înseamnă foarte des date alterate, inexacte, iar inexactitatea lor crește odată cu creșterea volumului. Datele electronice medicale sunt considerate Big Data, deoarece majoritatea sunt inexacte, nestructurate și dificil de utilizat, nefiind utilizat un protocol standard pentru introducerea lor.

## Inteligența artificială

Ce este inteligența artificială? Există răspunsuri diverse la această întrebare, dintr-un simplu motiv: pe măsură ce tehnologia evoluează, apar noi atribute și ramuri ale inteligenței artificiale. O definiție simplă ar fi: Inteligența artificială este inteligența demonstrată de către mașini, diferită de inteligența umană. Este capacitatea sistemelor și mașinilor de a învăța din datele externe care le sunt furnizate, înțelegându-le și utilizându-le pentru a rezolva problemele impuse. Informaticianul Larry Tesler a oferit o definiție care lasă porțile deschise pentru avansuri pe care puțini dintre noi și le pot imagina: „AI is whatever hasn't been done yet” (Inteligența artificială este orice nu a fost realizat încă).

Big Data și AI se combină într-o relație sinergică, unde AI este inutilă fără date și conceptul Big Data nu există fără AI. Algoritmii AI răspund, de asemenea, unei nevoi neacoperite până acum în procesarea de date: pot extrage date din imagini. Dar rolul AI este integrat în tot ceea ce înseamnă Big Data: cu ajutorul AI pot fi extrase informațiile relevante din date cu formă nestructurată, de text. Antrenarea rețelelor neuronale a evoluat foarte mult din 1965.

De aceea, în medicină, intersectarea celor două domenii a produs rezultate uimitoare, dar nu fără contribuția celui de al treilea element – Internet of Things sau Internet of Medical Things (IoMT).

Internet of things (IoT) este un sistem de dispozitive de calcul interrelaționate, mașini mecanice și digitale, obiecte, animale sau oameni care sunt prevăzute cu identificatori unici (UID) și capacitatea de a transfera date într-o rețea fără a necesita interacțiunea dintre doi oameni sau interacțiunea dintre o persoană și un computer.

IoMT sau Smart Healthcare este o aplicație a IoT utilizată în scopuri medicale: colectarea și analiza datelor pentru cercetare și monitorizare. Dispozitivele IoT pot fi utilizate pentru a permite monitorizarea la distanță a sănătății unei persoane și utilizarea sistemelor de notificare de urgență. Aceste dispozitive de monitorizare a sănătății pot varia de la monitorizarea tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace până la dispozitive avansate capabile să monitorizeze implanturi specializate, cum ar fi stimulatoare cardiace, brățările inteligente Fitbit sau aparate auditive avansate. Unele spitale au început să implementeze „paturi inteligente” care pot detecta când sunt ocupate și când un pacient încearcă să se ridice.

## **Accesul facil la datele stocate în cloud**

În timp ce IoT generează cantități mari de date, mulți furnizori de cloud permit transferul de date prin internet, ceea ce înseamnă că facilitează o modalitate de navigare a datelor. Cloud computing ajută la colaborarea în dezvoltarea IoT. Utilizând o platformă de tip cloud storage, dezvoltatorii IoT pot stoca și accesa cu ușurință datele, indiferent de distanță.

Stocarea în cloud (cloud storage) este un model de calcul tip cloud în care datele sunt stocate pe servere aflate la distanță, accesate prin intermediul

internetului. Spațiul cloud este întreținut, operat și administrat de un furnizor de servicii de stocare în cloud, pe servere de stocare care sunt construite pe baza tehnicilor de virtualizare.

Având în vedere modul în care a evoluat medicina digitală, accesul facil la date, din orice locație este foarte important. Realizarea proiectului privind spațiul european pentru stocarea datelor din domeniul sănătății nu ar fi posibilă fără existența cloud computing. Aceeași afirmație este valabilă și pentru eHealth Network, care a făcut posibilă schimbarea datelor pacienților între statele UE. Este necesară procesarea datelor într-o locație care permite acest lucru fără ca ele să fie mutate sau descărcate într-un sistem sau altul. Aceasta este provocarea la care răspunde cloud computing în cadrul medicinei digitale.

### Potențialul de răspândire a medicinei digitale

Conform unui document al Organizației Mondiale a Sănătății, tehnologiile digitale devin o resursă importantă pentru furnizarea serviciilor de sănătate și pentru sănătatea publică. Tehnologiile wireless mobile sunt deosebit de relevante, datorită ușurinței lor de utilizare și a răspândirii lor. Conform Uniunii Internaționale pentru Telecomunicații, în 2015 existau peste 7 miliarde de abonamente de telefonie mobilă în întreaga lume, peste 70% dintre acestea provenind din țări cu venituri mici sau medii. În multe astfel de țări, oamenii au mai multe șanse să aibă acces la un telefon mobil decât la apă curată, un cont bancar sau electricitate<sup>1</sup>.

Aplicațiile eHealth reprezintă software-ul și serviciile care gestionează, transmit, stochează sau înregistrează informațiile utilizate în livrarea actului medical. În prezent, există 121 de țări care au strategii naționale de eHealth, reprezentând începutul unei treceri de la o abordare nesustenabilă bazată pe dezvoltarea unui singur proiect, la o abordare sistematică și integrată, pentru investiții rentabile și parteneriat. În acest context, există posibilitatea ca programele de sănătate digitală să fie implementate sistematic, bazându-se pe soluții standardizate și interoperabile, cu creșterea interesului de a împărtăși informațiile deținute și de a adopta politici care să permită acest lucru.

O proporție din ce în ce mai mare din populație accesează informații și servicii medicale de pe telefonul mobil și o gamă vastă de soluții bazate pe tehnologii

Conform Uniunii  
Internaționale pentru  
Telecomunicații,  
în 2015 existau  
peste 7 miliarde  
de abonamente de  
telefonie mobilă în  
întreaga lume, peste  
70% dintre acestea  
provenind din țări cu  
venituri mici sau medii.  
În multe astfel de țări,  
oamenii au mai multe  
șanse să aibă acces la  
un telefon mobil decât  
la apă curată, un cont  
bancar sau electricitate

1 mHealth Use of appropriate digital technologies for public health who.int



mobile – de la SMS la aplicații complexe „smartphone” – au fost dezvoltate pentru a îmbunătăți accesul la informațiile din sănătate. Digitalizarea sistemelor de sănătate nu este scopul final, ci o metodă de a livra serviciile de sănătate care își dovedește eficiența în mod continuu.

## Contextul actual

După cum era notat și în raportul State of Innovation 2019, în toamna anului 2017, în timpul Președinției Estoniene a Consiliului Uniunii Europene, a fost lansată „Digital Health Society Declaration”, care își propune să contribuie la dezvoltarea medicinei digitale în Europa prin abordarea structurată pe 4 domenii: interoperabilitatea sistemelor de sănătate, proprietatea asupra datelor medicale, libera circulație a datelor medicale în interiorul Uniunii Europene, monitorizarea impactului inițiativelor asupra sistemelor de sănătate pentru identificarea celor mai bune practici.

## Datele medicale electronice ale pacienților, schimbate la nivelul UE – pacient summaries și ePrescriptions

În luna august 2019, cele 4 abordări structurale au prins contur: au fost schimbate primele date medicale electronice între țările Uniunii Europene, datorită serviciilor de sănătate electronice transfrontaliere<sup>2</sup>. În prezent, medicii din Luxemburg pot primi dosare digitale ale pacienților (Patient Summaries) care călătoresc și provin din Cehia. Acestea oferă informații generale despre aspecte fundamentale legate de starea de sănătate a pacientului, cum ar fi alergii, medicație curentă, boli anterioare, intervenții chirurgicale și altele, putând fi accesate în mod digital în cazul unei vizite de urgență medicală în altă țară. Astfel, Patient Summaries reprezintă rezumate ale datelor medicale ale pacientului stocate în format electronic, menite să ofere medicilor informații esențiale cu privire la pacient în propria limbă, atunci când pacientul provine dintr-o altă țară a UE și poate exista o barieră lingvistică.

De asemenea, Finlanda și Croația fac schimb de prescripții medicale digitale (ePrescriptions): cetățenii finlandezi pot prelua din farmaciile

În prezent, există

**121**

**de țări care au strategii naționale de eHealth, reprezentând începutul unei treceri de la o abordare nesustenabilă bazată pe dezvoltarea unui singur proiect, la o abordare sistematică și integrată, pentru investiții rentabile și parteneriat**

2 eHealth: Primele date medicale electronice schimbate între țările Uniunii Europene, 2019, Raportul de Garda.ro

croate, medicamentele prescrise electronic de medicul lor din Finlanda. ePrescriptions permite cetățenilor UE să își procure medicamentele dintr-o farmacie situată într-o altă țară UE, datorită transferului online al rețetei medicale electronice din țara de reședință în care sunt afiliați, în țara de călătorie. Începând cu ianuarie 2019, peste 2.000 de pacienți finlandezi au reușit deja să își procure medicamentele din Estonia.

Aceste servicii electronice sunt posibile datorită „My health @ European Union”, finanțată de către European Commission’s Connecting Europe Facility. Normele de protecție a datelor sunt respectate cu strictețe – pacienții trebuie să își acorde consimțământul înainte de accesarea acestor servicii. 22 de state membre fac parte din această infrastructură și sunt așteptate să facă schimb de prescripții digitale și date medicale electronice ale pacienților până în 2022. Șapte state membre (Finlanda, Estonia, Cehia, Luxemburg, Portugalia, Croația și Malta) au lansat progresiv aceste schimburi până la sfârșitul anului 2019.

## IDP electronic

La sfârșitul lunii ianuarie 2020, Agenția Europeană a Medicamentului a lansat o serie de principii cheie pentru utilizarea informațiilor despre produs (IDP) în format electronic, pentru medicamentele care circulă în interiorul UE<sup>3</sup>.

IDP-ul unui medicament include prospectul pentru pacienți și rezumatul caracteristicilor produsului (SmPC) pentru profesioniștii din domeniul sănătății. Aceste documente însoțesc fiecare medicament autorizat în UE și explică modul în care trebuie prescris și utilizat, fiind incluse în ambalajul medicamentului, dar și ca document pdf, pe site-urile web ale autorităților de reglementare ale UE. Cu toate acestea, platformele digitale deschid posibilități suplimentare de diseminare a IDP-ului electronic, abordând unele dintre limitările actuale (de exemplu, IDP-ul actual nu este interoperabil cu alte sisteme de sănătate electronice, cum ar fi rețetele electronice - ePrescriptions și registrele pacienților) și ar putea satisface mai bine nevoile pacienților și ale profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la accesibilitate și actualizarea informațiilor în timp real.

Inițiativa ePI (electronic product information) a fost lansată pentru a sprijini transformarea digitală a asistenței medicale în Europa și angajamentul asumat de Comisia Europeană de a prioritiza inovațiile în folosul cetățenilor. De

Digitalizarea sistemelor de sănătate nu este scopul final, ci o metodă de a livra serviciile de sănătate care își dovedește eficiența în mod continuu.

3 Key principles for the use of electronic product information for EU medicines ec.europa.eu

asemenea, este în conformitate cu eforturile EMA de digitalizare curente. ePI se va conforma cadrului legislativ existent: va fi furnizat sub formă de informații cu acces deschis, care completează prospectul fizic al medicamentului<sup>4</sup>.

## Aplicațiile mobile pentru sănătate, prescrise și rambursate în Germania

Pe de altă parte, Germania și-a propus să fie cea mai digitalizată țară a Uniunii Europene. Astfel, începând cu anul acesta, medicii germani vor putea prescrie pacienților aplicații digitale de monitorizare a sănătății, ale căror costuri vor fi decontate de către sistemul de sănătate<sup>5</sup>. Companiile de asigurări de sănătate din Germania vor furniza servicii digitale de sănătate pe dispozitive electronice personale: tablete, computere și smartphone-uri. Ministrul sănătății, Jens Spahn, a descris politica drept „prima de acest fel la nivel global”.

Exemplele de aplicații care vor fi disponibile pe bază de rețetă includ jurnale digitale pentru diabet, aplicații pentru a sprijini fizioterapia sau tratamentele de psihoterapie și aplicații de măsurare a tensiunii arteriale.

Noul sistem este posibil prin Legea privind digitalizarea și inovarea (Digital Supply Act). Germania urmează exemplul Statelor Unite ale Americii, care în ultimii ani a introdus un sistem prin care FDA este în măsură să aprobe aplicații care dovedesc reale beneficii clinice în studii.

## Ghidul OMS privind intervențiile de sănătate digitală<sup>6</sup>

Organizația Mondială a Sănătății lansa în luna aprilie 2019 un ghid cu 10 modalități în care țările pot implementa și accesa tehnologiile de sănătate digitală, prin intermediul telefoanelor mobile, tabletelor, computerelor, pentru a crește calitatea vieții prin acces la servicii medicale într-un mod facil.

„Exploatarea puterii tehnologiilor digitale este esențială pentru obținerea unei acoperiri universale de sănătate. În cele din urmă, tehnologiile digitale nu sunt scopuri în sine; ele sunt instrumente vitale pentru promovarea sănătății, pentru păstrarea lumii în siguranță și pentru a servi persoanele vulnerabile”, declara directorul general al OMS, Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus.

„Exploatarea puterii tehnologiilor digitale este esențială pentru obținerea unei acoperiri universale de sănătate. În cele din urmă, tehnologiile digitale nu sunt scopuri în sine; ele sunt instrumente vitale pentru promovarea sănătății, pentru păstrarea lumii în siguranță și pentru a servi persoanele vulnerabile”, declara directorul general al OMS, Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus.

4 Key principles for the use of electronic product information for EU medicines, 2020, [ema.europa.eu](http://ema.europa.eu)

5 Începând cu 2020, medicii din Germania vor putea prescrie pacienților aplicații digitale, ale căror costuri de utilizare vor fi rambursate, 2019, [RaportuldeGarda.ro](http://RaportuldeGarda.ro)

6 WHO releases first guideline on digital health interventions, 2019, [who.int](http://who.int)

O intervenție digitală care are deja efecte pozitive în unele domenii este trimiterea de notificări către femeile însărcinate pentru a nu rata programările de îngrijire prenatală, dar și părinților, pentru a-și vaccina copiii. Alte abordări digitale revizuite includ suportul decizional pentru lucrătorii din sistemul de sănătate – o mai bună comunicare și consultanță cu privire la problemele care apar, chiar dacă persoanele se află în locații diferite.

Ghidul demonstrează că sistemele de sănătate trebuie să răspundă nevoii de vizibilitate și disponibilitate actuale a informației. Oamenii trebuie să fie asigurați că propriile lor date sunt în siguranță și că nu sunt supuse riscurilor. Actorii din domeniul sănătății trebuie să fie motivați constant de către guverne pentru a adopta noile norme de sănătate digitală. Ghidul încurajează și factorii decizionali să analizeze și să se adapteze la aceste condiții dacă doresc ca instrumentele digitale să conducă la schimbări tangibile.

Ghidul oferă recomandări și privind serviciile de telemedicină, care permit oamenilor care locuiesc în zone defavorizate și greu accesibile să aibă acces la servicii de sănătate cu ajutorul telefoanelor mobile sau Internetului. De asemenea, ghidul pune accent pe importanța accesului în mod egal la tehnologii și educația populațiilor vulnerabile în utilizarea acestora.

Acest ghid reprezintă doar o parte dintre numeroasele elemente necesare pentru utilizarea tehnologiilor digitale. În 2018, guvernele au adoptat în unanimitate o rezoluție a World Health Assembly, prin care au solicitat OMS să elaboreze o strategie globală privind sănătatea digitală pentru a sprijini eforturile naționale de realizare a unei acoperiri de sănătate universale. Această strategie este programată să fie luată în considerare la World Health Assembly în 2020.

Pentru a sprijini guvernele în monitorizarea și coordonarea investițiilor digitale în țara lor, OMS a dezvoltat Digital Health Atlas, o platformă online, unde implementatorii își pot înregistra activitățile de sănătate digitală.

### **Aplicația mobilă care personalizează tratamentul hemofiliei<sup>7</sup>**

Și în cazul hemofiliei, ca în multe alte arii medicale, tratamentul personalizat devine o realitate. Dacă până acum se întâlnea frecvent situația în care un pacient cu hemofilie prezenta de la o vârstă tânără artropatie, dureri cronice,

<sup>7</sup> myPKFIT, aplicația care permite personalizarea tratamentului profilactic pentru pacienții cu hemofilie tip A raportuldegarda.ro

astăzi asistăm la o nouă eră în care tratamentele moderne și tehnologia permit pacienților să atingă noi standarde în ceea ce privește calitatea vieții, adaptate profilului individual. Fiecare pacient este unic și nevoile de factor de coagulare sunt diferite în funcție de particularitățile organismului, dar și de alți factori, precum intensitatea activităților zilnice. Aici intervine medicina digitală care oferă noi perspective medicinei personalizate pentru hemofilie.

În 2018, FDA aproba myPKFiT, primul software care poate fi utilizat în personalizarea tratamentului cu factor recombinant pentru pacienții cu hemofilie de tip A. Aplicația permite realizarea unei curbe farmacocinetice (PK) pentru fiecare pacient, astfel încât să se poată adapta doza de factor și individualiza intervalul de administrare.

## **Wearables<sup>8</sup>**

Tehnologiile digitale de mici dimensiuni, de monitorizare, pe care persoanele le pot purta ca accesorii vestimentare – wearables – au devenit din ce în ce mai populare. În acest sens, Asociația Consumatorilor de Tehnologie (Consumer Technology Association) și Societatea Heart Rhythm (HRS) au creat și lansat un ghid de sănătate digitală, singurul de acest fel lansat până acum, care recomandă cele mai bune practici pentru utilizarea wearables în gestionarea sănătății personale, inclusiv detectarea și monitorizarea biometriei cardiovasculare. Acesta răspunde celor mai frecvente întrebări adresate de către deținătorii unor astfel de dispozitive, dar oferă și îndrumare pentru cei care doresc să le achiziționeze.

Majoritatea dispozitivelor de purtat nu doar înregistrează niște date pe care le stochează, ci au capacitatea să și proceseze aceste date, interpretându-le și transformându-le în informații utile, atât pentru purtători, cât și pentru medici dacă este cazul. Această procesare a datelor și interpretare se datorează algoritmilor de învățare automată, o parte importantă a inteligenței artificiale.

Poate unul dintre cele mai de succes wearables de pe piață este Apple watch seria 4, pentru detectarea fibrilației atriale. Ceasul realizat de compania Apple a primit aprobarea FDA în luna septembrie 2018 și este capabil să monitorizeze fibrilația atrială prin realizarea electrocardiogramelor (EKG), cu ajutorul aplicației ECG. În momentul în care senzorii detectează un ritm anormal sau alte simptome, pacientul este notificat și poate opta pentru

8 #CES2020. Primul ghid oficial: când, cum și în ce scop medical trebuie folosite ceasurile și brățările inteligente? raportuldegarda.ro

Înregistrarea unui EKG. Sistemul citește EKG-ul și oferă un rezultat al ritmului sinusal, concluzionând informațiile ca fiind fibrilație atrială sau neconcludente. Apoi, pacientul este invitat să-și noteze simptomele pe care le simte (de exemplu tahicardie, oboseală bruscă sau amețeală).

## Inteligența Artificială

În 2018, Comisia a prezentat pentru prima dată o strategie privind Inteligența Artificială și a convenit un plan coordonat cu statele membre. Grupul de experți în domeniul inteligenței artificiale și-a prezentat Ghidul etic privind AI în aprilie 2019, iar în urma acestuia a fost elaborată o cartă albă privind AI, publicată la data de 19 februarie 2020<sup>9</sup>.

În planul său de guvernare, președinta Comisiei Europene, Ursula von der Leyen, a subliniat necesitatea de a conduce tranziția către o nouă lume digitală. În acest context, ea a dat startul dezbaterii privind utilizarea inteligenței artificiale și a Big Data în mod etic, în folosul cetățenilor UE.

Pe primul rând din Carta Albă privind AI, se specifică următoarele: Inteligența artificială se dezvoltă rapid. Ne va schimba viața prin îmbunătățirea asistenței medicale (de exemplu, făcând diagnosticul mai precis și permițând o mai bună prevenire a bolilor) [...].

Viziunea UE privind inteligența artificială se bazează pe trei piloni: sănătate și dispozitive medicale, protecția mediului, industrie și mediul de afaceri. Crearea Health European Data Space este parte a directivei digitale propuse de CE și se află în strânsă legătură cu inteligența artificială, prezentă în toate componentele tehnologice necesare unui astfel de plan: Internet of Things, Big Data și Cloud storage computing<sup>10</sup>.

Inteligența Artificială a reprezentat un subcapitol și în „Comparator Report on Cancer in Europe 2019”. Conform acestui raport, în oncologie, învățarea automată (machine learning) și inteligența artificială și-au stabilit un rol important: diagnosticarea neoplasmelor prin analiza imagistică în anatomopatologia digitală și în radiologie<sup>11</sup>.

Astfel, în diagnosticarea melanomului din imaginile furnizate, performanța sistemului a fost asemănătoare cu aceea a medicilor în anumite studii, iar în

Pe primul rând din Carta Albă privind AI, se specifică următoarele: Inteligența artificială se dezvoltă rapid. Ne va schimba viața prin îmbunătățirea asistenței medicale (de exemplu, făcând diagnosticul mai precis și permițând o mai bună prevenire a bolilor) [...]

9 White Paper on Artificial Intelligence: a European approach to excellence and trust ec.europa.eu  
10 Shaping Europe's digital future ec.europa.eu  
11 Comparator Report on Cancer in Europe 2019 – Disease burden, costs and access to medicines

altele, i-a depășit. În radiologie, învățarea automată a fost utilizată cu succes în interpretarea mamografiilor și radiografiilor toracice.

Conform unui studiu publicat în Nature, Google propune un sistem pe bază de inteligență artificială care poate detecta cancerul de sân cu o acuratețe asemănătoare specialiștilor, prin scanarea mamografiilor pacientelor. Mai mult decât atât, comparativ cu interpretările radiologilor, software-ul a scăzut procentajul rezultatelor fals pozitive cu 5,7% și al celor fals negative cu 9,4%.

Tot compania Google a dezvoltat un algoritm AI care poate depista cancerul de sân metastatic cu o precizie de 99%, iar software-ul este capabil să identifice atât locația exactă a tumorii cât și a altor regiuni suspicioase.

Există însă un domeniu în care utilizarea AI a întrecut orice așteptări și are capacitatea de a schimba standardul de practică – dezvoltarea de noi molecule. Cum? Datorită utilizării unui astfel de sistem, timpul fazei exploratorii din cercetarea de noi molecule poate fi redus de aproximativ trei ori. Prima moleculă, în a cărei descoperire a contribuit și un sistem AI, a intrat în studiu de fază I, pe subiecți umani<sup>12</sup>.

Poate cel mai populat domeniu cu sisteme AI, după imagistică, este genetica – o arie complexă din punct de vedere biologic și medical, cu un volum imens al datelor, dar în același timp statică, nesupusă variațiilor din punctul de vedere al parametrilor inițiali utilizați în procesarea informatică. În februarie 2018, o echipă de cercetători de la Rady Children's Institute for Genomic Medicine (RCGM) a stabilit recordul mondial pentru cel mai rapid diagnostic prin secvențierea întregului genom în doar 19 ore.

Pornind de la metoda realizată la RCGM, un an mai târziu a fost dezvoltat un sistem bazat pe inteligență artificială care permitea stabilirea rapidă a diagnosticului, în mai puțin de 24 de ore, pentru nou-născuții și copiii din secțiile de terapie intensivă, suspectați de boli genetice grave. Tehnologia permite integrarea datelor obținute din dosarele electronice ale pacienților, din secvențierea rapidă a întregului genom (rWGS) și scanarea datelor din literatură, sub supravegherea specialiștilor.

Și totuși, conform unora dintre specialiști, adevărata valoare AI trebuie testată în cadrul unor studii clinice randomizate. Există doar șase astfel de studii

<sup>12</sup> Prima moleculă terapeutică descoperită folosind inteligența artificială intră în studiu de fază I, cu indicații în tulburarea obsesiv-compulsivă [raportuldegarda.ro](http://raportuldegarda.ro)

află în desfășurare la momentul actual, iar cinci dintre ele vizează domeniul gastroenterologiei.

## Eșecul sistemului AI, IBM Watson, în medicină

În 2011, marea companie care a introdus noțiunea de Personal Computer (PC), IBM, promitea să lanseze o revoluție în inteligența artificială, supercomputerul Watson, capabil să înțeleagă în sfârșit sensul limbajului uman, ajutând medicii în stabilirea unui diagnostic și a unei scheme de tratament, scanând o bază de 200 de milioane de articole științifice. În anul 2017, IBM Watson era prezentat ca o mașină virtuală capabilă să simuleze modul de funcționare al minții umane, care poate să „învețe” medicină, fiind capabilă să comunice, să pună un diagnostic și să recomande un tratament, devenind astfel asistentul personal al medicului și în cele din urmă oferind cheia pentru intrarea în lumea medicinei personalizate. Oferise recomandări de tratament pentru 638 de cazuri de cancer de sân, recomandări care erau 90% similare cu opiniile oncologilor care au tratat aceste cazuri. Mai mult decât atât, cercetătorii de la Universitatea de Medicină din North Carolina l-au programat pe Watson să analizeze 1.000 de diagnostice de cancer, iar programul a fost capabil să ofere planuri de tratament care se potriveau cu opiniile a 99% dintre oncologi<sup>13</sup>.

Platforma a fost programată la Memorial Sloan Kettering Cancer Center din New York și a fost folosită în centre de oncologie din Statele Unite, precum Center for Cancer Medicine and Blood Disorders din Maine, Scarborough, încă din 2013.

Watson promitea să ajute medicii cu stabilirea planului de tratament pentru cancerul de sân, uterin, pulmonar, colorectal, ovarian și gastric. IBM își propunea să adapteze platforma Watson pentru încă 10 tipuri de cancer în 2017.

Și totuși, de ce trei ani mai târziu, IBM Watson nu este utilizat la scară largă pentru a ajuta medicii în decizia clinică? Există voci care vorbesc despre eșecul IBM Watson în medicină, din simplul fapt că a avut o strategie de marketing slabă, promițând mult prea mult. Această prezentare a IBM Watson, care era practic capabil de orice, nu se raporta la realitate: sistemul trebuia să fie un ajutor pentru medici, nu „dumnezeul absolut” al diagnosticului oncologic.

13

IBM Watson: supercomputerul care stabilește tratamentul pentru cancer cu precizia a 90% dintre medicii oncologi raportuldegarda.ro



Pe de altă parte, IBM Watson pare să fie util în lumea afacerilor, iar IBM Watson Studio a fost clasat foarte bine în 2018 de către Gartner for Data Science tools și au câștigat în același an, premiul cea mai bună inovație în învățarea profundă (deep learning) la premiile Alconics, oferite pentru sisteme care au excelat în domeniul AI.

Însă în domeniul medical, rezultatele încă sunt așteptate. IBM Watson trebuie să își dovedească utilitatea în practica reală clinică.

### **Inițiativa mCODE<sup>14</sup>**

Algoritmii Big Data au apărut din nevoia de a procesa date inexacte, alterate într-un fel sau altul și inconsecvente, date care nu puteau fi stocate și interogate în bazele de date clasice, tip SQL. Dar Big Data poate fi aplicat și pe cantități mari de date, culese în mod corect, care respectă anumite protocoale, întreg procesul devenind astfel mult mai rapid și eficient.

În acest sens, Societatea Americană de Oncologie Clinică, împreună cu subsidiarul său non-profit, CancerLinQ și MITRE Corporation au lansat în cadrul ASCO 2019, inițiativa denumită mCODE.

Datele provenite de la majoritatea celor aproape 15 milioane de persoane care trăiesc cu cancer în S.U.A. sunt conținute în registrele electronice de sănătate (EHR). Dar multe sisteme EHR colectează diferite tipuri de date, folosesc termeni diferiți pentru a descrie același tip de date sau colectează date în formate diferite, ceea ce le face incompatibile între ele. Această incompatibilitate limitează capacitatea cercetătorilor în domeniul cancerului și a medicilor de a învăța din evidența pacienților, împiedică coordonarea asistenței, adăugând un cost suplimentar în sistemul de sănătate.

Fiecare interacțiune dintre un clinician și un pacient cu cancer oferă date de înaltă calitate, care ar putea duce la îngrijiri mai sigure, rezultate îmbunătățite și costuri mai mici. Dar mai întâi este nevoie de date care sunt:

- Standardizate și colectate într-o manieră calculabilă, astfel încât să poată fi agregate cu date de la mulți alți pacienți și analizate pentru cele mai bune practici
- Interschimbate prin sisteme EHR care sunt interoperabile
- Colectate într-un mod eficient, care nu-i împovărează pe clinicieni
- Protejate pentru confidențialitatea pacientului

Fiecare interacțiune dintre un clinician și un pacient cu cancer oferă date de înaltă calitate, care ar putea duce la îngrijiri mai sigure, rezultate îmbunătățite și costuri mai mici.

14 <https://mcodeinitiative.org/>

În luna aprilie 2018, Comisia Europeană a lansat către Statele Membre invitația de a semna Declarații politice de interes pentru cooperarea în trei domenii asociate cu medicina digitală: inteligența artificială, tehnologiile blockchain și medicina personalizată și genomică. Acestea se adaugă altor inițiative la care Comisia Europeană a invitat să participe, pe bază voluntară, Statele Membre (cum ar fi eHealth Network).

Ca o continuare, pe data de 4 februarie 2020, odată cu lansarea dezbaterii publice privind Planul european de control al cancerului, Comisia Europeană, prin cei doi reprezentanți ai săi, președintele CE și comisarul european pentru sănătate, și-a exprimat suportul în demersurile creării unui spațiu european al datelor provenite din sănătate – European Health Data Space. Totodată, directiva privind digitalizarea este promovată și impusă prin diverse metode, în luna februarie fiind lansată și Carta Albă a Inteligenței Artificiale.

## Digital Twin

Tot la nivelul Uniunii Europene, sunt în desfășurare o serie de proiecte de cercetare care-și propun realizarea “geamănelui” virtual al creierului uman, al unor tipuri de cancer sau chiar al întregului organism uman, precum și proiecte al căror scop este definirea noii generații de studii clinice, bazate pe medicina digitală.

Definiția dată de IBM: „Un geamăn digital este o reprezentare virtuală dinamică a unui obiect sau sistem fizic, de obicei pe mai multe etape ale ciclului său de viață. Utilizează modele de date reale, simulări sau învățarea automată, combinate cu analiza datelor, pentru a permite înțelegerea, învățarea și raționamentul. Gemenii digitali pot fi folosiți pentru a răspunde la întrebări de tipul <<ce s-ar întâmpla dacă>> și ar trebui să poată prezenta perspectivele într-un mod intuitiv”.

Termenul „Digital Twin” (DT) și-a început ascensiunea după ce Gartner Inc. l-a numit drept una dintre cele mai importante 10 tendințe strategice ale tehnologiei sale pentru 2017, spunând că, în trei-cinci ani, „miliarde de lucruri vor fi reprezentate de gemeni digitali, un model software dinamic al unui lucru fizic”. În 2018, Gartner a numit încă o dată gemenii digitali drept o tendință de top, spunând că „cu aproximativ 21 de miliarde de senzori și terminale conectate până în 2020, gemenii digitali vor exista pentru miliarde de lucruri în viitorul apropiat”.

Tot la nivelul Uniunii Europene, sunt în desfășurare o serie de proiecte de cercetare care-și propun realizarea “geamănelui” virtual al creierului uman, al unor tipuri de cancer sau chiar al întregului organism uman, precum și proiecte al căror scop este definirea noii generații de studii clinice, bazate pe medicina digitală.

În medicină, conceptul a început să prindă contur recent și se încearcă o serie de proiecte care să integreze cunoștințele medicale actuale în Digital Twin. Unul dintre aceste proiecte este Digi Twins, parte a IT Future of Cancer Patients, care se desfășoară cu sprijinul Comisiei Europene.

Prof. Hans Lehrach, directorul Institutului Max Planck afirma într-un interviu: „Numărul de tehnologii disponibile a crescut dramatic. Ne aflăm cu un milion de pași înainte în secvențierea genomului uman, cu un cost care a scăzut de la 3,5 miliarde de dolari în cadrul proiectului „The Human Genome” la aproximativ 600 de dolari și ne aflăm pe cale de a reduce acest cost sub 100 de dolari. Avem mai bine de 20 de ani de îmbunătățiri în dotările computerizate. Avem două zone critice reprezentate de bazele de date și modelele computerizate ale medicinei viitorului, care a făcut progrese uriașe, care vor ghida viitorul medicinei, viitorul îngrijirii medicale, viitorul prevenției dar și viitorul stării de bine, cu fiecare individ având propriul model sau set de modele din momentul nașterii până la vârsta înaintată pentru a fi protejat împotriva potențialelor greșeli în îngrijirea medicală, în tratament, împotriva greșelilor comportamentale, expuneri la mediu. Dar și permițându-i să interacționeze mai inteligent cu propria biologie. Dacă de exemplu își dorește să alerge la un maraton, s-ar putea antrena urmând un model de antrenament creat pentru propriul organism, un regim alimentar specific și optim. Așadar, este o abordare foarte genetică care, evident, nu ne poate salva de dezastre sau consecințele tratamentelor care nu au funcționat corespunzător, dar ne putem revoluționa viețile din punct de vedere genetic”<sup>15</sup>.

DT în medicină se clădește nu numai pe baza conceptului DT industrial, ci și pe baza IoMT (internet of medical things), care deja există și este cunoscut sub numele de „Smart Healthcare”. Diferența dintre IoMT și DT în medicină este dată de faptul că IoMT este utilizat în scopuri ambientale și nu proiectează acel geamăn virtual capabil de analiză proprie. Putem astfel spune că, DT este varianta 2.0 a IoT, prin capacitatea de a crea acel model virtual, conectat în timp real la procesul fizic.

DT nu s-a dezvoltat încă suficient pentru a analiza corpul uman în întregul său, dar s-au făcut progrese. Un exemplu vine de la compania de software „Dassault” care a lansat „Living Heart”, primul model virtual realist al unui organ uman care ia în calcul fluxul de sânge, mecanica și electricitatea inimii umane. Software-ul este capabil să transforme o scanare 2D a unei inimi

Avem două zone critice reprezentate de bazele de date și modelele computerizate ale medicinei viitorului, care a făcut progrese uriașe, care vor ghida viitorul medicinei, viitorul îngrijirii medicale, viitorul prevenției dar și viitorul stării de bine, cu fiecare individ având propriul model sau set de modele din momentul nașterii până la vârsta înaintată pentru a fi protejat împotriva potențialelor greșeli în îngrijirea medicală, în tratament, împotriva greșelilor comportamentale, expuneri la mediu.

15 INTERVIU. Prof. Dr. Hans Lehrach, directorul Institutului Max Planck: Digital Twins, un nou concept pentru medicina personalizată [raportuldegarda.ro](http://raportuldegarda.ro)

Într-un model cu dimensiuni complete exacte din inima persoanei respective. În cardiologie, aplicarea conceptului de Digital Twin este simplificată datorită faptului că imagistica medicală utilizată este avansată, iar stabilirea unor parametri decizionali este mai simplă în cardiologie, așadar este mai ușor să analizezi și interpretezi datele, dar și să antrenezi partea de învățare automată a sistemului pe astfel de seturi de date.

De asemenea, Novoheart, o companie globală de biotehnologie cu celule stem, s-a aliat cu compania globală biofarmaceutică AstraZeneca, într-un efort comun de a dezvolta primul model funcțional de inimă umană in vitro, care va imita insuficiența cardiacă cu fracție de ejeecție conservată, o afecțiune comună în special la vârstnici și la femei, cu prevalența raportată care se apropie de 10% la femeile cu vârsta peste 80 de ani. Cunoscută și sub denumirea de „inimă-umană-într-un-borcan” (human heart-in-a-jar), hvCOC este singura tehnologie de țesut cardiac uman concepută până la momentul actual și disponibilă pe piață, care permite evaluarea clinică informativă a performanței funcției de pompare a inimii, inclusiv fracția de ejeecție și presiunea dezvoltată. Spre deosebire de modelele animale, hvCOC-urile proiectate pot fi fabricate cu compoziții celulare și modele particulare, precum și celule stem pluripotente specifice pacientului, care permit controlul asupra proprietăților fizice și mecanice pentru a imita evenimentele observate în inima pacientului<sup>16</sup>.

## **Acțiuni la nivelul României**

România a demarat adaptarea legislației în privința medicinei digitale, prin adoptarea la începutul anului 2018 a unei Ordonanțe de Urgență a Guvernului care definește cadrul legal pentru înființarea registrelor naționale și pentru funcționarea telemedicinei rurale și a telemedicinei medicale. Anunțata înființare a agenției pentru e-Health și a registrelor naționale pentru boli, prin finanțare europeană, au potențialul de contribui la structurarea și dezvoltarea domeniului în România.

16

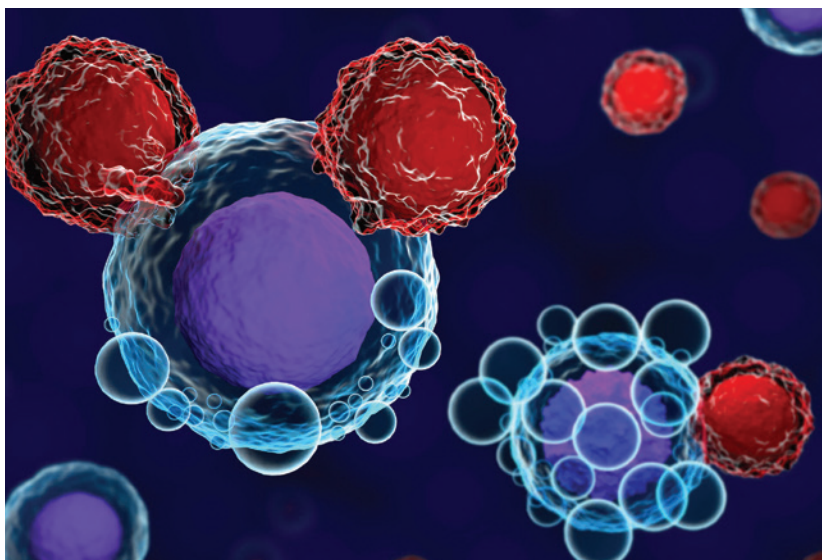
Novoheart to Co-develop First of its Kind Human Heart-in-a-Jar Model of Heart Failure with AstraZeneca [novoheart.com](http://novoheart.com)

## Terapiile CAR-T

### Concept

Spre deosebire de terapiile oncologice convenționale (chimioterapie, radioterapie, chirurgie), imunoterapia este o metodă nouă care folosește capacitatea sistemului imun de a recunoaște și distruge celulele tumorale.

Un raport realizat de Cancer Research Institute asupra terapiilor celulare a fost publicat în mai 2018<sup>1</sup>. Din septembrie 2017 a început producția a 350 de terapii celulare oncologice noi, ceea ce înseamnă o creștere cu 87% în mai puțin de 7 luni. Pentru acestea au fost identificate 7 clase de terapii celulare și 113 ținte terapeutice. În prezent, 753 terapii celulare oncologice sunt în dezvoltare, iar 375 de studii clinice evaluează aceste terapii. Studiile demonstrează rate de remisiune impresionante, chiar și de peste 90% pentru mai multe tipuri de cancer.



Terapia CAR-T (chimeric antigen receptor T cells) este un tip special de imunoterapie care impune un nou standard în personalizarea tratamentului pentru cancer. Experții ASCO (Societatea Americană de Oncologie Clinică) o definesc drept „terapie genică, terapie celulară și imunoterapie”.

Au trecut peste 30 de ani de când receptorii „himerici” pentru antigene (CAR) au fost descriși însă abia în ultimul deceniu a început să fie exploatat potențialul celulelor CAR-T în aria terapeutică. Majoritatea studiilor privitoare la CAR-T recrutează pacienți care nu au răspuns la alte tratamente disponibile.

Dezvoltarea terapiilor CAR-T implică un circuit unic de fabricație. Dacă medicamentele convenționale sunt produse în masă și ajung din laborator la pacient, pentru terapiile CAR-T există un circuit particular care începe de la pacient - fiecare tratament este creat pentru un singur individ. Celulele imune ale pacientului sunt prelevate, apoi sunt modificate în laboratoare speciale și reintroduse în organism.

<sup>1</sup> Tang, J., Hubbard-Lucey, V., Pearce, L. et al. The global landscape of cancer cell therapy. Nat Rev Drug Discov 17, 465–466 (2018).

Celulele T sunt reprogramate genetic să exprime receptori himerici pe suprafața lor. Aceștia recunosc structuri specifice - antigene de pe suprafața celulelor tumorale. Antigenele de la nivelul celulelor canceroase sunt diferite de la un tip de neoplasm la altul, fiecare CAR fiind fabricat pentru un anumit antigen. De exemplu, în anumite tipuri de leucemii sau limfoame, la nivelul celulelor maligne se află un antigen numit CD-19. Terapiile CAR-T create pentru aceste tipuri de neoplazii vor funcționa doar dacă celulele canceroase exprimă acest antigen. În prezent, CD-19 este cea mai frecventă țintă pentru terapia CAR-T, iar în studiile clinice sunt incluse 56 de terapii îndreptate spre acest antigen.

Terapiile celulare CAR-T împotriva antigenului CD-19 au demonstrat rezultate fără precedent la pacienții cu cancer hematologic, precum leucemia limfoblastică acută (ALL) și subtipuri ale limfomului non-Hodgkin. Studiile raportează rate de remisiune completă între 70-94%. Aceste rezultate sunt încurajatoare mai ales pentru că s-au obținut la pacienți cu forme refractare de boală, care au epuizat toate celelalte opțiuni terapeutice.

## Contextul actual

**Primele două terapii celulare CAR-T care au primit aprobare din partea FDA în 2017** au fost **Kymriah** (tisagenlecleucel), cu indicație în ALL, și **Yescarta** (axicabtagen ciloleucel) pentru limfomul difuz cu celule B mari (DLBCL), cea mai frecventă formă de limfom non-Hodgkin.

În mai 2018, FDA a extins aprobarea pentru Kymriah și la pacienții cu DLBCL refractar sau recidivat. Astfel, Kymriah a devenit prima terapie CAR-T cu două indicații în neoplazmele hematologice. Societatea Americană de Oncologie Clinică (ASCO) a desemnat terapiile celulare CAR-T drept **Inovația Anului 2018**.

La un an de la aprobarea în SUA, terapiile CAR-T, Kymriah și Yescarta, au fost **aprobate și în Uniunea Europeană**, fiecare cu câte două indicații. Kymriah este indicată la copii și tineri sub 25 de ani cu o formă refractară sau recidivată de ALL și la adulții cu DLBCL. Yescarta a primit aprobare pentru DLBCL și pentru limfom mediastinal primar cu celule B mari.

În cadrul Congresului Societății Americane de Hematologie 2019 (ASH), au fost prezentate mai multe date despre **provocările CAR-T în practica medicală curentă**<sup>2</sup>. Datele post-marketing au demonstrat o rată generală

2 <https://raportuldegarda.ro/articol/noile-generatii-de-terapii-car-t-cele-mai-importante-studii-prezentate-la-ash-2019/>

de răspuns și rată de răspuns complet mai mare decât în studiile inițiale care au condus către aprobare. Profilul de siguranță a fost similar. Mai mult, comparând utilizarea asistenței medicale în cele 6 luni dinainte de administrare și de după administrarea CAR-T, specialiștii au constatat că, în medie, costul general al asistenței medicale necesare a scăzut cu 40% după administrarea terapiei celulare, excluzând costul tratamentului în sine.

**Ultima analiză** a arătat că aproape jumătate dintre pacienții cu limfom difuz cu celulă mare tip B tratați cu **Yescarta** supraviețuiesc la 3 ani. Tratamentul prelungeste supraviețuirea pacienților cu peste 2 ani. Studiile continuă să evalueze axicabtagene ciloleucel, atât în monoterapie, cât și în diferite combinații terapeutice cum ar fi cea cu utomilumab (ZUMA-11) sau lenalidomidă (ZUMA-14).

Datele din practica medicală susțin beneficiile demonstrate de terapia **Kymriah** în studiile care au condus la aprobare. Profilul de siguranță al tratamentul este însă superior conform datelor din practica medicală. Rezultatele prezentate sunt încurajatoare deoarece la momentul aprobării terapiei, au existat discuții legate de controlul dificil al reacțiilor adverse în practică, unde condițiile sunt diferite de cele impuse în cadrul unui studiu.

Datele din viața reală sugerează că terapiile CAR-T sunt **sigure pentru o gamă mai largă de pacienți** față de cohortele din cadrul studiilor clinice - este vorba despre **copii și vârstnici**. Terapiile CAR-T au fost la fel de eficiente la copiii mai mici, cu vârsta de peste 1 an, precum s-a observat și la cei mai în vârstă și nu s-a înregistrat un nivel mai crescut de toxicitate. Pacienții mai în vârstă, cu multiple comorbidități, au fost tratați cu succes cu CAR-T și deși nu se cunosc încă rezultatele pe termen lung, aproape trei sferturi dintre pacienți au rămas în viață la 6 luni după tratament.

O mare provocare în ceea ce privește terapiile CAR-T este **extinderea utilizării în tumorile solide**. La începutul anului 2019, un studiu realizat la Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) demonstra primele rezultate pozitive pentru terapiile CAR-T în cazul **sarcoamelor HER-2 pozitive și mezoteliomului malign**<sup>3</sup>. Combinația dintre terapia CAR-T și inhibitorii punctelor de control oferă rate de răspuns de peste 70% la pacienții cu aceste tipuri de neoplasme. În prezent, peste 30 de antigene asociate tumorilor solide sunt evaluate în studii care vizează terapiile celulare CAR-T.

3 <https://raportuldegarda.ro/articol/terapiile-car-t-eficiente-cazul-tumorilor-solide-primele-rezultate-pozitive-studii-faza-i/>



## Terapiile CAR-T, unele dintre cele mai costisitoare tratamente medicale

**Costurile** terapiilor CAR-T ajung la sume de ordinul sutelor de mii de dolari și, de aceea, o mare provocare este identificarea de modalități fezabile de finanțare pentru aceste terapii.

Sistemul național de asigurări de sănătate din SUA, Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS), a introdus în 2001 un sistem de plată pentru tehnologiile inovatoare care impun cheltuieli foarte mari - New-Technology Add-On Payments. Această metodă de finanțare înseamnă adăugarea a 50% din costurile noii tehnologii la suma alocată prin DRG. Conform noilor reglementări din 2019, CMS a propus creșterea acestui buget suplimentar pentru terapiile CAR-T de la 50% la 60% pentru 2020.

La rândul lor, companiile farmaceutice au răspuns îngrijorărilor legate de costuri prin înțelegeri bazate pe rezultate și costuri bazate pe indicații. De exemplu, compania producătoare a Kymriah ia parte într-un program voluntar adresat pacienților cu leucemie acută limfoblastică, cu vârsta sub 25 de ani. Centrele de tratament nu sunt taxate pentru prețul stabilit al terapiei CAR-T în cazul în care pacientul nu obține remisiune completă sau remisiune completă fără normalizarea analizelor de sânge. În luna februarie a anului 2020, jumătate din centrele de tratament din SUA participau la acest proiect.

Comparativ cu atenția acordată prețurilor foarte mari ale terapiilor CAR-T și modalităților de acoperire a acestor costuri, mult mai puțină importanță a fost acordată poverii economice pe care trebuie să o suporte pacienții și familiile acestora, chiar și atunci când sunt luate în calcul asigurările de sănătate și compensarea parțială a terapiei. Datele arată că decizia de a începe tratamentul este uneori întârziată din cauza costurilor parțiale pe care trebuie să le acopere pacienții. Obținerea aprobării de rambursare a costurilor prin companiile de asigurare sau Medicare este numai primul pas din obstacolele pe care trebuie să le depășească pacienții eligibili de a beneficia de terapia CAR-T. Un demers important pentru pacienți este aprobarea primită recent de Novartis pentru a fi acoperite cheltuielile de transport, cazare și masă ale pacienților, asociate tratamentului.

## Accesul pacienților europeni la terapii CAR-T

Datele preliminare legate de statutul terapiilor CAR-T în Europa au fost



prezentate la începutul anului 2019 în cadrul primei întâlniri europene pe această temă organizate de către Asociația Europeană de Hematologie (EHA) și Societatea Europeană pentru Sânge și Transplant Medular (EBMT). La acel moment, cel puțin 340 de pacienți europeni beneficiaseră de terapia CAR-T, dintre care 95% în cadrul studiilor clinice.

Pentru a garanta siguranța și încrederea în această imunoterapie, se impune definirea condițiilor optime de administrare a terapiilor CAR-T. Toate statele membre europene care vor autoriza pe piață aceste produse, vor trebui să asigure o structură organizațională și acreditare pentru utilizare. Câteva țări europene, precum Franța și Spania au definit deja condițiile optime pentru terapia CAR-T.

Centrele care vor dori să administreze celulele CAR-T, vor trebui să garanteze siguranța și transparența întregului proces al terapiei CAR-T.

Pacienții din Marea Britanie au avut acces rapid la aceste terapii printr-o decizie istorică emisă în octombrie 2018 de Serviciului Național de Sănătate (NHS - National Health Services). Prin intermediul programului Cancer Drugs Fund s-a decis compensarea terapiei CAR-T pentru pacienții cu vârste de până la 25 de ani cu leucemie acută limfoblastică cu celule B, refractară sau recidivată. Simon Stevens, Președintele NHS a descris importanța acestui moment drept: „Una dintre cele mai rapide aprobări de finanțare din istoria NHS, care se întinde pe 70 de ani”.

Sistemele de sănătate nu sunt pregătite pentru provocările logistice pe care le aduc terapiile inovative. Terapia CAR-T este un exemplu foarte bun pentru importanța procesului de pregătire și de angajare cât mai rapidă a liderilor de opinie, așa cum s-a observat în Marea Britanie. Spania și Marea Britanie au apelat la acorduri publice-private (**managed entry agreements - MAE**) bazate pe rezultate și este foarte probabil că același lucru se va întâmpla și în alte state, precum Italia sau Germania. Aceste înțelegeri le permit plătititorilor să balanseze mai bine bugetele și prețul plătit pentru inovație, iar producătorilor le oferă încredere că produsele lor vor fi bine răsplătite atunci când terapia funcționează.

### **Cât de pregătită este comunitatea medicală pentru aceste terapii inovatoare?**

Un studiu prezentat la Întâlnirea Anuală a Societății Americane de

Hematologie 2018 (ASH) arată cât de importantă **este pregătirea comunității medicale** în înțelegerea noilor terapii care sunt aprobate într-un ritm rapid: 61% dintre clinicienii evaluați (hematologi sau oncologi) nu au reușit să identifice componentele unui receptor CAR, în timp ce 45% nu au știut că terapiile CAR-T aprobate se administrează printr-o singură infuzie. Mai mult decât atât, 62% nu cunoșteau indicațiile pentru care a fost aprobată Yescarta.

### De ce nu funcționează terapia CAR-T la unii pacienți

Până în prezent, majoritatea studiilor clinice s-au concentrat asupra pacienților cu răspuns la terapia CAR-T, și nu pe restul de 50-60% care fie nu răspund, fie prezintă recidivă ulterioară. Se cunosc foarte puține despre motivele eșecului terapeutic și despre modul de abordare a acestor pacienți.

Principalele cauze ale lipsei de răspuns la terapia CAR-T sunt reprezentate de:

- factori tumorali intrinseci (încărcătură tumorală mare, modificări ale expresiei epitopilor de pe suprafața celulelor tumorale; încărcătură mare a semnalelor inhibitorii din preajma celulelor CAR-T)
- factori ce țin de gazdă (numărul de tratamente precedente; protocoale diferite de chimioterapie folosite pentru depleția celulelor CAR-T; cinetica celulelor CAR-T)
- Terapie CAR-T inadecvată.

E necesar ca în viitor să existe studii clinice destinate acestui grup de pacienți, astfel încât să se identifice principalii factori implicați în succesul terapiei CAR-T, precum și cele mai bune strategii care să se adreseze acestor pacienți.

### Perspective în viitor

La începutul anului, EMA a validat și evaluează în prezent aplicația emisă de Kite Pharma pentru aprobarea terapiei CAR-T, KTE-X19, pentru adulții cu limfom cu celule de manta, refractar sau recidivat. Terapia îndreptată împotriva CD-19, este similară celeilalte terapii a companiei, Yescarta (cunoscută anterior sub denumirea KTE-C19). Diferența apare în procesul de fabricare, când celulele tumorale circulante sunt separate de celulele imunitare (îmbogățirea celulelor albe). Această etapă este necesară pentru a acționa în anumite tipuri de cancer hematologic cu celule B, inclusiv limfomul cu celule de manta.

61% dintre clinicienii evaluați (hematologi sau oncologi) nu au reușit să identifice componentele unui receptor CAR, în timp ce 45% nu au știut că terapiile CAR-T aprobate se administrează printr-o singură infuzie. Mai mult decât atât, 62% nu cunoșteau indicațiile pentru care a fost aprobată Yescarta.

Metoda de modificare și adaptare a celulelor imunitare proprii pacientului poate fi aplicată și în cazul altor celule, în afară de limfocitele T. Un studiu preclinic prezentat recent propune modificarea unei celule care, spre deosebire de limfocitul T, face parte din apărarea înăscută a organismului: **NK (natural killer cells)**. Aceasta poate fi modificată pentru a exprima mai mulți markeri tumorali (CD19, CD16, IL15). Celulele CAR-NK ar putea reprezenta o alternativă off-the-shelf pentru celulele CAR-T - ar putea fi disponibilă spre achiziționare direct din farmacii, fără a fi nevoie de procesul complex de inginerie genetică personalizată din spatele CAR-T. **Terapia CAR-NK** (sau FT596) ar putea elimina costul înalt și durata de săptămâni a procesului complex necesar pentru producerea terapiei celulare CAR-T, prin înlocuirea cu un produs obținut în masă, disponibil la raft. Astfel se va extinde accesul pacienților la imunoterapii celulare oncologice. Se preconizează că primele studii umane de fază I pentru tratamentul limfoamelor cu celule B și a leucemiei limfocitare cronice vor începe în acest an.

O altă celulă, rezultată din modificarea celulelor pacientului, este **T-APC (limfocit T prezentator de antigene)**, care a demonstrat capacitatea de a stimula celulele CAR-T să persiste în sânge, să mențină un răspuns imunitar susținut și să prelungească remisiunea. Date noi din primul studiu clinic uman realizat pe un grup mic de pacienți ai arătat că a doua infuzie de celule T ar putea preveni recăderile la pacienții care au fost tratați prin terapia CAR-T. Aceste infuzii cu T-APC au crescut persistența celulelor CAR-T și au condus către remisiuni mai durabile.

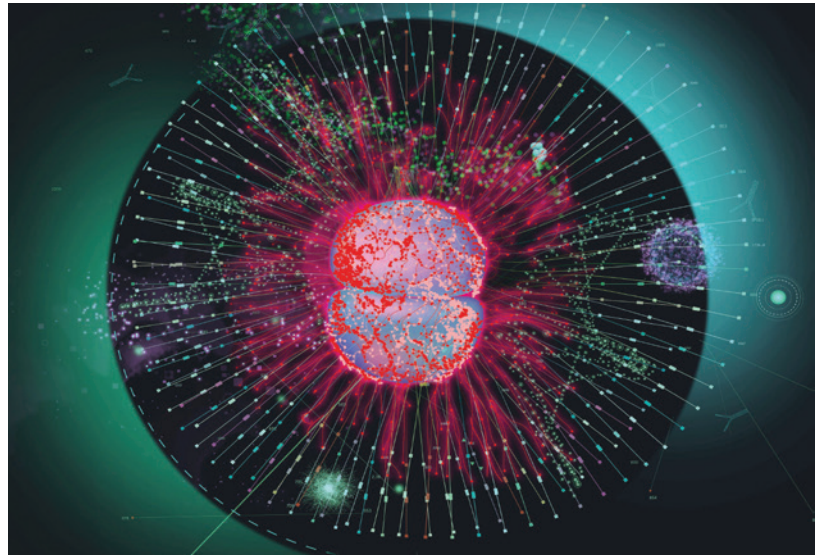
La sfârșitul anului precedent au fost prezentate rezultate favorabile ale terapiei CAR-T în cazul mielomului multiplu, țintind unul sau chiar doi markeri tumorali. Pentru a asigura o eficiență crescută a terapiilor CAR-T, studiile noi propun utilizarea a două ținte moleculare simultan. Această strategie a fost aplicată în cazul mielomului multiplu, care prezintă frecvent markerii BCMA și CD38. Rezultatele obținute în faza I au fost promițătoare: **87.5% dintre pacienți au prezentat răspuns la tratament, iar dintre aceștia 50% au obținut răspuns complet.**

**87.5%**  
dintre pacienți au  
prezentat răspuns  
la tratament, iar  
dintre aceștia 50%  
au obținut răspuns  
complet

## Medicina genomică

### Concept

În următorii 5 ani se estimează că datele genomice de la peste 60 milioane de pacienți vor fi generate în sistemele de sănătate<sup>1</sup>. **Proiectul Genomului Uman** (HGP – Human Genome Project), publicat în forma finală în 2003, a fost un efort care a necesitat 13 ani și a costat peste 3 miliarde de dolari. Datorită acestei descoperiri, mii de gene asociate



cu diverse patologii au fost identificate. Genomica a avut un impact major în oncologie, iar proiecte precum Cancer Genome Atlas au identificat anomalii genetice în peste 30 de tipuri de cancere. Astăzi, în țările dezvoltate ale lumii se desfășoară deja proiecte de secvențiere completă a genomului pentru milioane de oameni. Costul secvențierii genomului a scăzut sub 1000\$ în ultimii 15 ani și se așteaptă ca în următorii 5 ani să scadă de 10 ori<sup>2</sup>.

**Adevărata provocare a înțelegerii genomului uman nu a fost descoperirea secvențelor care îl alcătuiesc, ci modul în care această informație poate fi folosită.** Prima observație importantă a fost că, de fapt, doar 1-2% din genomul uman codifică produse funcționale (proteine) și alcătuiește exomul, ceea ce a demonstrat complexitatea organizării materialului genetic.

**Genetica** este un domeniu care se referă la studiul genelor și a rolului lor în ereditate. Boli precum fibroza chistică sau fenilcetonuria sunt considerate afecțiuni genetice. **Genomica** este un termen mai recent care desemnează studiul tuturor genelor unei persoane și interacțiunile de la nivelul genomului. Boli complexe precum diabetul, bolile cardiovasculare și cancerul sunt determinate de interacțiunile dintre mai multe gene și mediu, decât de către gene individuale. Genomica oferă noi perspective pentru bolile complexe, multigenice.

*De ce unii oameni care au un stil de viață sănătos, fac exerciții regulate și consultă medicul fac un infarct miocardic la 40 de ani? De ce anumite persoane fumătoare și sedentare trăiesc mai mult de 90 de ani?*

Adevărata provocare a înțelegerii genomului uman nu a fost descoperirea secvențelor care îl alcătuiesc, ci modul în care această informație poate fi folosită.

1 Genomics in healthcare: GA4GH looks to 2022, 2017, biorxiv.org  
2 Technology: The \$1,000 genome, 2014, nature.com

Răspunsul la aceste tipuri de întrebări nu pot fi obținute doar prin citirea mesajului scris în ADN-ul uman. Medicina genomică este un domeniu emergent, care implică utilizarea informației genomice a unei persoane ca parte din asistența medicală de care are nevoie și care i se oferă în sistemul de sănătate (de exemplu, pentru diagnostic și pentru decizia terapeutică), în contextul evaluării rezultatelor terapeutice astfel obținute și a adaptării politicilor, pentru a asigura accesul tuturor celor care ar putea beneficia de această nouă abordare.

În oncologie, medicina genomică are deja un impact semnificativ. Însă uneori nu se identifică mutații la nivelul ADN-ului celulelor neoplazice sau nu există un tratament disponibil pentru toate mutațiile identificate în anumite tumori. Atunci intervine o altă componentă a științelor „omice” – **transcriptomica**. Aceasta studiază setul moleculelor de ARN produse de genom și poate oferi informații despre genele care sunt active.

Din 2005, o serie de tehnici noi cunoscute sub numele de **NGS (next-generation sequencing)** au transformat atât aplicațiile secvențierii ADN-ului cât și scara la care aceasta se poate realiza. **Astfel s-a putut trece de la secvențierea unor gene/exoni până la secvențierea întregului exom (WES – whole exome sequencing), întregului genom (WGS – whole genome sequencing) și chiar la secvențierea transcriptomului.**

Peste 100 de miliarde de dolari sunt cheltuiți anual **în SUA pe medicamente care nu sunt eficiente sau produc efecte adverse importante. Testarea simultană a mutațiilor de la nivelul ADN-ului, cât și a transcriptelor ARN crește numărul pacienților care beneficiază de terapii țintite.** Un studiu publicat în 2019 a demonstrat că prin această strategie, 35% dintre pacienții evaluați au primit un tratament personalizat. În studii anterioare, doar prin testarea ADN-ului se recomandau tratamente țintite pentru o proporție mai mică de pacienți, între 5% și 25%.

Primul genom complet al cancerului a fost secvențiat în 2008, de la o pacientă cu leucemie acută mieloidă<sup>3</sup>. În anii următori au fost secvențiate aproape 20.000 de exomuri. Înțelegerea asupra mutațiilor care afectează regiunile codante ale genomului s-a extins, însă acestea oferă informații doar pentru 1-2% din genom. Majoritatea proiectelor de cercetare care au urmat în oncologie, precum The Cancer Genome Atlas (TCGA) și proiectele realizate de International Cancer Genome Consortium (ICGC), s-au concentrat pe

3 DNA Sequencing of a Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukaemia Genome, 2008, nature.com

Peste  
**100**  
de miliarde de dolari  
sunt cheltuiți anual în  
SUA pe medicamente  
care nu sunt eficiente  
sau produc efecte  
adverse importante.  
Testarea simultană  
a mutațiilor de la  
nivelul ADN-ului, cât  
și a transcriptelor  
ARN crește numărul  
pacienților care  
beneficiază de terapii  
țintite

studierea exomului.

Tumorile prezintă de obicei multiple modificări, atât în ceea ce privește mutațiile de la nivelul ADN-ului, cât și în ceea ce privește expresia genică. Țintirea unui număr redus de anomalii genetice poate fi însoțită de un răspuns nesatisfăcător, deoarece există și alte mecanisme care promovează creșterea tumorală.

În 2012, secvențierea genomică și industriile conexe au determinat bunuri economice de 65 de miliarde de dolari și au creat 152 000 de locuri de muncă în SUA. **Medicina genomică nu mai este de domeniul viitorului:**

„Există mult entuziasm, există multă speranță. Ceea ce este important e faptul că este o realitate” - David Hunter, cercetător în cadrul Harvard Chan School.

## Momentul actual

În februarie 2020, 23 de articole au fost publicate simultan în **Nature** și în jurnale afiliate, alcătuind cea mai importantă analiză asupra mecanismelor moleculare implicate în cancer realizată vreodată. Peste 2.600 de genomuri, reprezentând 38 de tipuri tumorale diferite au fost examinate în cadrul unui proiect fără precedent, **Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes (Pan Cancer Project)**<sup>4</sup>. Rezultatele cercetării au arătat că genomul tumoral prezintă în medie 4-5 mutații driver. Au fost identificate 705 mutații care apar frecvent în genomul cancerului, dintre care multe erau noi. Aproximativ 100 dintre acestea provin din regiuni necodante ale genomului. În ultimii 20 de ani, înțelegerea mutațiilor driver a fost un obiectiv major al lumii științifice, iar cercetările au demonstrat că există un număr limitat de astfel de mutații, însă mecanismele prin care interacționează sunt de ordinul zecilor de mii. **Pan Cancer Project** reprezintă cea mai cuprinzătoare analiză realizată vreodată asupra regiunilor necodante din genom, care de fapt reprezintă aproape 99% din acesta. Modificările genetice apar cu mult timp înainte de dezvoltarea tumorii, iar caracterizarea acestora ar permite dezvoltarea de noi instrumente pentru diagnosticul precoce.

Până acum a existat o provocare majoră în interpretarea acestor tipuri de date. Pentru ca informația genomică să capete valoare, aceasta trebuie interpretată alături de datele clinice ale pacienților, care lipsesc de cele mai multe ori.

4 Pan-cancer analysis of whole genomes, 2020, nature.com



**International Cancer Genome Consortium** a inițiat o nouă fază a cercetării orientată pe colectarea și interpretarea datelor clinice<sup>5</sup>.

Când au început proiectele de secvențiere pentru diferite tipuri de tumori se urmărea realizarea unei „biblioteci” a mutațiilor implicate în cancer și identificarea unor mecanisme care pot fi țintite terapeutic. Deși acest obiectiv a fost îndeplinit, cancerul nu reprezintă o singură boală, două tumori considerate a fi din aceeași categorie conform clasificărilor clasice pot fi complet diferite la nivel molecular, și chiar și celulele din aceeași tumoră pot fi diferite.

**În cadrul TCGA**, un proiect de medicină genomică desfășurat între 2006 și 2018, informațiile adiționale utilizate în cercetare erau limitate doar la vârsta, sexul pacientului și diagnosticul. Nu erau suficiente date legate de istoricul familial sau tipurile de tratament folosite. Integrarea datelor clinice complexe este mult mai dificilă, mai ales în țările în care există deficite la nivelul sistemului de sănătate. Având în vedere ritmul progresului științific, doar sistemele de sănătate care se pot adapta schimbării în același ritm vor reuși. Registrele de boală vor necesita un format care poate să fie mult mai accesibil pentru cercetare, dar și sub noi standarde de securitate.

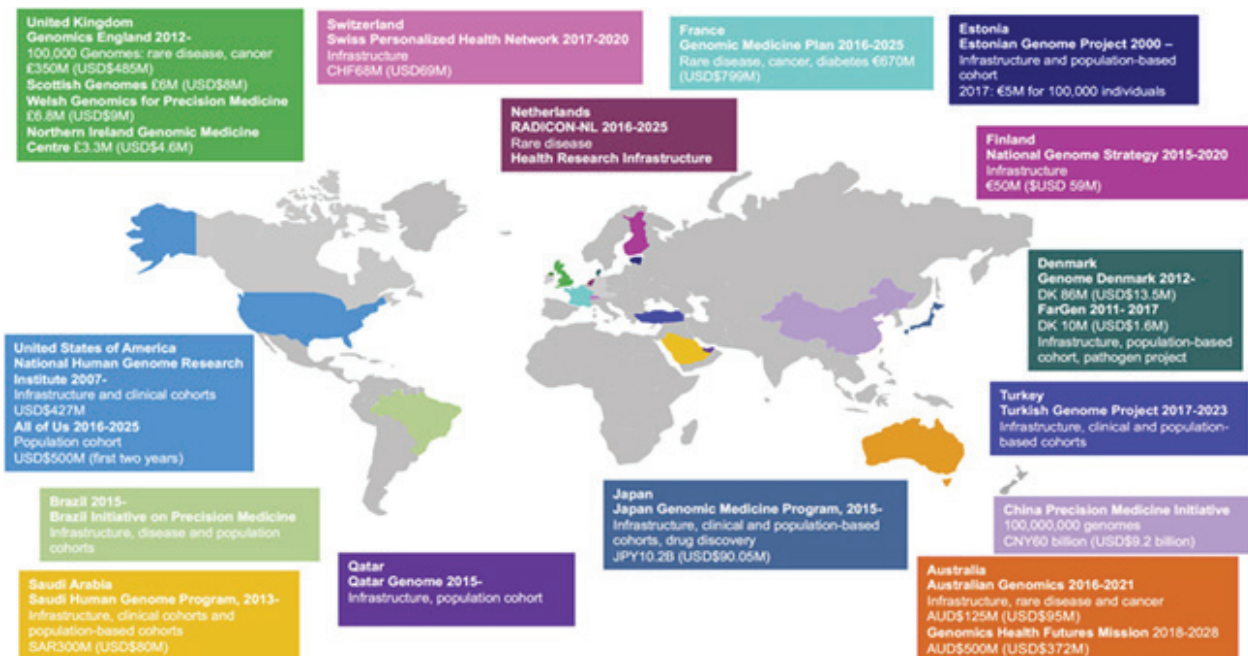


Foto: American Journal of Human Genetics – Proiecte ample de secvențiere genomică din întreaga lume

Registrele de boală variază în ceea ce privește calitatea și practicile regionale. Obținerea unor informații detaliate din istoricul pacientului înseamnă și riscuri mai mari legate de securitatea acestor date.

## Cine interpretează datele genomice?

În prezent, numărul mutațiilor care sunt evaluate în ghidarea tratamentului poate fi determinat prin platforme care determină de obicei un număr mic de gene. Astfel de panouri se adresează anumitor variante care au relevanță clinică și multe sisteme de testare nu pot fi validate din nou pe măsură ce o nouă genă este introdusă. Platformele de secvențiere de tipul **WGS (whole genome sequencing)**, **WES (whole exome sequencing)** sunt deja folosite mai ales în proiecte de ample de cercetare, însă se așteaptă ca acestea să intre în practică în viitor. În acest context, complexitatea informației pe care clinicienii o vor interpreta va crește semnificativ, la fel și tipul platformelor de analiză genomică.

**Studiile demonstrează că gradul de cunoștințe în domeniul geneticii este limitat pentru mulți clinicieni.** Informarea limitată este unul dintre motivele pentru care testarea genetică nu este recomandată în multe cazuri în care ar fi indicată<sup>6</sup>. Studiile sugerează că testarea genetică este considerată relevantă de către ginecologi și pediatrii, dar mai puțin de către medicii psihiatri sau interniști. **Un sondaj la care au participat specialiștii în medicină internă arăta că 73% dintre aceștia considerau că nivelul lor de cunoștințe în domeniul geneticii este slab sau foarte slab.** Aproape 80% considerau că au nevoie de mai multe informații asupra modului în care să îndrume pacienții și asupra indicațiilor pentru testarea genetică<sup>7</sup>.

Statistici din Olanda arătau că după aprobarea crizotinib și a inhibitorilor EGFR, 50% dintre pacienții cu NSCLC erau testați pentru mutațiile ALK și 70% pentru EGFR. După ce testarea ALK a fost introdusă în ghiduri a mai durat încă 2 ani pentru ca procentul de pacienți testați să ajungă la 80%. Un alt exemplu este testarea pentru HER2 în cancerul de sân, care deși a intrat în rutină în SUA și Europa de Vest, în Estul Europei, aceasta sau tratamentul țintit reprezintă provocări<sup>8</sup>.

## În cadrul unui sondaj realizat în 2019 în SUA, 92% dintre medicii intervievați

În cadrul unui sondaj realizat în 2019 în SUA, 92% dintre medicii intervievați fie nu au auzit de GWAS (genome wide association studies), fie aveau cunoștințe minime legate de subiect. 61% nu știau cum să integreze informația genomică în practică.

6 Preparing Medical Specialists to Practice Genomic Medicine: Education an Essential Part of a Broader Strategy, 2019, frontiersin.org

7 Attitudes and Practices Among Internists Concerning Genetic Testing, 2012, nlinelibrary.wiley.com

8 Are life-saving anticancer drugs reaching all patients? Patterns and discrepancies of trastuzumab use in the European Union and the USA, 2017, journals.plos.org



**fie nu au auzit de GWAS (genome wide association studies), fie aveau cunoștințe minime legate de subiect. 61% nu știau cum să integreze informația genomică în practică.**

## Modele internaționale

Analiza genomică implică tehnologii care necesită sisteme medicale performante, capabile să introducă cele mai înalte standarde în beneficiul cetățenilor. Transformările trebuie să vizeze numeroase domenii: prelucrarea și integrarea datelor, educația resursei umane, implicarea guvernului, adresarea barierelor etice și legislative, informarea publicului larg. Pentru introducerea strategiilor pentru medicina genomică la nivel de instituții, există deja modele de succes. În ceea ce privește schimbarea sistemelor de sănătate, exemplele nu sunt numeroase, însă progresul din ultimii ani este important.

Printre țările care reprezintă modele de bune practici se numără Marea Britanie, Franța, Australia, Turcia. În aceste țări, dezvoltarea infrastructurii și antrenarea resursei umane s-au realizat în paralel cu testarea unui număr mare de pacienți, mai ales în oncologie și în domeniul bolilor rare. În țări precum Statele Unite ale Americii, Danemarca sau Japonia s-au realizat proiecte populaționale de secvențiere genomică. Elveția, Olanda, Finlanda și Brazilia s-au concentrat asupra dezvoltării infrastructurii și a politicilor care țin de utilizarea datelor persoanelor testate. În China se desfășoară un proiect pe 15 ani, cu scopul a realiza secvențiere genomică a 100 milioane de indivizi până în 2030.

**Marea Britanie s-a poziționat ca unul dintre liderii mondiali** în ceea ce privește medicina genomică. **Genomics England a fost înființat în 2013**, având obiectivul de a secvenția 100.000 de genomuri de la 70.000 de pacienți cu peste 100 de boli rare și 7 tipuri frecvente de cancere și de la membrii familiilor acestora. NHS England a înființat 13 centre de medicină genomică la nivel național. Datele obținute sunt conectate în registre, prin parteneriat cu NHS Digital și sunt disponibile atât industriei, cât și mediului științific. Acest proiect a fost descris de-a lungul timpului drept **„construirea unui avion în timp ce este pilotat”**- s-a creat infrastructura de la 0 și au început simultan să se îndeplinească și obiectivele.

Proiectul a avut o finanțare de 200 milioane de lire sterline din partea guvernului și s-a încheiat în decembrie 2018. **Până în prezent, pentru 1 din 4 pacienți**

În cadrul unui sondaj realizat în 2019 în SUA, 92% dintre medicii intervievați fie nu au auzit de GWAS (genome wide association studies), fie aveau cunoștințe minime legate de subiect. 61% nu știau cum să integreze informația genomică în practică.

**cu boli rare s-au identificat anomalii genomice acționabile și pentru aproximativ 50% dintre cazurile de cancer există o terapie disponibilă sau un studiu clinic<sup>9</sup>.**

În ianuarie 2020, Genomics England și Illumina au anunțat un nou parteneriat cu scopul de a realiza **300.000 secvențieri genomice în următorii 5 ani, cu posibilitatea de a crește proiectul până la 500.000<sup>10</sup>**. Inițiativa se bazează pe succesul obținut prin secvențierea celor 100.000 de genomuri, dar și pe obiectivul setat de secretarul de stat din Ministerul Sănătății, Matt Hancock de-a analiza până la 5 milioane de genomuri până în 2024<sup>11</sup>.

## Noi perspective pentru medicina genomică

În 2016 s-a lansat un alt proiect ambițios „Genome Project – write”, deschizând o nouă etapă a genomics. Rescrierea mesajului genetic în laborator ar putea determina aplicații nelimitate în medicină și biologie, precum crearea celulelor care nu pot fi infectate de virusuri sau introducerea unor caracteristici care permit celulelor să reziste la transformarea canceroasă. O echipă de cercetători de la Universitatea Cambridge, condusă de Dr. Jason Chin a rescris în laborator ADN-ul unei specii de E. Coli. Acesta este cel mai mare genom artificial construit vreodată, fiind alcătuit din 4 milioane de perechi de baze, de 4 ori mai mare decât în cazul altor organisme modificate până în prezent .

În februarie 2018, o echipă de cercetători de la Rady Children's Institute for Genomic Medicine (RCGM), a stabilit **recordul mondial pentru cel mai rapid diagnostic prin secvențierea întregului genom în doar 19 ore**. Un an mai târziu, un studiu demonstra cum un sistem bazat pe inteligență artificială poate permite stabilirea rapidă a diagnosticului, în mai puțin de 24 de ore pentru nou-născuții și copiii din secțiile de terapie intensivă, suspectați de boli genetice grave. Tehnologia permite integrarea datelor obținute din dosarele electronice ale pacienților, din secvențierea rapidă a întregului genom (rWGS) și scanarea datelor din literatură. În 5 minute sistemul detectează o mutație dintre 4,5 milioane de variante dintr-un genom.

## Editarea genomică

Editarea genomică implică modificări moleculare directe – modificări specifice

9 The 100,000 Genomes Project, [genomicsengland.co.uk](http://genomicsengland.co.uk)

10 Genomics England and Illumina partner to deliver whole genome sequencing for England's NHS Genomic Medicine Service, 2020, [genomicsengland.co.uk](http://genomicsengland.co.uk)

11 Matt Hancock announces ambition to map 5 million genomes, 2018, [gov.uk](http://gov.uk)

Până în prezent, pentru 1 din 4 pacienți cu boli rare s-au identificat anomalii genomice acționabile și pentru aproximativ 50% dintre cazurile de cancer există o terapie disponibilă sau un studiu clinic

la nivelul anumitor secvențe ale genomului. **CRISPR-Cas 9** (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR associated protein 9) este o tehnologie pentru editare genomică de mare precizie, despre care se consideră că poate revoluționa prevenția și tratamentul multor boli. **Se consideră că acesta e cel mai important instrument dezvoltat de la apariția PCR (polymerase chain reaction).**

**Wellcome Sanger Institute și Open Targets** au realizat o clasificare a celor mai importante 600 de ținte terapeutice în oncologie, care a fost publicată în aprilie 2019 în Nature<sup>12</sup>. Folosind tehnologia CRISPR au fost studiate 20.000 de gene și 30 de tipuri de cancere pentru a realiza această ierarhie, care ar putea fi un ghid pentru dezvoltarea medicinei de precizie.

Tehnologiile de editare genomică precum CRISPR au atras investiții de 600 de milioane de dolari în 2017. Editarea genomică este deja utilizată în studii pe subiecți umani. Un exemplu este o **terapie experimentală pentru beta-talasemie** care se află în studii de fază I/II și care folosește editarea genomică ex-vivo (modificarea celulelor în afara organismului).

Compania farmaceutică daneză, Novo Nordisk, a realizat un parteneriat cu Bluebird Bio, o companie americană specializată în dezvoltarea de terapii genice. Colaborarea se va extinde pe o perioadă de 3 ani și se va concentra pe studierea **editării genomice pentru hemofilia A. megaTALS** reprezintă tehnică de editare genomică aleasă pentru această cercetare, și nu celebrul sistem CRISPR/Cas9. Spre deosebire de alte tehnici de editare genomică, acest sistem poate recunoaște porțiuni extinse din molecula de ADN, astfel încât delimitarea zonei asupra căreia se intervine este precisă. Șansele ca o regiune similară să existe în altă parte a genomului sunt mici, iar nucleazele pot „tăia” chiar zona de referință, ceea ce reduce semnificativ posibilitatea apariției unor efecte off-target.

Primul studiu clinic pentru o terapie genică a început în jurul anului 1990. Primul tratament a fost aprobat în 2017, pentru o formă rară de orbire. Primele date tehnice despre CRISPR au apărut abia acum 7 ani. Cu toate acestea, subiectul editării genomice și tehnologia CRISPR a ajuns rapid titlu principal în multe publicații și în social media.

CRISPR domină piața editării genomice, având în vedere specificitatea

recordul mondial  
pentru cel mai  
rapid diagnostic  
prin secvențierea  
întregului genom  
în doar

19  
ore

12 New cancer drug targets accelerate path to precision medicine, 2019, sanger.ac.uk/

tehnologiei și costurile reduse de producție. Însă vor mai trece câțiva ani până când aceasta își va găsi locul în practică. **Se estimează că abia după 2025 se pot aștepta rezultatele clinice semnificative.**

## Noi tipuri de studii clinice

În era medicinei de precizie, terapiile oncologice trebuie să fie abordate din perspective noi, folosind anomalii moleculare și nu organul în care apare tumora pentru alegerea terapiei. Aceste strategii implică și **schimbarea modului în care este evaluată eficacitatea în studiile clinice.**

Spre deosebire de modelele clasice de studii clinice, în care un singur medicament este testat pentru o singură populație de pacienți, încep să capete teren noi modele de studii clinice - de tip **master protocol/master trial**. O terapie țintită este evaluată pentru mai multe boli care au modificări moleculare comune. Mai multe terapii țintite sunt folosite pentru o singură boală, care este clasificată în subgrupuri pe baza anomaliilor moleculare.

**The Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR)** este primul studiu realizat de Societatea Americană de Oncologie Clinică (ASCO) și a urmărit utilizarea tratamentelor țintite în afara indicației aprobate de FDA în mai multe tipuri de neoplasme care prezintă modificări moleculare acționabile prin aceste terapii. **National Cancer Institute Molecular Analysis for Therapy Choice (NCI MATCH)** este un alt studiu care are ca scop evaluarea terapiilor țintite pentru pacienți cu neoplasme refractare. O analiză prezentată la ASCO 2019 sugerează că în populația pediatrică mai mulți pacienți ar beneficia de un tratament bazat pe profilul genetic<sup>13</sup>.

**Lung-MAP este un studiu tip umbrelă** realizat printr-un parteneriat public-privat, la care contribuie și FDA. Folosind NGS sunt testați pacienții cu cancer pulmonar non-microcelular pentru anomalii moleculare pentru care există terapii în studii, iar pentru cei la care nu există modificări genomice se recomandă o imunoterapie<sup>14</sup>.

**Studiile de asociere la nivelul întregului genom (GWAS – genome wide association studies)** permit caracterizarea bolilor complexe. Acestea au stat la baza unor proiecte importante în domeniul genomicii precum **ENCODE**, care a studiat regiunile genomului care codifică produse funcționale, **Epigenome Roadmap, the Human Cell Atlas** al cărui scop este identificare și caracterizarea tuturor tipurilor de celule din organism.

13

ASCO 2019: Paediatric MATCH trial finds more frequent targetable genetic alterations in paediatric cancers than predicted, 2019, [ecancer.org/](http://ecancer.org/)

14

Lung-MAP: Master Protocol for Lung Cancer, [cancer.gov/types/lung/research/lung-map](http://cancer.gov/types/lung/research/lung-map)

## Terapiile genice

### Concept

O mare parte a domeniului de activitate al sistemelor de sănătate actuale este controlul bolilor cronice cum sunt bolile cardiovasculare, diabetul zaharat, cancerul. Promisiunea vindecării este elementul care diferențiază noile terapii - cum sunt terapiile genice - de tratamentele clasice. Deși de peste 30 de ani este explorată ideea de a se dezvolta un tratament curativ prin introducerea unei gene funcționale în celulele umane, abia în ultimii ani terapiile genice au ajuns în practică.

Conform FDA, **terapia genică** are ca scop modificarea expresiei unei gene sau influențarea proprietăților biologice ale celulelor cu scopul de a trata sau a vindeca o boală<sup>1</sup>. Prin termenul de terapie genică sunt cuprinse mai multe tipuri de intervenție asupra genomului uman. Aceasta fie presupune înlocuirea unei gene patologice cu o copie normală a genei respective, fie înseamnă inactivarea unei gene care nu funcționează corect, fie introducerea unei gene modificate în celulele pacientului.

Un vector livrează o genă funcțională în nucleu, iar celula va produce proteina necesară. Acestea sunt numite și **terapii de adiție genică**. Gena este creată în laborator și introdusă într-un vector care o transportă în nucleu, unde poate rămâne sau se poate integra în genom. Multe astfel de terapii sunt evaluate în studii clinice și în ultimii ani câteva au primit aprobare din partea autorităților. Însă spectrul de intervenții terapeutice asupra genomului este mult mai amplu. Spre deosebire de terapia genică de adiție a unei gene care permite un singur tip de intervenție, tehnicile de **editare genomică** de tipul CRISPR-Cas permit modificări moleculare directe de mare precizie care pot corecta genele, însă cercetările sunt abia la început.

Scopul terapiei genice este expresia pe termen lung a genei transferate și să se obțină un produs funcțional cu o valoare suficient de mare încât să



1 [What is Gene Therapy?, 2018, fda.gov/](https://www.fda.gov/oc/what-is-gene-therapy/)

fie terapeutică. Aceasta poate fi **somatică** - influențează doar persoana respectivă și dispare odată cu organismul - sau **germinală** ( se folosesc ovule, spermatozoizi sau embrioni). Dacă prima este utilizată din ce în ce mai mult chiar și în practică, cea din urmă este însă controversată și se lovește de bariere etice, deoarece modificarea anumitor gene se transmite în mai multe generații.

În 1996, jurnalista Laurie Garrett, câștigătoare a premiului Pulitzer, a publicat un articol în Los Angeles Times în care scria despre un scenariu posibil în medicina viitorului:

„În anul 2020 un pacient ajunge la camera de gardă și pentru că are în buzunar un card prin care medicul are acces la întreaga secvență a genomului acestuia, problema se rezolvă rapid, pacientul fiind trimis să primească o terapie genică.”

**De ce nu facem încă asta?** Costul secvențierii întregului genom a scăzut și nu mai este o barieră în calea utilizării pe scară largă a testelor genomice. Vindecarea bolilor neurologice și psihiatrice a fost de fapt unul dintre principalele obiective ale HGP. Cele mai frecvente boli, care determină cea mai mare povară la nivel mondial sunt rareori cauzate de o singură genă afectată. Boli precum diabetul de tip 1 și 2, cancerule, boala Alzheimer, schizofrenia, epilepsia, bolile cardiovasculare, lupusul eritematos sistemic sunt determinate de **multiple gene și de acțiunea altor factori**, astfel încât identificarea cauzei poate fi dificilă. Peste 80% dintre bolile rare au cauză monogenică. 300 de milioane de oameni în întreaga lume sunt diagnosticați cu o boală rară. Peste 6.000 de boli rare au fost definite, 72% dintre acestea sunt genetice, iar 70% au debut în copilărie. De asemenea, pe măsură ce bolile multigenice încep să fie înțelese, apar subtipuri care pot fi caracterizate mult mai bine din punct de vedere molecular.

Modificarea genelor este un aspect complet diferit de influențarea întregului genom. Multe dintre bolile umane asociate cu stilul de viață, dieta, expunerea la factori din mediul înconjurător s-au dovedit a avea o bază genetică puternică.

## Momentul actual

**Se estimează că, cel puțin 3 terapii genice și celulare vor fi aprobate în 2020, iar în următorii 5 ani se așteaptă între 10 și 20 de terapii genice aprobate anual.**

Se estimează că, cel puțin 3 terapii genice și celulare vor fi aprobate în 2020, iar în următorii 5 ani se așteaptă între 10 și 20 de terapii genice aprobate anual.

În 2019, dintre cele 44 de noi medicamente aprobate de FDA, 8 erau pentru 6 boli monogenice – distrofia musculară Duchenne, beta talasemia, fibroza chistică, amiloidoză și câte două terapii pentru anemia falciformă și porfirie. Până în prezent FDA a aprobat 4 terapii genice, terapii de adiție, care introduc o genă funcțională în celulele pacientului.

FDA a publicat 6 ghiduri privitoare la dezvoltarea terapiilor genice și a studiilor pentru aceste terapii

Agenția a primit peste 900 de cereri de aprobări pentru noi terapii (investigational new drug - IND). În ianuarie 2020, **FDA a publicat 6 ghiduri privitoare la dezvoltarea terapiilor genice și a studiilor pentru aceste terapii**<sup>2</sup>. Noile recomandări vizează terapiile genice pentru hemofilie, bolile rare, afecțiunile retinei, pentru urmărirea pe termen lung a terapiilor genice și pentru aspecte care țin de producție și reglementare. Ghidurile sunt orientate pe recomandări legate de metode de a evalua diferențele dintre terapii care sunt dezvoltate pentru aceleași tipuri de boli. FDA încurajează dezvoltarea mai multor terapii genice care se adresează aceleiași boli și care ar putea aduce beneficii pacienților prin stimularea competiției pe piață. De asemenea, ghidul prezintă recomandări despre modul în care terapiile genice se califică drept tratament orfan și dacă un produs nou poate să primească 7 ani de exclusivitate pe piață. Atunci când sunt evaluate două variante terapeutice, FDA ia în considerare atât terapia în sine, cât și vectorul folosit. În prezent, cei mai frecvenți vectori virali sunt lentivirusurile și virusurile adeno-asociate.

**Hemofilia** a reprezentat una dintre cele mai importante candidate pentru terapia genică și datele arată că în 2020 ar putea fi aprobat primul tratament de acest tip pentru hemofilia A.

Un articol publicat în ianuarie 2020 în NEJM prezintă rezultatele unui studiu de fază 3 care evaluează **valoctocogene roxaparvovec**, o terapie genică pentru hemofilia A<sup>3</sup>. Terapia genică ar putea înlocui cele 100 – 150 de injecții pe care un pacient trebuie să le primească în fiecare an și reduce sângerările articulare. Studiul pe care se bazează cererea depusă către FDA a început cu 15 pacienți care au primit tratamentul în iunie 2015. Primele date, publicate în decembrie 2017, arătau că 13 dintre bărbații care au primit o singură doză au avut valori normale ale factorului VIII<sup>4</sup>. Se consideră că unul dintre cei 13 pacienți nu mai are hemofilie, 11 au o formă ușoară a bolii, iar unul are boală moderată. În cazul acestei terapii s-a înregistrat un **efect dependent de doză** - cei care au primit doză mare nu au necesitat transfuzii.

2 FDA Continues Strong Support of Innovation in Development of Gene Therapy Products, 2020, fda.gov/

3 BioMarin Announces New England Journal of Medicine Publishes 3 Years of Follow-up Data in Phase 1/2 Study of Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A, 2020, biomarin.com/

4 AAV5-Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A, 2017, nejm.org



În 2024 se așteaptă ca în topul 3 al celor mai bine vândute tratamente pentru hemofilia A să se numere și o terapie genică – valoctocogene roxaparvovec.

Demonstrarea **siguranței terapiilor genice și a efectului pe termen lung** va avea un rol major în alegerea opțiunii terapeutice. Având în vedere că deja există pe piață **produse cu timp de înjumătățire extins**, precum și terapia cu **emicizumab**, care se poate administra subcutanat, ceea ce reduce semnificativ povara bolii, pacienții pot opta pentru aceste variante până când terapiile genice își vor dovedi în timp eficiența. Demonstrarea valorii acestor terapii va fi un punct cheie, luând în considerare prețul ridicat cu care se așteaptă să ajungă pe piață și faptul că deja există terapii care ameliorează calitatea vieții pacienților.

Dezvoltarea de noi strategii pentru terapiile genice implică găsirea de soluții pentru tratarea imunității preexistente îndreptată împotriva AAV, scăderea dozelor, descoperirea de noi vectori.

**2017 este considerat un an important pentru terapiile genice și este considerat un punct de plecare pentru noua eră a terapiilor genice moderne.**

**Luxturna, pentru tratamentul amaurozei congenitale Leber**, a devenit în decembrie 2017 prima terapiei genice aprobată vreodată în SUA. În 2018 primește aprobare și din partea Agenției Europene a Medicamentului (EMA), fiind prima terapie pentru o boală ereditară aprobată în UE. Luxturna se administrează o singură dată la nivelul retinei, transferând o versiune sănătoasă a genei responsabile de această boală (RPE65), prin intermediul unui vector viral.

În mai 2019, FDA a aprobat **Zolgensma**, prima terapie genică pentru copii cu atrofie musculară spinală (AMS), cu vârste sub 2 ani. După Luxturna aceasta este a doua terapie genică aprobată pentru o boală ereditară în Statele Unite.

Prima terapie genică pentru pacienții cu beta-talasemie a primit recomandarea de aprobarea în Uniunea Europeană în 2019, la sfârșitul lunii martie. **Zynteglo** se administrează o singură dată în viață și presupune introducerea unor copii funcționale ale genei de beta globină în celulele stem hematopoietice recoltate de la pacient. Zynteglo este destinată pacienților cu forme grave de beta talasemie, care impun dependența de transfuzii de sânge pe termen lung.

Având în vedere că terapiile genice de milioane de dolari încep să intre pe piață, modelele de plată și de rambursare clasice nu vor mai funcționa.

Faptul că există populații mici de pacienți schimbă și designul unor studii, adoptă noi obiective sau noi criterii de includere în studiu



**Având în vedere că terapiile genice de milioane de dolari încep să intre pe piață, modelele de plată și de rambursare clasice nu vor mai funcționa.**

Terapiile genice sunt diferite de tratamentele convenționale din mai multe perspective. Pe de o parte se adresează mai ales **bolilor rare sau bolilor foarte grave pentru care nu există opțiuni terapeutice curative**. Odată ce un grup de pacienți a primit tratamentul, **piața poate scădea considerabil**. Tehnologiile de fabricare sunt în curs de dezvoltare. Costurile sunt o altă provocare. **Modelul clasic de rambursare, prin care tratamentele sunt plătite pe măsură ce sunt administrate, nu va mai funcționa**. Modelul trebuie să se adapteze pentru tratamente administrate chiar și o singură dată, însă cu beneficii pentru toată viața.

Din 2019, bolile rare monogenice sunt din ce în ce mai mult în atenția producătorilor de terapii genice. Bolile rare au de obicei ținte clare la nivelul genomului și se adresează unei populații restrânse de pacienți pentru care opțiunile terapeutice sunt limitate sau inexistente. Fostul comisar FDA, **Scott Gottlieb** declara faptul că mecanismele de aprobare FDA s-au adaptat pentru a asigura accesul rapid la terapii care se adresează unor nevoi neacoperite, în ciuda lipsei unor dovezi asupra eficacității pe termen lung de exemplu. **Faptul că există populații mici de pacienți schimbă și designul unor studii adoptă noi obiective sau noi criterii de includere în studiu.**

## Noi modele de rambursare

Una dintre principalele provocări pe care le întâmpină terapiile genice sunt **costurile ridicate pentru care sistemele de sănătate nu sunt pregătite**. Zolgensma este considerată cea mai scumpă terapie din lume, la un preț de 2,1 milioane de dolari. Totuși, conform ICER (Institute for Clinical and Economic Review), este considerată o terapie cost-eficientă. Costurile pentru Zolgensma ar reprezenta cu 50% mai puțin decât costurile totale asociate îngrijirilor cronice ale unui pacient timp de 10 ani cu tratamentul actual și cu 50% mai puțin decât costurile pe 10 ani pentru boli genetice foarte rare în populația pediatrică.

Au fost propuse mai multe metode de plată pentru astfel de tratamente. **Contractele bazate pe rezultate sunt o opțiune**, în cadrul cărora producătorii sunt rambursați doar dacă tratamentul atinge anumite obiective clinice prestabilite. **O altă variantă este plata în „rate”** de-a lungul unei anumite perioade (anuități), în care se pot include și contracte bazate pe rezultate.

# 2017

**este considerat un an important pentru terapiile genice și este considerat un punct de plecare pentru noua eră a terapiilor genice moderne.**

Un exemplu este **Luxturna**, pentru care există o strategie combinată de rambursare. Terapia trebuie să dovedească **eficacitatea pe termen scurt** (30-90 de zile) precum și **eficacitatea în timp stabilită la o perioadă de 30 luni** și evaluată printr-un test de vedere. De asemenea, terapia poate fi plătită în sume distribuite pe o perioadă mai lungă. Pentru Zynteglo există o strategie similară.

Un alt model propus este acela al stabilirii unui **buget dedicat** pentru terapii inovatoare cu potențial curativ, în cadrul căruia autoritățile publice și private alocă o sumă specială din bugetul de sănătate, luând în considerare riscurile (**risk pooling**). Terapiile curative pot fi astfel rambursate printr-un fond la care contribuie toate părțile implicate.

### Demonstrarea beneficiului pe termen lung

O altă provocare ține de **demonstrarea eficacității și siguranței în timp**. Deși noile modele de studii permit terapiilor să ajungă pe piață mai repede, există incertitudini care trebuie asumate. Noile tipuri de obiective urmărite în studii cuprind, de exemplu, **modificări ale expresiei unor proteine sau modificări ale genelor**, însă efectele pot dispărea în timp.

De asemenea, sunt necesare investiții majore în colectarea și analiza datelor după lansarea tratamentelor. Aceasta presupune registre de boală, studii care să confirme anumite rezultate și utilizarea datelor din viața reală (RWD).

### Presiuni asupra furnizorilor

Noile tipuri de tratamente au un impact semnificativ și asupra industriei. Dacă anterior modelul clasic pornea de la ideea că pacientul are nevoie o terapie pentru perioade îndelungate, prin noile terapii, pacienții considerați vindecați nu mai reprezintă o populație țintă. **Asta înseamnă că primele companii care vin pe piață au un avantaj** – se adresează celor mai mulți pacienți. Odată ce acești pacienți sunt tratați, rămâne o populație mai mică pentru competitori. Creșterea accesului la teste prenatale noninvazive scade, de asemenea, populația cu boli rare monogenice.

Inovația în domeniul terapiilor genice a fost determinată de companii biotehnologice mici sau de universități implicate în cercetare, uneori în parteneriate cu industria farmaceutică. **90% dintre terapiile genice dezvoltate până acum provin de la companii cu mai puțin de 500 de angajați.**

## Fabricarea terapiilor

Terapiile genice pot utiliza vectori virali sau particule non-virale. Tipurile de vectorii virali folosiți sunt încă o provocare, iar producerea acestora este scumpă. Se estimează că doar 1:100 000 particule au relevanță clinică. Alternativa e **dezvoltarea propriei infrastructuri pentru diferite regiuni.**

De exemplu, pentru a crea infrastructura necesară producerii terapiilor celulare și vectorilor virali pentru terapiile genice, **Universitatea Harvard colaborează cu un consorțiu specializat în biotehnologie.** Investiția se ridică la 50 de milioane de dolari. Obstacolele principale pentru ca noile tratamente să ajungă în clinică țin de procesul de fabricație, mai exact de centrele care asigură laboratoarele celule, vectori virali de calitate care să contribuie la terapiile care intră în faza 1 sau 2 de studiu. Cercetătorii pot aștepta până la 18 luni până să primească materialele necesare, ceea ce este o barieră importantă.

**Imunitatea preexistentă** împotriva vectorilor folosiți limitează categoriile de pacienți care pot intra în studii. Același lucru e valabil și pentru editarea genomică, unde poate exista un răspuns imun îndreptat împotriva CAS 9 (CRISPR Cas9).

Prevalența anticorpilor neutralizanți împotriva anumitor subtipuri ale virusului ajunge până la 70% în populația generală. Mai mult decât atât, organismul poate dezvolta anticorpi pentru a neutraliza vectorii folosiți. Rezultatele arată că 50% dintre aceștia aveau anticorpi neutralizanți împotriva AAV2, responsabil de cele mai frecvente infecții, dar și împotriva AAV5 sau AAV8. 40% dintre pacienți aveau anticorpi împotriva tuturor celor 3 tipuri de vectori virali. Aceste categorii de pacienți nu sunt incluse în studiile care evaluează terapii genice.

## Traseul pacientului

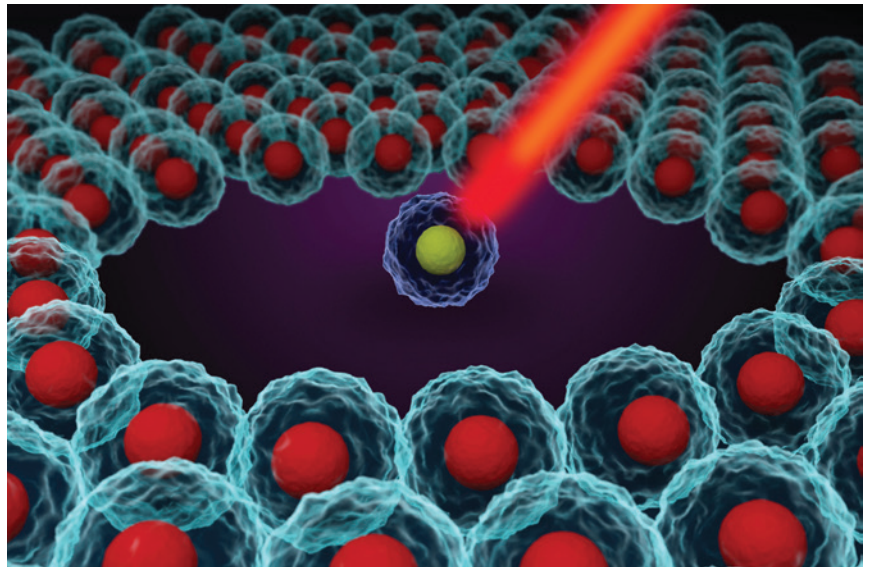
Primele terapii genice sunt orientate spre boli rare, astfel încât identificarea pacienților eligibili este o sarcină dificilă. De asemenea, terapiile genice au fost cercetate pentru boli care sunt relativ ușor de țintit. O altă problemă este faptul că pacienții trebuie să meargă în alte centre pentru diagnostic, tratament, urmărire.

Pentru a crea infrastructura necesară producerii terapiilor celulare și vectorilor virali pentru terapiile genice, Universitatea Harvard colaborează cu un consorțiu specializat în biotehnologie. Investiția se ridică la 50 de milioane de dolari.

## Produse biofarmaceutice de nouă generație

### Concept<sup>1</sup>

Un medicament este o moleculă ce permite modificări în fiziologia umană. Deși aparent sunt mii de medicamente în uz, numărul de reacții moleculare pe care le țintesc acestea reprezintă doar o mică parte din reacțiile care au loc în organism. De ce nu avem mai multe tipuri de medicamente? Specificitatea este principalul motiv. Pentru ca un medicament să funcționeze, acesta trebuie să se lege de o țintă, să



activeze sau să dezactiveze acea țintă, ca un buton de control. Cea mai bună țintă sunt proteinele, față de alte tipuri de molecule. Dar pentru a produce o proteină este nevoie de gene.

În prezent, principalele clase de medicamente aprobate de FDA includ **molecule mici** și terapiile bazate pe **proteine**, cum sunt anticorpilor. Moleculele mici funcționează prin inactivarea unor proteine țintă, prin legare competitivă. Totuși, proteinele care prezintă aceste zone de legare reprezintă doar 2-5% din regiunile care codifică proteine de la nivelul genomului.

**Fibroza chistică** este o boală pentru care opțiunile terapeutice erau limitate doar la tratamente simptomatice. Terapia genică nu a funcționat la fel de bine ca în alte boli din cauza particularităților tipului de țesut afectat. Primul medicament destinat cauzei fibrozei chistice (FC), **ivacaftor**, face parte din categoria moleculelor mici și a fost aprobat în 2012. Medicamentul se adresează unei mutații care apare în 5% dintre cazurile de FC. În 2019, FDA a aprobat Trikafta, o combinație de 3 modulatori CFTR. Cu aceste opțiuni, 9 din 10 pacienți cu fibroză chistică pot fi astăzi tratați.

În schimb, medicamentele din categoria moleculelor mari, medicamentele tip proteine cum sunt anticorpilor, se leagă cu specificitate crescută de o varietate de ținte sau pot fi folosite pentru a înlocui proteine care lipsesc.

1 Next-Gen Medicine, 2019, hms.harvard.edu/

Medicamentele dezvoltate pornind de la ideea că acestea funcționează la fel pentru fiecare persoană sunt deja de domeniul trecutului. Peste 7.000 de medicamente sunt în dezvoltare în prezent, iar aproape jumătate dintre moleculele aprobate de Food and Drug Administration în ultimii doi ani sunt medicamente personalizate.

Una dintre cele mai cunoscute abordări în imuno-oncologie este utilizarea **anticorpilor monoclonali**, proteine care se adresează mecanismelor ce permit celulelor imune să recunoască și să distrugă celulele transformate malign. În ciuda eficacității demonstrate, anticorpii monoclonali nu funcționează întotdeauna în monoterapie. Limitările țin de activarea unor căi moleculare alternative, modificările micromediului tumoral, exprimarea slabă a unor antigene de suprafață și alte mecanisme. În acest context, au apărut noi strategii, care să țintească ținte moleculare complexe implicate în carcinogeneză.

Dintre multiplele strategii explorate pentru stimularea sistemului imun să recunoască și să distrugă celulele tumorale, **anticorpii bispecifici** reprezintă o clasă nouă de terapii care câștigă teren datorită versatilității demonstrate, specificității față de ținte, costurilor mai reduse și metodelor accesibile de obținere și administrare. Acum 30 de ani a apărut ideea de a dezvolta anticorpi care să funcționeze ca o punte – să aducă celula imună și celula tumorală în contact. Tehnologia BiTE (Bispecific T cell Engager) scanează organismul și recrutează limfocitele T ale pacientului să recunoască și să atace celulele tumorale.

Chiar dacă multe dintre cauzele bolilor umane încep să fie elucidate, țintele terapeutice pot fi modeste. Cu toate acestea, noi tipuri de terapii care intră pe piață, cum sunt cele bazate pe **tehnologii care utilizează acizi nucleici (ARN, ADN)** au potențialul de a trata mai multe tipuri de boli, mai ales pe cele genetice.

Atunci când se discută despre intervenții la nivelul genomului, tehnologia CRISPR este considerată inovația secolului. Totuși, tehnologia este cunoscută de doar 8 ani. Terapia genică a fost folosită pentru prima dată pe subiecți umani acum 30 ani, însă FDA a aprobat prima terapie genică abia în 2018. În noiembrie 2019 apăreau primele date despre utilizarea CRISPR într-un studiu clinic pentru două persoane cu hemoglobinopatii. Deși editarea genomică reprezintă un subiect intens mediatizat și în viitor are potențialul de

anticorpii bispecifici reprezintă o clasă nouă de terapii care câștigă teren datorită versatilității demonstrate, specificității față de ținte, costurilor mai reduse și metodelor accesibile de obținere și administrare

a reprezenta una dintre metodele de bază de a trata patologia umană și nu numai, domeniul se află abia la început.

În schimb, tot la sfârșitul anului 2019, FDA a aproba Trikafta pentru fibroza chistică, care ar putea aduce beneficii pentru 90% dintre pacienți. De asemenea, în noiembrie 2019, FDA a aprobat **al doilea medicament care funcționează prin interferența ARN (ARNi)**, givosiran pentru porfirie hepatică acută.

**Premiul Nobel pentru Medicină sau Fiziologie** a fost acordat în 2006 pentru descoperirea mecanismelor de interferență ARN, iar prima terapie a fost aprobată abia în 2018 (patisiran, pentru o formă de amiloidoză). **Interferența ARN** este un mecanism prin care e controlată expresia genelor și este implicată aproape toate procesele celulare, precum și în patologie – de la infecții virale până la transformarea neoplazică.

Majoritatea proteinelor codificate în genomul uman nu pot fi țintite din punct de vedere terapeutic. De asemenea, modificări genetice sau epigenetice pot determina fenomene de rezistență la o anumită terapie. Genomul uman ilustrează modul în care se poate obține complexitate din ceva ce pare simplu. Exonii, regiunile care codifică proteine, reprezintă 1-2% din genom. Restul de 98-99% este necodant, sunt introni sau ADN intergenic. Din aceste regiuni necodante se obțin molecule de ARN care au alte funcții puțin explorate farmacologic încă.

Ceea ce ne diferențiază de alte organisme, mai mult decât numărul, este interacțiunea dintre gene. Codul genetic este simplu, dar codul genomic este complex.

## Momentul actual

Genomica va constitui cea mai importantă sursă de date în 2020, pe măsură ce bazele genetice ale bolilor încep să fie înțelese, iar noi tipuri de terapii încep să apară. Acest domeniu va contribui cu cele mai complexe date din viața reală (RWD) care vor căpăta noi semnificații. Pentru bolile rare, pentru oncologie, FDA și EMA demonstrează disponibilitatea să aprobe medicamente cu un potențial important în practică, chiar și pe baza unor studii în faze incipiente.

Premiul Nobel pentru Medicină sau Fiziologie a fost acordat în 2006 pentru descoperirea mecanismelor de interferență ARN, iar prima terapie a fost aprobată abia în 2018 (patisiran, pentru o formă de amiloidoză)

5 dintre cele 12 tratamente personalizate aprobate de FDA în 2019 funcționează pe mecanisme care se adresează cauzei unor boli care anterior nu aveau decât tratamente simptomatice, precum distrofia musculară Duchenne, porfiriea hepatică acută, fibroza chistică, anemia falciformă, atrofia musculară spinală<sup>2</sup>.

## Oligonucleotide antisens

Aproximativ 98% din genomul uman conține regiuni care nu codifică proteine ci alte elemente precum ARN necodant, ARN de transfer, micro ARN etc. Dogma centrală a geneticii explică modul în care celulele traduc informația de la nivelul ADN-ului în proteine. Pornind de la un fragment de ADN dublu catenar care funcționează ca o matrice, informația genetică este transferată într-o moleculă de ARN numită ARN mesager de unde aceasta e tradusă în secvența de aminoacizi care alcătuiește proteinele.

Oligonucleotidele sunt macromolecule care țintesc ARN-ul mesager (care poartă informația genetică înainte să fie tradusă în proteine). Pentru că ARN-ul mesager codifică toate proteinele celulare, oligonucleotidele care țintesc ARN-ul mesager pot fi eficiente pentru bolile care nu pot fi tratate eficient prin medicamentele existente până acum. Sunt anumite boli genetice, cum e atrofia musculară Duchenne, care sunt abordate mai bine prin modificări la nivel ARN sau ADN, decât la nivel de proteine.

## Boli neuromusculare

Medicamentele care folosesc tehnologia **exon skipping** se bazează pe oligonucleotide antisens, molecule care pot modifica expresia genică prin excluderea anumitor exoni din ARN-ul mesager. De exemplu, tehnica exon skipping permite obținerea unei proteine mai scurte, dar funcționale.

**Golodirsen** este un nucleotid antisens care se leagă de exonul 53 de la nivelul ARN-ului mesager care corespunde distrofinei, ceea ce determină excluderea acestui exon în timpul procesării mesajului din ARN în proteine. Golodirsen este prima terapie țintită indicată pacienților cu **distrofie Duchenne** care prezintă o mutație în gena distrofinei, la nivelul exonului 53, ce poate fi adresată prin tehnica exon skipping. Această aprobare ar fi indicată pentru aproximativ 8% dintre pacienții cu distrofie Duchenne din SUA.

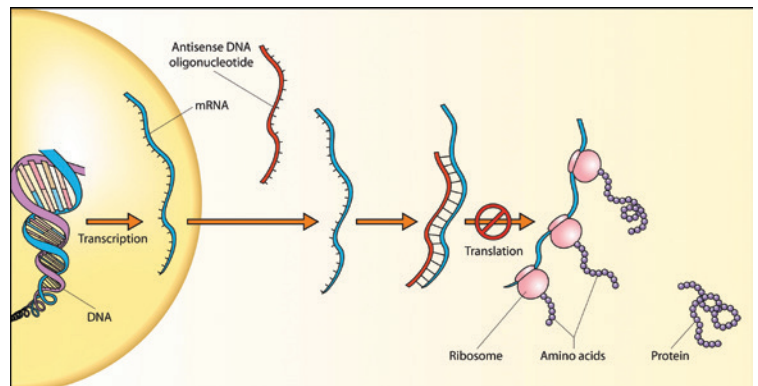
5 dintre cele  
12 tratamente  
personalizate  
aprobate de FDA în  
2019 funcționează  
pe mecanisme care  
se adresează  
cauzei unor boli care  
anterior nu aveau  
decât tratamente  
simptomatice

2 PERSONALIZED MEDICINE AT FDA, 2019, personalizedmedicinecoalition.org



În 2016, FDA a aprobat primul tratament țintit pentru distrofia Duchenne, eteplirsen. Cu cele două opțiuni, aproximativ 20% dintre pacienții cu distrofia Duchenne din SUA pot beneficia de un tratament odată cu aprobarea celor două medicamente.

**Spinraza (nusinersen)** a fost prima terapie modificatoare de boală aprobată în 2016 de FDA pentru **atrofia musculară spinală**.



## Hipercolesterolemia familială și bolile cardiovasculare

Tratamentele bazate pe **oligonucleotide antisens** permit țintirea unor regiuni specifice de la nivelul ARN care codifică proteine implicate în metabolismul lipidic. **Inclisiran** e o moleculă de ARN dublu catenar care inhibă translația proteinei PCSK9. Reprezintă o terapie care se administrează de doar 2 ori pe an. Între 12 și 26 de injecții pe an sunt necesare pentru administrarea anticorpilor monoclonali. Date recente sugerează că poate reduce LDL colesterolul cu 50% în doar două săptămâni. O altă diferență este mecanismul de acțiune – anticorpul acționează la nivel plasmatic, iar inclisiran ajunge intracelular. Datorită acestor avantaje, **inclisiran devine un competitor important pentru alte medicamente precum evolocumab și alirocumab**.

În Regatul Unit, 40.000 de pacienți vor primi inclisiran, în cadrul unui studiu pentru evaluarea tratamentului în **prevenția primară a bolilor cardiovasculare**. Se estimează că prin această inițiativă, 30.000 de vieți ar putea fi salvate în următorii 10 ani. Pentru pacienții cu boală aterosclerotică deja instalată, la risc înalt, din 2021, inclisiran ar putea fi disponibil pe scară largă în UK, pentru această categorie de pacienți, în urma unui acord comercial la nivel populațional, în premieră, între NHS și Novartis. Estimările arată că această strategie ar preveni 150.000 de decese în următorii 10 ani.

inclisiran devine  
un competitor  
important pentru  
alte medicamente  
precum evolocumab și  
alirocumab

## Editarea ARN

În 2019 au fost publicate peste 400 de articole științifice legate de editarea ARN. Multe proiecte de start-up sunt orientate asupra sistemelor de editare ARN pentru a identifica tratamente noi pentru boli genetice, dar și pentru afecțiuni precum durerea acută.

## Anticorprii bispecifici

**Anticorprii bispecifici** sunt proteine artificiale care pot ținti două antigene în același timp. Astfel ei se pot lega simultan de celula tumorală și pot recruta limfocitele T. BiTE permit apropierea dintre o celulă T și o celulă tumorală.

**Blinatumomab** este prima moleculă BiTE și primul anticorp cu specificitate pentru CD19 aprobat de FDA. În 2014, blinatumomab a fost aprobat în Statele Unite ale Americii pentru tratamentul leucemiei acute limfoblastice (LAL).

Anticorprii bispecifici au fost în prim-plan și în cadrul Întâlnirii Anuale a Societății Americane de Hematologie, ASH 2019. Pentru pacienții cu limfom non-Hodgkin, care nu au răspuns la multiple linii de tratament și care au prognostic nefavorabil, un astfel de tratament a determinat remisiuni complete și durabile, inclusiv la pacienții cu progresie a limfomului după terapia CAR-T.

**Emicizumab (Hemlibra)** este un anticorp bispecific aprobat de FDA în 2017 pentru tratamentul hemofiliei A cu inhibitori și reprezenta la momentul respectiv primul medicament din ultimii 20 de ani pentru această categorie de pacienți. În martie 2019, tratamentul a fost aprobat și în Uniunea Europeană.

## Antibody-drug conjugates

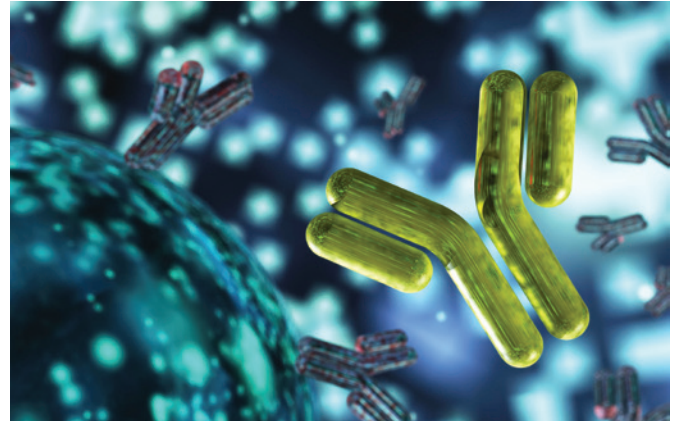
Terapiile de tip ADC (antibody-drug conjugates) sunt tratamente țintite care combină caracteristicile anticorpilor monoclonali de a se lega cu specificitate de antigene de suprafața de la nivelul celulelor tumorale cu agenți citotoxici. Acestea ajung la nivel tumoral unde eliberarea agentului citotoxic, care este de 10.000 mai puternic decât chimioterapia standard, însă efectele asupra țesutului sănătos sunt minime. Există deja 7 terapii pe piață, iar ADC devin o clasă importantă în hematologie și oncologie.

Din 2000 în 2018, doar 5 terapii au fost aprobate. Unul dintre acestea, aprobat în 2013 pentru cancerul de sân, a demonstrat că poate crește supraviețuirea fără progresie a bolii pentru anumite categorii de pacienți comparativ cu tratamentul standard reprezentat de trastuzumab. De-a lungul timpului dezvoltarea ADC s-a îmbunătățit, iar noile generații pot inclusiv să distrugă celulele canceroase învecinate, care ar fi scăpat de sub detecție. În 2019, FDA a aprobat 3 terapii de tip ADC și se așteaptă ca numărul să crească în următorii ani.

## Imuno-oncologia

### Concept

Imuno-oncologia este un domeniu relativ nou în managementul cancerului, deși preocuparea pentru a înțelege mecanismele prin care sistemul imun ar putea lupta împotriva neoplasmelor este veche de peste 100 de ani. Sute de celule canceroase se produc într-o zi în corpul uman, dar nu toți oamenii ajung să dezvolte o formă de cancer, pentru că sistemul imun reușește să le elimine, recunoscându-le a fi “nonself”. Apariția bolii oncologice se însoțește și de “paralizia” sistemului imun, care nu mai reușește să lupte eficient împotriva celulelor maligne. Dezvoltarea de medicamente care să “trezească” sistemul imun este o veche preocupare a lumii medicale, numai că primul medicament imuno-oncologic eficient de nouă generație a fost aprobat abia în anul 2010. Spre deosebire de chimioterapie (care atacă atât celulele canceroase, cât și celulele normale ale corpului, rezultând reacții adverse severe) și de tratamentele oncologice țintite (care acționează selectând numai celulele canceroase), medicamentele imuno-oncologice acționează numai la nivelul verigilor sistemului imun, pe care-l reactivează în lupta împotriva cancerului.



Există mai multe categorii de medicamente imuno-oncologice aflate în dezvoltare sau deja pe piață, printre care amintim: inhibitorii punctelor de control (checkpoint inhibitors), terapiile celulare de tip CAR-T și vaccinurile.

### Momentul actual

În ultimii 10 ani, **imuno-oncologia** a devenit unul dintre principalii piloni în tratamentul cancerului. Imunoterapia a devenit standard pentru multiple neoplasme solide în ultimii 5 ani și peste 2.000 de studii clinice sunt în desfășurare. Aceste terapii au trecut deja în prima linie de tratament pentru mai multe indicații și în cazul anumitor categorii de pacienți, cum sunt cei cu melanom aflați la risc înalt, la care imunoterapia este folosită și în stadiul adjuvant.

Conform unei analize realizate de Cancer Research Institute, față de 2017, **numărul medicamentelor imuno-oncologice aflate în dezvoltare a crescut cu peste 90%** - de la 2.030 la 3.876<sup>1</sup>. Cea mai mare creștere a fost înregistrată

1 Immuno-oncology drug development goes global, 2019, nature.com/

pentru terapiile celulare, cu 797 de noi tratamente în dezvoltare. Acestea sunt studiate în peste 5.000 de trialuri clinice. Imunoterapiile au înregistrat o creștere de 78%, de la 263 acum 2 ani, la 468. Se observă și o schimbare a priorităților în cercetare, în doar 2 ani. Interesul pentru antigene tumorale non-specifice (TAA – non specific tumor-associated antigen) a scăzut în favoarea a noi agenți țintiți, precum imunomodulatori ai celulelor T sau terapii celulare. În 2019, țintele terapeutice aflate în prim-plan au fost moleculele CD19 și BCMA.

În luna octombrie 2018, Tasuku Honjo și James Allison au primit Premiul Nobel pentru Medicină pentru munca depusă în dezvoltarea inhibitorilor punctelor de control, domeniul imuno-oncologiei beneficiind astfel de cea mai înaltă recunoaștere a unui for științific. Două luni mai târziu, în decembrie 2018, Centrul pentru Inovație în Medicină a lansat “Carta Albă a Imuno-Oncologiei”, un document de politici publice care-și propune să contribuie la asigurarea accesului la aceste terapii pentru pacienții din România.

**Inhibitorii punctelor de control** care țintesc CTLA-4 (ipilimumab), PD-1 (pembrolizumab, nivolumab), și PD-L1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab) au fost aprobați fiecare pentru multiple indicații în cancere solide, precum cancerul pulmonar non-microcelular, melanomul, cancerul urotelial, cancerul de cap și gât, cancerul colorectal etc. Anumite terapii funcționează mai bine în combinație cu alte imunoterapii sau alături de chimioterapie, în timp ce altele funcționează mai bine în monoterapie.

**Raportul „Comparator Report on Cancer in Europe 2019”**, realizat de către IHE (The Swedish Institute for Health Economics) oferă o perspectivă importantă asupra situației cancerului la nivel european. În septembrie 2018 erau peste 2200 de studii clinice care evaluau agenții PD-1/PD-L1.

Peste 300 de anticorpi se află în dezvoltare, iar aproximativ 30 se află în studii de fază III. Noile tipuri de terapii includ anticorpii bispecifici, multispecifici, anticorpii oligoclonali și conjugatele anticorp-medicament (ADC – antibody – drug conjugate). În jur de 60 de anticorpi aflați în stadii incipiente ale studiilor sunt din categoria ADC. Patru medicamente din această clasă sunt deja aprobate (trastuzumab emtasine, brentuximab vedotin, gemtuzumab ozogamicin și inotuzumab ozogamicin) și se așteaptă ca mai multe să fie aprobate având în vedere rezultatele importante demonstrate în cancerul de sân și în cancerul de vezică urinară.

O provocare importantă în prezent este stabilirea valorii diferitelor combinații și selecția pacienților. O mare parte din proteomul uman nu poate fi încă țintit farmacologic. Terapia genică,

O mare parte din proteomul uman nu poate fi încă țintit farmacologic. Terapia genică, editarea genomică, terapiile de interferență ARN, terapiile celulare sunt metode explorate în căutarea de noi opțiuni terapeutice.

editarea genomică, terapiile de interferență ARN, terapiile celulare sunt metode explorate în căutarea de noi opțiuni terapeutice.

## Cancerul de sân: prima imunoterapie aprobată

**Cancerul de sân triplu negativ** reprezintă 15-20% dintre toate tipurile de cancer mamar și este considerat un tip de cancer agresiv caracterizat prin recurențe și diseminare precoce. Pentru boala în stadii incipiente, strategiile terapeutice clasice implicau chimioterapia și intervenția chirurgicală. Deși chimioterapia adjuvantă și neoadjuvantă au demonstrat eficiență, rata de recidivă este mare – până la 10% dintre cei în stadiul I vor recidiva și până la 50% în stadiul III. În 2019 a fost aprobată prima imunoterapie, atezolizumab, pentru pacienții cu cancer de sân triplu negativ metastatic, PD-L1 pozitiv.

## Progrese în diagnosticul și controlul cancerului pulmonar

Studiile prezentate la **Întâlnirea Anuală a Societății Americane de Oncologie Clinică (ASCO 2019)** confirmă beneficiile aduse de noile clase de medicamente în managementul cancerului pulmonar. Dacă înainte de apariția imunoterapiei, rata medie de supraviețuire la 5 ani a unui pacient cu NSCLC avansat era de aproximativ 5,5%, astăzi mai mulți pacienți supraviețuiesc datorită medicamentelor moderne.

În mai 2019 a fost publicată versiunea actualizată a ghidului NCCN pentru cancerul pulmonar non-microcelular. Noile prevederi pun accentul pe modul de administrare a imunoterapiei și importanța testării biomarkerului PD-L1 pentru a administra o schemă potrivită de tratament cu inhibitori ai punctelor de control.

Imunoterapia cu inhibitori ai punctelor de control este în continuă dezvoltare, iar două din top 3 medicamente oncologice în materie de vânzări sunt nivolumab și pembrolizumab. În 2018, existau 2.250 de studii clinice care evaluează inhibitori ai punctelor de control.

În ultimii 2 ani s-au dublat numărul studiilor care testează combinațiile dintre inhibitorii PD-1/PD-L1 și alte medicamente. Anticorpul monoclonal îndreptat împotriva PD-1/ PD-L1 reprezintă standardul pentru 16 tipuri diferite de cancer și o indicație tissue-agnostic. Noi biomarkeri sunt necesari pentru a identifica pacienții care răspund cel mai bine la fiecare strategie terapeutică.

În ultimii 2 ani s-au dublat numărul studiilor care testează combinațiile dintre inhibitorii PD-1/PD-L1 și alte medicamente. Anticorpul monoclonal îndreptat împotriva PD-1/ PD-L1 reprezintă standardul pentru 16 tipuri diferite de cancer și o indicație tissue-agnostic.

## Direcții de viitor. Rolul tehnologiilor single-cell proteogenomics

Tumorile sunt alcătuite din populații de celule heterogene, ceea ce înseamnă că identificarea unui tratament care să funcționeze este dificilă. Dacă sunt luate în considerare doar celulele care predomină, tratamentul e posibil să eșueze, deoarece există subpopulații de celule care revin rezistente și determină o recidivă.

Caracterizarea interacțiunilor dintre tumori și sistemul imun este o provocare în oncologie. Tehnologiile actuale care analizează funcția celulară pot omite informații importante. Acestea se pot obține și prin tehnologii care analizează fenotipul fiecărei celule (single-cell proteomics). Analizarea citokinelor care dictează răspunsul fiecărei celule imune din micromediul tumoral permite identificarea de noi biomarkeri. Proteomica și genomica se adresează unor întrebări diferite în biologia cancerului. Prin tehnici de tipul single-cell genomics și single cell transcriptomics se poate surprinde modul în care celulele evoluează și se schimbă prin mutații.

**IsoPlexis** e o platformă de referință care cercetează diverși biomarkeri imuni pentru a aduce o nouă dimensiune în dezvoltarea de terapii țintite și imunoterapii. Aceasta completează sistemele care definesc antigenele de suprafață, analiza genomică și transcriptomică. Platforma diferențiază biomarkeri imuni prin analiza citokinelor extracelulare produse de limfocitele T, monocite, celule NK.

Mielomul multiplu este un tip de cancer care are recidive frecvente. Celulele tumorale sunt heterogene, micromediul tumoral are de asemenea un rol complex. În aceste cazuri, există nevoi neacoperite legate de opțiunile terapeutice. Testările de tip single-cell proteogenomics pot examina celulele maligne la nivel de genom dar și la nivel de expresie genică. Aceste pot fi aplicate în numeroase domenii, însă până acum și-au demonstrat utilitatea în a caracteriza celulele imune și celulele tumorale din aceeași probă. Informațiile obținute pot orienta încadrarea pacienților în anumite studii clinice. Un exemplu de platformă care se ocupă de studiul acestui tip de neoplasm prin **single-cell proteogenomics** este **ESCAPE** (enhanced single cell analysis with protein expression), dezvoltată de Proteona<sup>2</sup>.

În viitor se estimează că o aplicație importantă a tehnologiei va fi în controlul calității terapiilor celulare<sup>3</sup>.

IsoPlexis e o platformă de referință care cercetează diverși biomarkeri imuni pentru a aduce o nouă dimensiune în dezvoltarea de terapii țintite și imunoterapii.

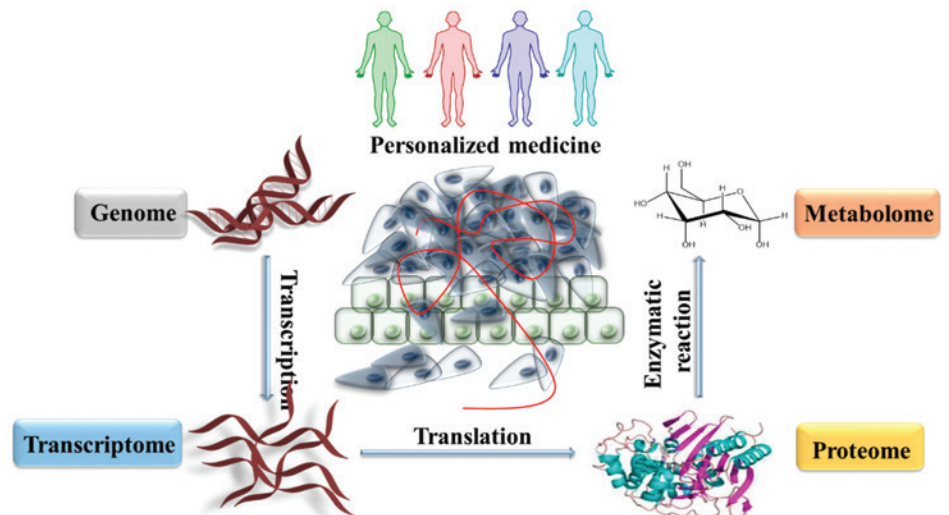
2 Proteona is pioneering the use of single cell proteogenomics to improve clinical outcomes, [proteona.com/](http://proteona.com/)  
3 Is Single-Cell Sequencing the Solution to Treating Aggressive Blood Cancers?, 2019, [labiotech.eu](http://labiotech.eu)



## Medicina Personalizată

### Concept

Conceptul de medicină personalizată (de precizie) a fost adus pe agenda publică, la scară mondială, în ianuarie 2015, de fostul președinte american, Barack Obama. În cadrul Discursului despre Starea Națiunii, Barack Obama a lansat Inițiativa pentru Medicina de Precizie, al cărei scop este “dezvoltarea mijloacelor de prevenție și de tratament al bolilor luând în considerare variațiile individuale la nivelul genelor, mediului în care trăiește persoana și stilului de viață”. Conceptul de medicină personalizată se bazează pe dezvoltările în domeniul secvențierii genomului, ale tehnologiilor biomedicale și ale capacității de analiză și stocare a datelor medicale.



În Europa, Consiliul Uniunii Europene din 7 decembrie 2015 a acordat recunoașterea politică pan comunitară pentru “medicina personalizată pentru pacienți”, plasând tema printre prioritățile UE din următoarea decadă și invitând Statele Membre și Comisia Europeană să se implice pentru a atinge potențialul maxim al acesteia.

Medicina personalizată își propune ca pacientul potrivit să beneficieze de mijloacele de prevenție și de tratament potrivite, la momentul potrivit și de prima dată. Aceasta este o schimbare de paradigmă față de abordarea clasică, “one size fits all”.

Dintre ariile terapeutice, oncologia beneficiază în cea mai mare măsură de acest tip de abordare. La baza oncologiei de precizie și a diagnosticului de precizie al cancerului stau așa-numiții biomarkeri. Un biomarker este o caracteristică biologică, care poate fi moleculară, anatomică, fiziologică sau



biochimică. Aceste caracteristici pot fi măsurate și evaluate în mod obiectiv, devenind indicatori ai un proces biologic normal sau patologic. Biomarkerii pot fi de mai multe feluri, în funcție de utilitatea acestora:

- biomarkeri diagnostici - arată prezența unei boli în organism
- biomarkeri de risc - indică riscul de a suferi de o anumită boală
- biomarkeri de prognostic - dau indicii cu privire la evoluția favorabilă sau agresivă a unei boli
- biomarkeri de predicție - indică răspunsul și toxicitatea față de un anumit tratament

Biomarkerii asociați diverselor forme de cancer pot fi identificați prin teste specifice, pe baza cărora medicul oncolog trebuie să stabilească schema terapeutică individualizată pentru fiecare pacient.

Un medicament personalizat este acel medicament în al cărui RCP (rezumatul caracteristicilor produsului) se face referire la diverși biomarkeri, care pot fi puși în evidență prin teste diagnostice cu scopul de a ghida decizia terapeutică pentru un pacient anume. Din ce în ce mai multe teste genomice sunt aprobate pe piață cu scopul ca rezultatele astfel obținute să ghideze cu precizie alegerea tratamentului.

## Momentul actual

Caracterizarea moleculară a patologiei umane, mai ales în oncologie, a înregistrat progrese importante în ultimii ani, nu doar din punct de vedere al cunoștințelor acumulate ci și în ceea ce privește tehnologia și chiar și standardele clinice. **Testarea moleculară comprehensivă** este esențială pentru cei mai mulți pacienții cu tumori solide metastatice. Conform datelor din proiectul de cercetare The Cancer Genome Atlas, există cel puțin 300 tipuri de cancere. Un anumit tip tumoral poate avea originea chiar și în 25 de regiuni diferite din organism.

Prin realizarea unui profil molecular al unui tip de cancer se înțelege de cele mai multe ori analiza ADN-ului, însă metodele disponibile astăzi permit o analiză comprehensivă care implică mai multe tipuri de testări, din categoria științelor omice – **transcriptomica** și **proteomica** aduc noi detalii asupra proceselor implicate în carcinogeneză. **Metabolomica** e considerată cea mai „recentă” dintre științele omice și este și cea mai apropiată de fenotipul

Biomarkerii asociați diverselor forme de cancer pot fi identificați prin teste specifice, pe baza cărora medicul oncolog trebuie să stabilească schema terapeutică individualizată pentru fiecare pacient.

pacientului. Aceasta studiază toți metaboliții produși de organism, care pot deveni indicatori ai unor procese patologice cum este și cancerul. Rolul metabolomicii în oncologie abia începe să fie explorat cu potențial important în descoperirea de biomarkeri și ținte terapeutice

Până acum erau aprobate puține teste genetice pentru grupuri restrânse de pacienți. De exemplu, în cazul cancerului colorectal testarea genetică direcționează administrarea terapilor anti-EGFR precum cetuximab. Toți pacienții cu cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC) ar trebui să fie testați pentru EGFR, ALK, ROS1, BRAF și PD-L1 înainte de a începe tratamentul. Utilizarea panelurilor multigenice și testările NGS evoluează rapid.

De la testarea unor gene individuale asistăm la trecerea către secvențierea întregului genom. Astfel, testarea unor paneluri extinse combinate cu date clinice relevante generează un volum de informație fără precedent. Aprobările de medicamente nu se mai bazează doar pe studii de fază 3. Studiile de fază avansată sunt înlocuite de studii de tip basket sau umbrella care permit ca medicamentele potrivite să fie accesibile pacienților cât mai devreme posibil.

## Teste moleculare comprehensive

Medicamentele oncologice erau dezvoltate și aprobate pentru indicații bazate pe histologia tumorală, corelate cu localizarea anatomică a tumorii și pe baza datelor din studii clinice. Dezvoltarea de medicamente a trecut deja într-o etapă în care biomarkerii joacă un rol esențial în acest proces. Anumiți biomarkeri sunt folosiți pentru ghidarea deciziei terapeutice (ALK, EGFR, BRAF, RAS, PD-L1), iar alții sunt utilizați pentru monitorizarea unor afecțiuni (BCR-ABL în leucemia mieloidă cronică).

Testarea moleculară devine o etapă importantă în selecția pacienților. Testele de tip companion diagnostic (CDx) sunt dezvoltate în paralel cu o anumită terapie și permit identificarea pacienților care răspund la terapii țintite.

Conform FDA, un test de tip **companion diagnostic (CDx)** este un dispozitiv medical, care oferă informații esențiale despre utilizarea eficientă și sigură a unui anumit tip de tratament<sup>1</sup>. Primul test CDx a fost aprobat de FDA în 1998 pentru determinarea supraexpresiei proteinei HER2 în cancerul de sân, cu

Aprobările de medicamente nu se mai bazează doar pe studii de fază 3. Studiile de fază avansată sunt înlocuite de studii de tip basket sau umbrella care permit ca medicamentele potrivite să fie accesibile pacienților cât mai devreme posibil.

1 <https://www.fda.gov/medical-devices/vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-vitro-and-imaging-tools>

scopul de a ghida tratamentul cu o terapie țintită – trastuzumab.

FDA a aprobat un număr record de 16 medicamente noi însoțite de teste CDx în 2017, reprezentând 35% dintre moleculele noi aprobate. La finalul anului 2018, erau peste 30 de medicamente însoțite de un test de diagnostic bazat pe determinarea biomarkerilor. Până în 2019, FDA a aprobat 38 de dispozitive CDx. Se așteaptă ca piața să se tripleze până în 2025.

În 2017 Thermo Fisher a primit aprobarea FDA pentru **testul Oncomine Dx Target Test**, primul test care permite screeningul probelor tumorale prin NGS, pentru cancerul pulmonar non-microcelular. Testul permite determinarea mutațiilor acționabile prin analizarea a 46 de gene driver<sup>2</sup>. De asemenea, în noiembrie 2017, **FoundationOne CDx** devine primul test care primește aprobarea FDA pentru analiza comprehensivă genomică pentru tumorile solide. Acesta permite testarea anomaliilor moleculare de la nivelul a 324 de gene asociate cancerului<sup>3</sup>.

**TruSight Oncology 500** este un test comprehensiv lansat de Illumina în 2018, care folosește secvențierea ADN și ARN pentru a determina variante somatice asociate diferitelor tipuri de tumori. Poate determina biomarkeri precum TMB, instabilitatea microsatelitară (MSI), poate analiza 523 de gene pentru determinarea SNV (single nucleotide variations)<sup>4</sup>.

Există cazuri în care nu există suficient țesut pentru un astfel de test sau pacientul nu este candidat pentru realizarea unei noi biopsii. O opțiune în aceste cazuri ar fi biopsia lichidă care poate detecta celule tumorale circulante sau ADN liber circulant în probe de sânge. **Cobas EGFR Mutation Test v2** este primul test bazat pe biopsie lichidă aprobat de FDA pentru selectarea pacienților care pot beneficia de o terapie țintită în cancerul pulmonar non-microcelular (NSCLC) prin determinarea ADN-ului circulant<sup>5</sup>.

## Terapii personalizate

**Terapiile țintite** se regăsesc deja în prima linie de tratament în multe tipuri de cancer înlocuind terapiile convenționale. Cu toate acestea, experiența

2 <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/A32451#/A32451>

3 <https://www.foundationmedicine.com/genomic-testing/foundation-one-cdx>

4 <https://www.illumina.com/products/by-type/clinical-research-products/trusight-oncology-500.html>

5 <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/cobas-egfr-mutation-test-v2.html>

La finalul anului 2018, erau peste 30 de medicamente însoțite de un test de diagnostic bazat pe determinarea biomarkerilor. Până în 2019, FDA a aprobat 38 de dispozitive CDx. Se așteaptă ca piața să se tripleze până în 2025.

În 2017 Thermo Fisher a primit aprobarea FDA pentru testul Oncomine Dx Target Test, primul test care permite screeningul probelor tumorale prin NGS, pentru cancerul pulmonar non-microcelular.

utilizării acestor noi terapii arată că mecanismele moleculare implicate în carcinogeneză sunt mult mai complexe decât se credea. În acest context, descoperirea de noi biomarkeri este esențială în identificarea grupurilor specifice de pacienți care beneficiază de o anumită terapie și prevenirea instalării rezistenței

Terapiile țintite au adus schimbări radicale în tratarea pacienților cu melanom atât în stadiul metastatic, dar și în cel adjuvant. Chimioterapia, una dintre primele opțiuni aprobate în anii '70 determina răspunsuri complete la mai puțin de 5% dintre pacienți. Până la aprobarea imunoterapiilor și terapiilor țintite singura variantă era interferonul, care determina numeroase reacții adverse.

Pe 23 mai 2017, FDA a aprobat primul medicament (pembrolizumab) pentru tratamentul tuturor tumorilor solide care prezintă un biomarker genetic: instabilitatea microsatelitară (MSI-H) sau “mismatch repair deficiency” (dMMR). Astfel, pentru prima dată un medicament anti-cancer a fost aprobat de către o autoritate de reglementare, în lume, nu pe baza localizării cancerului în organism (așa cum se întâmplă în mod curent), ci doar în baza prezenței biomarkerilor.

Cu toate acestea, pembrolizumab era deja pe piață de peste 3 ani pentru indicații în anumite tipuri de cancer definite clasic. Larotrectinib a reprezentat primul medicament cu indicație exclusiv tumor agnostic și a fost aprobat de FDA în 2018, fiind urmat de entrectinib, anul trecut.

Conform raportului anual realizat de American Cancer Society, ratele de mortalitate prin cancer au scăzut cu aproape 30%, de la începutul anilor '90 până în 2017, în Statele Unite ale Americii. Din 2016 în 2017, rata mortalității a scăzut cu 2,2%, un record în statisticile naționale de după 1930. Cea mai importantă contribuție o are progresul în **controlul cancerului pulmonar**. Pacienții cu melanom supraviețuiesc, de asemenea, mai mult datorită terapiilor țintite și imunoterapiilor care au apărut în ultimii 9 ani. Cel mai mare declin al mortalității de cauză oncologică s-a înregistrat în cazul melanomului, datorită introducerii noilor terapii precum ipilimumab (imunoterapie) și vemurafenib (terapie țintită), în 2011.

Rata de supraviețuire la 5 ani pentru leucemia mieloidă cronică (LMC) a crescut de la 22%, la mijlocul anilor '70, la 70% pentru pacienții diagnosticați între 2009 și 2015. Mulți dintre pacienții tratați cu inhibitori de tirozin kinaze au astăzi o speranță de viață normală.

Pe 23 mai 2017, FDA a aprobat primul medicament (pembrolizumab) pentru tratamentul tuturor tumorilor solide care prezintă un biomarker genetic: instabilitatea microsatelitară (MSI-H) sau “mismatch repair deficiency” (dMMR).

## Cancerul pulmonar

Cancerul pulmonar determină unul din cinci decese la nivel mondial, deși este o boală care poate fi prevenită. Rata de supraviețuire la 5 ani în țările vestice este de doar 15%. Astăzi, în Europa, mortalitatea prin acest tip de neoplasm este echivalentă cu cea determinată de cancerul de sân, de colon și de prostată combinate.

Cancerul pulmonar ilustrează cel mai bine modul în care a evoluat medicina de precizie. **De la începutul anului 2000 se observă o creștere a terapiilor disponibile pentru cancerul pulmonar.**

Doar în 2018, 10 noi tratamente au fost aprobate. În același an a fost aprobat primul tratament pentru cancerul pulmonar cu celule mici, după mai bine de 10 ani.



Medicina moleculară permite redefinirea diagnosticului și tratamentului pentru cancerul pulmonar. **Până la 45% dintre pacienții cu carcinom pulmonar non-microcelular prezintă mutații genetice pentru care există tratamente specifice deja aprobate sau în studiu.**

Testarea mai multor mutații genetice simultan pentru cancerul pulmonar non-microcelular este o metodă cost-eficientă față de testarea individuală a mutațiilor, conform primului studiu care a folosit modele economice pentru a compara cele două metode și care a inclus aproape 6.000 de pacienți. Datele au fost publicat în JCO Clinical Cancer Informatics.

Studiul a fost o inițiativă din partea Coaliției de Medicină Personalizată (PMC – Personalized Medicine Coalition) și atrage atenția asupra necesității introducerii în practică a standardelor medicinei de precizie. Panelurile care implică testarea mai multor gene simultan (MGPS, multi-gene panel sequencing) au dovedit un profil moderat cost-eficientă prin comparație cu testarea standard (SMGT, single-marker genetic testing). Specialiștii estimează că testele MGPS și-ar dovedi utilitatea și mai mult dacă pacienții la care se identifică mutații pentru care există terapii disponibile ar primi aceste tratamente ghidate de profilul genetic.

Una dintre concluziile experților care au realizat studiul este că medicii nu prescriu terapii țintite la toți pacienții pentru care panelurile de testare multigenică arată mutații asupra cărora se poate interveni. Aceste tipuri de teste pot ameliora prognosticul pacienților doar dacă se acționează în funcție de rezultatele obținute și pacienții primesc un tratament diferit. Costurile unei astfel de testări se pot justifica doar dacă supraviețuirea pacienților se extinde în urma unui tratament eficient facilitat de rezultatele testului.

Croația a devenit prima țară din UE care a introdus un program național pentru depistarea precoce a cancerului pulmonar. Din 2020 toți fumătorii cu vârste cuprinse între 50 și 70 de ani, dar și cei care au renunțat în ultimii 15 ani vor fi testați prin **low dose CT (LDCT)**. Scopul proiectului este reducerea mortalității prin cancer pulmonar cu 20% în următorii 5-10 ani. Ratele de supraviețuire la 5 ani ar crește de la 10% la 15%, iar 500 de vieți ar fi salvate anual.

Detecția precoce a cancerului pulmonar folosind **LDCT** reprezintă un subiect intens studiat în ultimii 20 de ani. Cel mai mare studiu din Europa care vizează screeningul pentru cancerul pulmonar este studiul NELSON (The Dutch-Belgian Randomized Lung Cancer Screening Trial), iar cele mai recente date, publicate la începutul anului în New England Journal of Medicine au aratat că LDCT determină o reducere cu 24% a mortalității prin cancer pulmonar, la 10 ani. În cazul femeilor, screeningul a fost asociat cu rezultate mai bune – 33% reducere a mortalității.

## Distrofia musculară Duchenne

**FDA a aprobat prin procedură accelerată și golodirsen**, prima terapie țintită indicată pacienților cu distrofie Duchenne care prezintă o mutație în gena distrofinei, la nivelul exonului 53, ce poate fi adresată prin tehnica exon skipping. În 2016, FDA a aprobat primul tratament țintit pentru distrofia Duchenne, eteplirsen, indicat pentru pacienții cu mutații în gena distrofinei care pot fi tratați prin tehnica exon skipping vizând exonul 51. Astăzi, aproximativ 20% dintre pacienții cu distrofie Duchenne din Statele Unite ale Americii pot beneficia de o opțiune terapeutică odată cu aprobarea celor două medicamente.

Tot în 2019 FDA a aprobat și **primul test de screening pentru distrofia musculară Duchenne**, care se poate adăuga panelului standard de screening pentru nou născuți utilizat în Statele Unite, care include boli precum

Croația a devenit prima țară din UE care a introdus un program național pentru depistarea precoce a cancerului pulmonar. Din 2020 toți fumătorii cu vârste cuprinse între 50 și 70 de ani, dar și cei care au renunțat în ultimii 15 ani vor fi testați prin low dose CT (LDCT).

fibroza chistică sau fenilcetonuria. Acesta permite determinarea valorilor creatinkinazei (CK) din probele prelevate la 24 – 48 de ore de la naștere.

## Prevenția personalizată

O dimensiune a medicinei personalizate, adesea trecută în plan secund, este prevenția personalizată. Dezvoltarea tehnologică ne pune în fața situației ca, pentru fiecare dintre noi, să fie dezvoltat un geamăn virtual, alcătuit din totalitatea datelor care pot fi colectate, depozitate, securizate și analizate.

Modelul clasic de sănătate publică împarte prevenția în câteva categorii: primordiale, primară, secundară și terțiară. Este un model însă centrat mai degrabă pe ceea ce poate oferi sistemul de sănătate sau pe diverse faze din evoluția naturală a bolilor, și mai puțin pe cetățean, fie că este pacient sau nu.

Prevenția personalizată pune în centru fiecare individ și propune o abordare complet diferită, realizând tranziția de la abordarea reactivă la o atitudine proactivă și predictivă, inițiată de fiecare cetățean, nu de către medic, așa cum este acum.

Odată validat științific, implementarea acestui model la nivelul sistemelor de sănătate reprezintă o provocare majoră. Sistemele de sănătate sunt, în general, organizate pentru tratamentul bolilor, nu pentru prevenția acestora, iar mecanismele de organizare, funcționare, finanțare și resurse umane deservește acest scop.

Cetățenii, în paradigma prevenției personalizate, vor deveni co-creatori ai propriei stări de sănătate, un statut nou, dependent atât de nivelul educațional medical al acestuia, cât și de dorința și capacitatea de a-și asuma rolul de gardian al propriei stări de sănătate.

Dezvoltarea tehnologică ne pune în fața situației ca, pentru fiecare dintre noi, să fie dezvoltat un geamăn virtual, alcătuit din totalitatea datelor care pot fi colectate, depozitate, securizate și analizate.

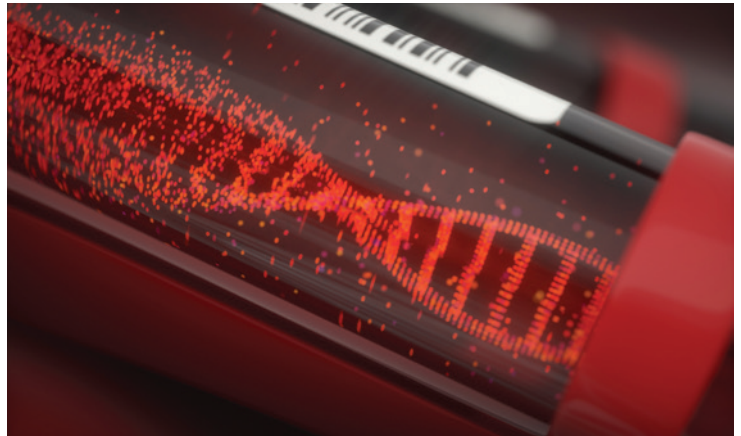


## SECȚIUNEA II: RE-GÂNDIM MEDICINA

### Hemofilia

#### Concept

Hemofilia este o afecțiune genetică determinată de o mutație care duce la tulburări ale cascadei coagulării prin sinteza diminuată cantitativ sau alterată calitativ a factorilor de coagulare VIII (hemofilia A - 80% din cazuri) sau IX (hemofilia B - 20%).



Hemofilia poate fi congenitală (transmitere ereditară a mutației genei factorului VIII sau IX) sau dobândită, prin producerea de către organism de auto-anticorpi inhibitori ai factorilor de coagulare VIII sau IX proprii. Genele factorilor VIII sau IX pot suferi mutații spontane, astfel încât până la 1/3 din cazurile de hemofilie nu asociază istoric familial<sup>1</sup>.

Tratamentul cu factor recombinant a ajuns în România în 1993, singurele variante disponibile până atunci fiind transfuziile de sânge, plasma proaspătă congelată sau crioprecipitatul. Un pas important în controlul bolii a fost reprezentat de accesul la profilaxia continuă, începând cu 2017, inclusiv pentru pacienții adulți<sup>2</sup>.

Înainte de apariția factorilor obținuți prin tehnologia ADN-ului recombinant și a introducerii profilaxiei în programele naționale, lipsa unui tratament eficient pentru hemofilie s-a tradus printr-o speranță a vieții scăzută și morbiditate severă. La începutul secolului XX, speranța de viață era de maximum 30 de ani<sup>3</sup>.

#### Contextul actual

Odată cu progresul biotehnologiei, tratamentul hemofiliei s-a concentrat mai puțin pe managementul primar al episoadelor acute de sângerare și mai mult pe prevenție și controlul pe termen lung al complicațiilor cronice.

<sup>1</sup> <https://rarediseases.org/rare-diseases/hemophilia-a/>

<sup>2</sup> Hemophilia: From Plasma to Recombinant Factors, American Society of Hematology anniversary brochure, 50 Years in Hematology: Research That Revolutionized Patient Care, December 2018

<sup>3</sup> MANNUCCI, P.M. (2008), Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. Haemophilia, 14: 10-18.

În ultimii 20 de ani s-au realizat progrese majore în tratarea pacienților, transformând hemofilia dintr-o boală amenințătoare de viață într-o afecțiune cronică, cu o speranță de viață aproape normală, dacă pacienții au acces la tratament corespunzător. Noile tratamente au însă potențialul de a transforma vindecarea bolii într-o realitate.

Noile opțiuni terapeutice pentru hemofilie înregistrează progrese importante. Acestea includ produse cu timp de înjumătățire prelungit, anticorpi monoclonali care mimează activitatea factorului de coagulare, utilizarea mecanismelor de interferență ARN, terapiile genice și editarea genomică. Medicina digitală contribuie și mai mult la reducerea poverii bolii, făcând posibilă personalizarea administrării profilaxiei.

Tratamentul constă în administrare profilactică sau terapie intermitentă, „on demand”, a sângerărilor. Standardul terapeutic pentru hemofilia A este reprezentat de administrarea profilactică a factorului VIII<sup>4</sup>. S-a observat în multe studii că profilaxia previne sau cel puțin reduce progresia afectării articulare. Managementul profilactic început precoce, în copilărie, reduce numărul numărul total de sângerări și sângerările articulare, ceea ce se traduce printr-o calitate mai bună a vieții.

În prezent, accesul la profilaxie și tratament variază la nivel național, dar disponibilitatea este mult mai mare decât în trecutul nu foarte îndepărtat. Deși au fost înregistrate progrese, pacienții români cu hemofilie nu au acces la toate tratamentele moderne, spre deosebire de cetățenii altor state europene.

### **Progrese terapeutice cu impact asupra calității vieții**

Deși profilaxia este foarte eficientă în ceea ce privește prevenția sângerărilor, rămân provocări asociate, precum numărul mare de administrări necesare. Factorii VIII și IX recombinanți au un timp standard de înjumătățire scurt (8-12 ore), astfel încât pacienții cu hemofilie severă necesită infuzie odată la 2-3 zile. Acest aspect determină o afectare a calității vieții pacienților și scăderea aderenței la tratament.

### **O schimbare majoră a modului în care se administrează profilaxia este posibilitatea creșterii intervalului dintre dozele de factor cu ajutorul noilor**

În ultimii 20 de ani s-au realizat progrese majore în tratarea pacienților, transformând hemofilia dintr-o boală amenințătoare de viață într-o afecțiune cronică, cu o speranță de viață aproape normală, dacă pacienții au acces la tratament corespunzător.

4 Srivastava, A., Brewer, A.K., Mauser-Bunschoten, E.P., Key, N.S., Kitchen, S., Llinas, A., Ludlam, C.A., Mahlangu, J.N., Mulder, K., Poon, M.C., Street, A. and (2013), Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia, 19: e1-e47

**produse disponibile, cu timp de înjumătățire prelungit**<sup>5</sup>. Aceste preparate au potențialul de a ameliora managementul hemofiliei severe prin scăderea numărului de administrări necesare. Acest lucru ar putea încuraja pacienții să vireze de la tratamentul „on demand” la profilaxie, alături de creșterea calității vieții, a aderenței terapeutice și reducerea necesarului de abord venos central la copii.

În prezent există mai multe preparate de FVIII și FIX recombinante, cu timp de înjumătățire prelungit, disponibile pentru uz clinic sau aflate în etapa de dezvoltare, în studii clinice.

Un alt neajuns al profilaxiei este reprezentat de nevoia administrării intravenoase, de mai multe ori pe săptămână, pe parcursul întregii vieți - o povară importantă pentru orice bolnav de hemofilie. **Administrarea subcutanată a devenit posibilă odată cu progresele biotehnologiei**, ceea ce elimină lipsa de aderență, precum și unele complicații asociate administrării intravenoase.

## Medicina digitală pentru personalizarea administrării terapiei

Problema care apare în profilaxia hemofiliei ține de rapiditatea cu care factorul este consumat de fiecare pacient, în timp. În mod normal, un pacient cu hemofilie tip A își administrează factorul de două până la patru ori pe săptămână, fără să știe care este nivelul de factor rămas în sânge în momentul administrării<sup>6</sup>.

În prezent, doza optimă terapeutică poate fi stabilită în funcție de nevoile fiecărui pacient, iar tratamentul poate fi monitorizat prin intermediul unei aplicații mobile. În 2018, FDA a aprobat myPKFiT, primul software care poate fi utilizat în personalizarea tratamentului cu factor antihemofilic recombinant pentru pacienții cu hemofilie A.

Aplicația mobilă permite personalizarea tratamentului prin calcularea curbei farmacocinetice de consum a factorului VIII din organismul fiecărui pacient. Modul în care factorul este utilizat de organism diferă de la un pacient la altul. Software-ul permite adaptarea dozei de factor în funcție de nevoia pacientului, precum și individualizarea intervalului de administrare.

În 2018, FDA a aprobat myPKFiT, primul software care poate fi utilizat în personalizarea tratamentului cu factor antihemofilic recombinant pentru pacienții cu hemofilie A.

5 Ar MC, Balkan C, Kavakli K. Extended Half-Life Coagulation Factors: A New Era in the Management of Hemophilia Patients. Turk J Haematol. 2019;36(3):141–154.

6 Makris M. Prophylaxis in haemophilia should be life-long. Blood Transfus. 2012;10(2):165–168.

## Primul anticorp monoclonal aprobat în hemofilie

Tratamentul substitutiv standard ajunge să fie ineficient la aproximativ 30% dintre pacienții cu hemofilie A și la 3% dintre cei cu hemofilie B din cauza apariției anticorpilor anti-factor de coagulare.

Emicizumab (Hemlibra) este un anticorp monoclonal bispecific ce mimează mecanismele prin care funcționează factorul VIII activat. Molecula are structură diferită, ceea ce înseamnă că inhibitorii nu se dezvoltă, însă funcția substanței se păstrează. Medicamentul a fost aprobat în Uniunea Europeană în 2018 pentru pacienții cu hemofilie A cu inhibitori. În martie 2019 s-a extins aprobarea medicamentului și la pacienții fără inhibitori<sup>7</sup>.

Studiile farmaco-economice au arătat că profilaxia cu emicizumab reduce costurile totale pentru pacienți, comparativ cu agenții de bypass, și în același timp reduce cu mai mult de 50% numărul anual de sângerări. Aproape 60% din pacienți nu au mai prezentat sângerări care să necesite tratament, chiar și în cazul regimurilor administrate odată pe lună<sup>8</sup>.

## Terapiile genice în hemofilie: prima aprobare, așteptată în anul 2020

Terapia genică pentru hemofilie, dezvoltată ca tratament administrat o singură dată și cu potențial de vindecare, are potențialul de a aduce schimbări majore în controlul bolii. Terapia genică este un nou tip de tratament, iar în următorii ani se așteaptă rezultate pentru mai multe studii de fază III care sunt în derulare.

Experiența din studiile clinice realizate până în prezent arată că prin terapia genică este posibilă o creștere a activității factorului de coagulare de până la 8–9 ori. Datele sugerează că este posibilă atingerea unei activități aproape normale a factorului de coagulare și reducerea ratelor anuale de sângerare cu aproape 90%<sup>9</sup>.

În cazul hemofiliei B, în studiile clinice s-a obținut un efect semnificativ prin utilizarea unei variante a factorului IX de câteva ori mai puternică, numită factorul IX Padua. 9 din 10 pacienți nu a înregistrat niciun episod de sângerare

7 <https://raportuldegarda.ro/articol/hemlibra-recomandare-aprobare-hemofilie-a-fara-inhibitori/>

8 Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med.* 2018;379(9):811–822.

9 <https://raportuldegarda.ro/articol/breaking-news-vindecarea-hemofiliei-a-b-terapii-genice-aproape-realitate/>

iar în singurul caz unde a fost nevoie de administrarea factorului, doza s-a redus cu până la 91%. Folosind factorul IX Padua, activitatea factorului a ajuns la 45% din valoarea normală. În acest an sunt așteptate rezultatele de fază III.

În cazul hemofiliei A s-a observat un efect dependent de doză, însă rezultatele au fost susținute în ciuda dificultăților de obținere a unei terapii eficiente. Episoadele hemoragice s-au redus de la 16 pe an la mai puțin de 1/an.

**Terapia valoctocogene roxaparvec (Valrox) se află în stadiul cel mai avansat de dezvoltare. Anul trecut au fost raportate rezultatele intermediare de fază III, care au sugerat că o singură doză ar trebui să oprească sângerările spontane cel puțin 8 ani și o reducere cu 96% a ratei sângerărilor anuale.** După 3 ani de urmărire a fazelor II / III ale studiului, datele au arătat reducerea în timp a nivelului factorului VIII, ridicând întrebări legate de durabilitatea pe termen lung. Anul acesta vor fi prezentate noi date și se așteaptă aprobarea din partea FDA, devenind una din primele 5 terapii genice aprobate în boli ereditare.

**La sfârșitul lunii februarie 2020, FDA a acceptat în regim prioritar cererea de aprobare pentru terapia genică Valrox<sup>10</sup>.** Este prima cerere acceptată de FDA pentru o terapie genică ce vizează tratamentul hemofiliei și marchează un punct important atât pentru terapiile genice în general, cât și pentru comunitatea hemofilicilor în particular. Datorită statutului prioritar, **decizia este așteptată până la sfârșitul lunii august 2020.**

În contextul unor studii clinice internaționale, două centre din Suedia (Universitatea Lund și Spitalul Universitar Skåne) au început administrarea terapiei genice la pacienții cu hemofilia, în luna ianuarie a acestui an<sup>11</sup>. Patru pacienți cu hemofilia B incluși în două studii clinice internaționale de fază III vor beneficia de terapie genică. Într-un al treilea studiu internațional, alți patru pacienți cu hemofilia A vor primi acest tratament la sfârșitul anului. În total, 60-80 de pacienți din lume vor fi incluși în fiecare studiu.

## Editarea genomică

Dacă până acum terapiile genice se bazau pe utilizarea virusurilor modificate pentru a introduce gene în celule, astăzi sunt cercetate metode moleculare directe. Editarea genomică presupune modificări moleculare directe și implică un mecanism de reparare directă a ADN-ului.

Terapia valoctocogene roxaparvec (Valrox) se află în stadiul cel mai avansat de dezvoltare. Anul trecut au fost raportate rezultatele intermediare de fază III, care au sugerat că o singură doză ar trebui să oprească sângerările spontane cel puțin 8 ani și o reducere cu 96% a ratei sângerărilor anuale.

10 <https://www.biopharmadive.com/news/biomarin-valrox-fda-priority-review-august-decision/572749/>  
11 <https://www.lunduniversity.lu.se/article/hemophilia-is-being-treated-with-gene-therapy>

CRISPR-Cas 9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR associated protein 9) este o tehnologie pentru editare genomică de mare precizie, care se consideră că poate revoluționa prevenția și tratamentul bolilor. În cazul hemofiliei, studiile preclinice deja raportează rezultate favorabile.

megaTALs este o altă tehnologie de editare genomică care a intrat recent în cercetare pentru identificarea de noi opțiuni terapeutice pentru hemofilie.

În prezent este dificil să se obțină un tratament care să ofere o activitate de 100% a factorului de coagulare care lipsește. Însă noile terapii care au ajuns deja pe piață și vor ajunge în următorii ani vor reuși să reducă semnificativ povara bolii. Ritmul cu care avansează medicina genomică este accelerat, iar sistemele de sănătate trebuie să fie pregătite să asigure accesul pacienților la forme complet diferite de tratament.

## Diabetul zaharat

### Concept

Se estimează că diabetul zaharat va deveni o problemă majoră de sănătate publică, ajungând la o adevărată epidemie în 2035<sup>1</sup>. Până în anul 2040, unul din 10 adulți va suferi de diabet, iar 90% dintre aceștia vor avea diabet zaharat (DZ) de tip 2.



**Mai mult de jumătate din decesele pacienților cu diabet zaharat sunt cauzate de bolile cardiovasculare (insuficiență cardiacă, infarct miocardic, accident vascular cerebral).** Riscul de evenimente cardiovasculare aterosclerotice și insuficiență cardiacă este în continuare crescut la persoanele cu diabet zaharat tip 2, chiar și atunci când există un control bun al glicemiei, trigliceridelor și al greutateii corporale.

Insuficiența cardiacă și boala cronică de rinichi (BCR) sunt cele mai frecvente complicații timpurii în diabetul de tip 2<sup>2</sup>. 30% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 2 pot dezvolta boală cronică de rinichi și până la 50% prezintă insuficiență cardiacă. Coexistența diabetului și a insuficienței cardiace determină un risc mai mare de spitalizare, de mortalitate de cauză

1 Hu FB, Satija A, Manson JE. Curbing the Diabetes Pandemic: The Need for Global Policy Solutions. JAMA. 2015;313(23):2319–2320.  
2 <https://raportuldegarda.ro/articol/tratament-diabet-tip-2-risc-complicatii-cardiorenale/>

cardiovasculară și de mortalitate generală. Pacienții cu diabet au un risc aproape dublu de accident vascular cerebral. La fiecare două minute un pacient diabetic este internat pentru accident vascular cerebral.

## Contextul actual

Progresele realizate în ultimii ani în ceea ce privește înțelegerea mecanismelor bolii sugerează că viziunea gluco-centrică este insuficientă. Managementul diabetului a fost mult timp concentrat asupra reducerii hemoglobinei glicozilate (HbA1c) însă sindromul cardiorenal poate apărea în DZ de tip 2 independent de controlul HbA1c. În acest context, obținerea unui control glicemic bun nu mai poate fi singurul obiectiv. Tratamentul optim pentru pacientul diabetic trebuie să țină cont de reducerea riscului cardiovascular și renal. Noile medicamente antidiabetice demonstrează atât beneficii asupra riscului cardiovascular cât și asupra funcției renale.

În ultimii 30 de ani, introducerea statinelor și a antihipertensivelor a determinat reducerea evenimentelor cardiovasculare. A apărut însă ipoteza că medicamentele antidiabetice ar putea ameliora prognosticul cardiovascular printr-un mecanism independent de efectul hipoglicemiant.

În 2008 a început testarea efectelor medicamentelor antidiabetice asupra sistemului cardiovascular. Medicamentele din clasele **inhibitorilor cotransportorului 2 de sodiu - glucoză (SGLT-2) și agoniștilor receptorului pentru peptidul glucagon-like-1 (GLP-1)** au dovedit efect pozitiv asupra reducerii mortalității din cauza complicațiilor cardiovasculare ale diabetului. În ultimii ani se acumulează date care arată beneficiile acestora și în prevenția primară, conform studiilor REWIND și DECLARE-TIMI.

## Ghidul american - Living Standards of Medical Care in Diabetes

În 2018, pentru prima dată s-a realizat un consens între Asociația Americană de Diabet (ADA) și Colegiul American de Cardiologie în ceea ce privește **ghidul pentru managementul diabetului**, având ca obiectiv reducerea riscului cardiovascular la persoanele cu DZ de tip 2<sup>3</sup>.

În același an, ADA a actualizat ghidul „Standards of Care” după numai 4 luni, având în vedere dovezile științifice care s-au adunat asupra beneficiilor

Managementul diabetului a fost mult timp concentrat asupra reducerii hemoglobinei glicozilate (HbA1c) însă sindromul cardiorenal poate apărea în DZ de tip 2 independent de controlul HbA1c.

3 <https://raportuldegarda.ro/articol/actualizare-ghid-asociatie-americana-diabet-afectiuni-cardiovasculare-boala-cronica-rinichi/>



medicamentelor care ținesc riscul cardiovascular. Astfel, recomandările din ghid sunt revizuite chiar în momentul publicării noilor studii sau aprobării unor medicamente, și nu la sfârșitul anului, cum se făcea anterior. Datorită acestui caracter dinamic, ghidul mai este numit „**Living Standards of Care**” și include recomandări vizând personalizarea îngrijirilor medicale<sup>4</sup>. Ghidul actualizat pune accent important asupra managementului bolilor cardiovasculare – insuficiența cardiacă este recunoscută drept o cauză majoră de morbiditate și mortalitate de cauză cardiovasculară la pacienții diabetici. De asemenea, au apărut noi prevederi pentru utilizarea inhibitorilor SGLT-2 și agoniștilor GLP-1.

## Noul ghid european comun ESC și EASD

În luna octombrie 2019, Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) în colaborare cu Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD) au lansat noul ghid pentru managementul și prevenția bolilor cardiovasculare la pacienții cu diabet sau prediabet<sup>5</sup>.

Noul ghid reclasifică riscul cardiovascular al pacienților diabetici, în funcție de comorbidități și durata bolii, în risc mediu, crescut și foarte crescut, și înlătură ideea de prevenție primară și secundară.

În plus, ghidul oferă indicații pentru noile clase de medicamente antidiabetice și, mai mult decât atât, înlocuiește metforminul ca terapie de primă linie universală. La pacienții cu diabet de tip 2 și boală cardiovasculară (risc foarte crescut), ghidul recomandă inițierea imediată a inhibitorilor SGLT-2 / agoniștilor de receptor GLP-1 sau asocierea la terapia preexistentă cu metformin. Până acum, toate ghidurile recomandau metformin ca primă linie în toate cazurile de DZ de tip 2, însă studiile noi au demonstrat că această strategie nu mai este corectă. Ghidul a fost actualizat și pe parcursul anului 2019.

## Noile clase de medicamente antidiabetice cu efect benefic cardiovascular

Schimbarea de paradigmă în tratamentul pacientului diabetic necesită o abordare multidisciplinară. Pacienții cu diabet zaharat sunt tratați astăzi în cadrul mai multor specialități, precum medicină internă, endocrinologie sau medicina de familie. Există un imperativ pentru ca medicii cardiologi să se implice în managementul pacienților diabetici, deoarece noii agenți terapeutici

4 <https://care.diabetesjournals.org/living-standards>

5 ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Heart Journal, Volume 41, Issue 2, 7 January 2020, Pages 255–323

reduc complicațiile și mortalitatea de cauză cardiovasculară. Prevenția evenimentelor cardiovasculare trebuie să fie scopul tratamentului pentru diabet, alături de controlul glicemic.

**Inhibitorii SGLT-2** reprezintă prima clasă de medicamente antidiabetice care a redus riscul de insuficiență cardiacă și a oferit protecție renală. Anul trecut, EMA și FDA au aprobat **dapagliflozin** (Farxiga), pentru a reduce riscul spitalizărilor provocate de insuficiența cardiacă la adulții diabetici care asociază boală cardiovasculară sau factori de risc cardiovasculari multipli. În premieră, un studiu prezentat la Congresul European de Cardiologie 2019 a demonstrat că dapagliflozin este eficient pentru tratamentul insuficienței cardiace și la pacienții non-diabetici. Dapagliflozin este primul nou tratament din ultimii 5 ani pentru insuficiența cardiacă ce a demonstrat o reducere a mortalității. Mai mult decât atât, este primul tratament din ultimii 10 ani care aduce beneficii pacienților cu insuficiență cardiacă acționând printr-un mecanism complet diferit. Acesta a demonstrat ameliorarea simptomelor pacientului, reducerea ratelor de spitalizare și creșterea supraviețuirii – cele mai importante obiective în controlul IC. **Empagliflozin** (Jardiance) are indicație de reducere a mortalității cardiovasculare la pacienții cu diabet și boală aterosclerotică. **Canagliflozin** (Invokana) este aprobat la pacienții diabetici pentru a reduce evenimentele cardiovasculare majore.

În 2017, atât FDA, cât și EMA, au extins indicațiile **liraglutidei** (Victoza) pentru a include și scăderea incidenței evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. În vara anului trecut, FDA a extins indicația de utilizare a liraglutidei pentru pacienții pediatrici în vârstă de cel puțin 10 ani, devenind primul medicament non-insulinic aprobat în ultimii 19 ani în SUA pentru tratamentul copiilor cu diabet tip 2. Anul trecut, FDA a aprobat tratamentul oral cu **semaglutidă** (Rybelsus) la pacienții adulți cu diabet de tip 2 pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu dieta și exercițiul fizic. Acesta este primul agonist GLP-1 aprobat pentru administrare orală, în toamna anului trecut. Până în prezent, agoniștii de GLP-1 erau disponibili numai sub formă injectabilă.

### Diagnosticarea corectă a diabetului prin testare genetică

Diabetul monogenic, cauzat de mutația uneia dintre genele implicate în menținerea glicemiei, reprezintă între 1-4% din toate formele de diabet zaharat, însă este frecvent confundat cu tipurile 1 și 2 ale bolii. **Peste 90% din cazurile de diabet monogenic sunt greșit diagnosticate**, deoarece

Prevenția evenimentelor cardiovasculare trebuie să fie scopul tratamentului pentru diabet, alături de controlul glicemic.

Dapagliflozin este primul nou tratament din ultimii 5 ani pentru insuficiența cardiacă ce a demonstrat o reducere a mortalității. Mai mult decât atât, este primul tratament din ultimii 10 ani care aduce beneficii pacienților cu insuficiență cardiacă acționând printr-un mecanism complet diferit.

simptomele și semnele clinice sunt similare celorlalte forme de diabet. Cu toate acestea, cauza este complet diferită.

**Într-un studiu populațional realizat la copiii diabetici din Lituania, mutația genetică responsabilă pentru dezvoltarea diabetului monogenic s-a detectat la un număr mult mai mare de pacienți decât cel prevăzut.**

Majoritatea pacienților au prezentat o singură genă defectivă, însă au fost identificate mai multe mutații, dintre care unsprezece au fost detectate în premieră. Încă nu se știe dacă toate aceste mutații conduc către aceleași efecte. **Mulți dintre pacienții diagnosticați cu diabet monogenic în cadrul studiului, inclusiv cei cu vârstă foarte mică, au putut schimba tratamentul către unul oral, mai ușor de tolerat, sau chiar au putut întrerupe medicația complet.**

În Geneva, aceste date au fost deja integrate în practica clinică și a fost dezvoltat un **test diagnostic bazat pe 40 de mutații genetice care ar putea orienta diagnosticul către diabet monogenic. Toții copiii la care nu se detectează auto-anticorpilor pancreatici beneficiază de acest test.**

În Geneva a fost dezvoltat un test diagnostic bazat pe 40 de mutații genetice care ar putea orienta diagnosticul către diabet monogenic. Toții copiii la care nu se detectează auto-anticorpilor pancreatici beneficiază de acest test.

## Perspective pentru obținerea remisiunii diabetului

Se presupune că unul dintre mecanismele principale implicate în disfuncția celulelor beta-pancreatice este pierderea diferențierii celulelor secretante de insulină. Într-un studiu<sup>6</sup> publicat recent în revista *Nature*, a fost analizat acest mecanism la șobolani cu diabet.

Secvențierea ARN (scRNA-seq) a decelat markeri și căi celulare asociate cu disfuncția și pierderea diferențierii celulelor beta. Mai mult decât atât, s-a observat că tratamentul cu insulină activează calea receptorilor pentru insulină de la nivelul celulelor beta și reface funcția și diferențierea celulară, favorizând remisiunea diabetului. Administrarea selectivă de estrogen la nivelul celulelor beta prin intermediul GLP-1 (GLP-1–oestrogen conjugate) scade necesarul insulinic zilnic cu până la 60% și stimulează supraviețuirea și regenerarea celulelor.

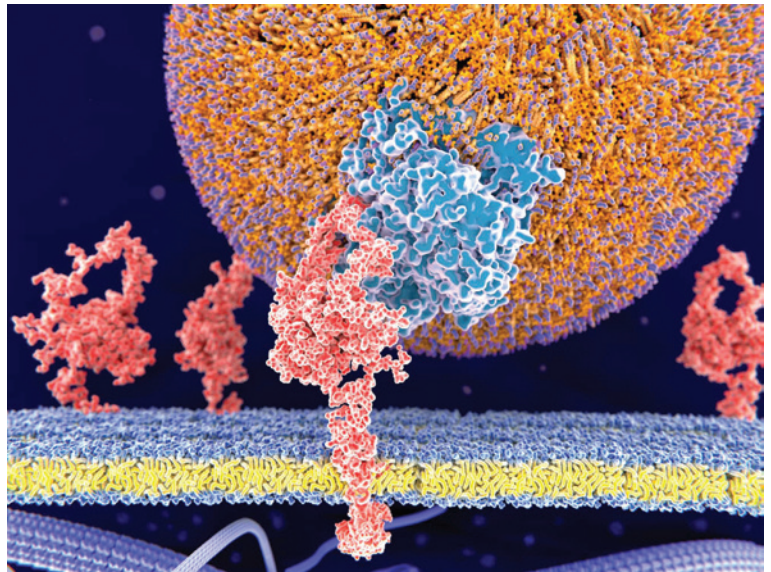
Studiul descrie astfel mecanismele de pierdere a diferențierii celulare și de regenerare, precum și căile farmacologice prin care pot fi țintite aceste procese în vederea obținerii remisiunii diabetului.

<sup>6</sup> Sachs, S., Bastidas-Ponce, A., Tritschler, S. *et al.* Targeted pharmacological therapy restores  $\beta$ -cell function for diabetes remission. *Nat Metab* 2, 192–209 (2020)

## Hipercolesterolemia familială

### Concept

Hipercolesterolemia familială (HF) reprezintă o boală cardiovasculară, care afectează metabolismul lipidelor și, astfel, conduce la niveluri sanguine ridicate de colesterol și la un risc cardiovascular crescut. Fiind o boală monogenică, există două forme de boală - heterozigotă (o singură alelă din cele două responsabile este afectată), moștenită de la un părinte și întâlnită la una din 250 de persoane, și homozigotă (ambele alele afectate)<sup>1</sup>. Se estimează că forma heterozigotă crește de 10 ori riscul de evenimente cardiovasculare precum infarctul sau accidentul vascular cerebral, care au loc înainte de vârsta de 55 de ani (60 în cazul femeilor). HF homozigotă este mult mai rară, mai greu de tratat, și conduce la forme mai severe de boală: afectarea cardiovasculară apare din copilărie, împreună cu xantoame (formațiuni cutanate constituite din colesterolul excesiv din organism).



HF poate surveni în urma a peste 1.500 de mutații la nivelul genelor care guvernează metabolismul lipidic. Forma LDL a colesterolului (LDL-C), elementul central în HF, prezintă o densitate redusă și se corelează cu riscul cardiovascular, deoarece se poate depune și oxida în endoteliul vascular, contribuind la ateroscleroză. Cel mai frecvent, mutații care afectează **receptorul pentru LDL-colesterol - LDLR** (și, implicit, metabolizarea și eliminarea din sânge a acestuia) conduc la HF. Atunci când receptorul are o activitate crescută, nivelul plasmatic de LDL-C scade. La homozigoți, activitatea LDLR este sub 2%, pe când la heterozigoți poate ajunge până la 25%.

Alte mutații afectează **apolipoproteina B (apoB)**, din structura LDL-colesterolului, împiedicând legarea de receptor, sau stimulează **enzima proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)**<sup>2</sup>. Mutația descrisă anterior și modul de transmitere familial sunt elemente esențiale în înțelegerea și gestionarea acestei boli, deoarece susțin cele mai importante două inovații

1 Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41: 111–188

2 Varghese MJ. Familial hypercholesterolemia: A review. Ann Pediatr Cardiol. 2014;7: 107.

În acest domeniu - tratamentul hipolipemiant cu inhibitori de PCSK9 și screeningul în cascadă.

## Contextul actual

### Noi tratamente de scădere a colesterolului sangvin în hipercolesterolemia familială

Hipercolesterolemia familială necesită un tratament intensiv de scădere a LDL-C sangvin, adesea cu mai multe linii de tratament. Cel mai frecvent utilizate sunt statinele, însă în cazul pacienților care nu ating ținta de 70 sau 55 mg/dL LDL-C, mai poate fi utilizat ezetimib (inhibitor al absorbției intestinale de colesterol), lomitapid (aprobat în Europa doar pentru forma homozigotă) sau chiar afereza (un procedeu similar dializei, care elimină excesul lipidic din sânge). Inhibitorii enzimei PCSK9, care are rolul de degradare a receptorilor celulari de LDL-colesterol, crescând implicit nivelul plasmatic, reprezintă o nouă linie de tratament.

În cadrul HF, inhibitorii de PCSK9 au un impact important, în special în cazul pacienților care prezintă mutații cu câștig de funcție la nivelul genei PCSK9. În acest moment, pacienții din Europa au la dispoziție două molecule din această clasă terapeutică - evolocumab (denumire comercială Repatha) și alirocumab (denumire comercială Praluent). Niciunul dintre aceste medicamente nu este compensat în sistemul de asigurări de sănătate din România.

Cel mai recent studiu care a implicat evolocumab, denumit TAUSSIG, vine în continuarea studiilor care stau la baza aprobării medicamentului în Europa. Rezultatele, obținute în urma a peste 4 ani de urmărire medicală, confirmă beneficiile evolocumab în tratamentul formelor homozigote și heterozigote severe de HF - după 12 luni de tratament, LDL-C a scăzut în medie cu 21,2%. Efectul terapeutic a fost persistent de-a lungul studiului - la 216 săptămâni, scăderea medie a fost de 24%<sup>3</sup>.

Continuarea studiului ODYSSEY, pe baza căruia a fost aprobat alirocumab, confirmă eficacitatea și siguranța acestuia în HF heterozigotă. Față de studiul inițial, continuarea tratamentului a condus la o scădere suplimentară a LDL-C de 47,9%. După 2 ani de tratament, 55,3% dintre pacienți au atins și menținut valoarea-țintă de 70 mg/dL LDL-C sangvin<sup>4</sup>.

3 Long-Term Evolocumab in Patients With Familial Hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2020;75: 565-574.

4 Farnier M, Hovingh GK, Langslet G, Dufour R, Baccara-Dinet MT, Din-Bell C, et al. Long-term safety and efficacy of alirocumab in patients with

## Identificarea precoce a pacienților cu hipercolesterolemie familială

Impactul negativ al hipercolesterolemiei este cumulativ - riscurile cardiovasculare cresc odată cu durata valorilor sangvine necontrolate. În cazul HF, valori ridicate de LDL-C survin în perioada de adult tânăr, sau chiar în copilărie, în cazul formei homozigote. Astfel, diagnosticul precoce este o prioritate în gestionarea HF, fiind posibil printr-un model specific de screening. Cu toate acestea, se estimează că 90% dintre cazurile de hipercolesterolemie familială rămân nediagnosticate.

Hipercolesterolemia familială îndeplinește condițiile unei boli care ar beneficia în urma screeningului - este o boală frecventă, cu un impact semnificativ asupra speranței și calității vieții, cu metode de diagnostic și tratament accesibile. Programe de screening au fost implementate cu succes în diferite țări europene, iar eficiența economică a acestora a fost demonstrată în repetate rânduri.

În hipercolesterolemia familială se utilizează screeningul în cascadă. Inițial, se identifică un caz de hipercolesterolemie familială, prin însumarea unor caracteristici - istoric familial sau personal de boli cardiovasculare instalate precoce, depuneri cutanate sau oculare de colesterol, valori ridicate de LDL-C sangvin și, desigur, identificarea mutațiilor genetice LDLR, apoB sau PCSK9. Ulterior, rudele de gradul I sunt testate, prin dozarea LDL-C sau prin testarea genetică țintită a mutației identificate la primul pacient. În continuare, rudele persoanei astfel identificate sunt testate, iar cascada continuă. În acest mod, pot fi identificați pacienți înaintea manifestărilor cardiovasculare, toți pot primi tratamentul adecvat, iar identificarea precoce conduce la economii în sistemul de sănătate. Pentru fiecare an de viață salvat de screeningul în cascadă, există economii de aproximativ 30.000 euro, iar utilizarea testelor genetice este mai economică decât dozarea LDL-C cu aproximativ 500 de euro per an de viață (ajustată în funcție de calitatea vieții)<sup>5</sup>. În plus, față de dozarea LDL-C și testarea genetică, screeningul HF mai beneficiază de un instrument - inteligența artificială. Modelul FIND FH a fost construit cu ajutorul unei baze de date de peste 84.000 de pacienți cu hipercolesterolemie, o parte având forma familială. **În urma aplicării algoritmului FIND FH în populația de pacienți care au apelat la servicii de medicină primară, acuratețea diagnostică a fost de 87% - față de proporția prezisă de 46%, în cazul simplei dozări**

se estimează că 90%  
dintre cazurile de  
hipercolesterolemie  
familială rămân  
nediagnosticate

heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2018;278: 307–314.

5 Rosso A, Pitini E, D’Andrea E, Massimi A, De Vito C, Marzuillo C, et al. The Cost-effectiveness of Genetic Screening for Familial Hypercholesterolemia: a Systematic Review. *Ann Ig*. 2017;29: 464–480.



**LDL-C.** Aplicarea algoritmului într-o populație de pacienți care au apelat la servicii de specialitate într-un centru medical dedicat a condus la o acuratețe diagnostică de 77%, față de 47% în cazul dozării LDL-C<sup>6</sup>.

## Măsuri utile în gestionarea hipercolesterolemiei familiale

Hipercolesterolemia familială este o afecțiune complexă, necesitând intervenții complexe - de la identificarea pacienților până la tratament, pentru a gestiona impactul pe termen lung al bolii. În acest sens, FH Foundation și World Heart Federation au lansat un apel pentru recunoașterea impactului global, la care au colaborat reprezentanți din 40 de țări (medici, experți în sănătate publică, lideri de opinie și pacienți)<sup>7</sup>. Acest consorțiu a elaborat nouă recomandări-cheie:

- Hipercolesterolemia familială trebuie să fie recunoscută ca o **problemă globală de sănătate publică** de către populația generală, instituțiile academice și comunitatea medicală;
- Dezvoltarea unor organizații pentru advocacy la nivel regional și național, care să ofere resurse educaționale și susținere pacienților;
- Screeningul, preferabil cel în cascadă, realizat în funcție de ghiduri specifice fiecărei țări;
- Tratamentul pentru prevenția bolii cardiovasculare la pacienții cu hipercolesterolemie familială ar trebui să fie individualizat, accesibil și ar trebui să înceapă încă din copilărie;
- Ghiduri separate pentru forma homozigotă și cazurile severe de boală, iar îngrijirea acestor pacienți să fie garantată de guverne;
- Implementarea unor planuri de îngrijire a familiilor în care este diagnosticată boala, care să presupună implicarea pacientului și luarea deciziilor în colaborare medic-pacient;
- Finanțarea registrelor naționale și internaționale pentru a cuantifica acțiunile și a identifica diferențele dintre ghiduri și modul în care se realizează asistența medicală;
- Finanțarea pentru cercetarea factorilor genetici și de mediu care influențează bolile metabolice ereditare;
- Înțelegerea valorii serviciilor de sănătate care vizează HF. Modelele economice specifice pentru HF trebuie să fie flexibile pentru a putea fi adaptate fiecărei țări.

6 Myers KD, et al. Precision screening for familial hypercholesterolaemia: a machine learning study applied to electronic health encounter data. The Lancet Digital Health. 2019

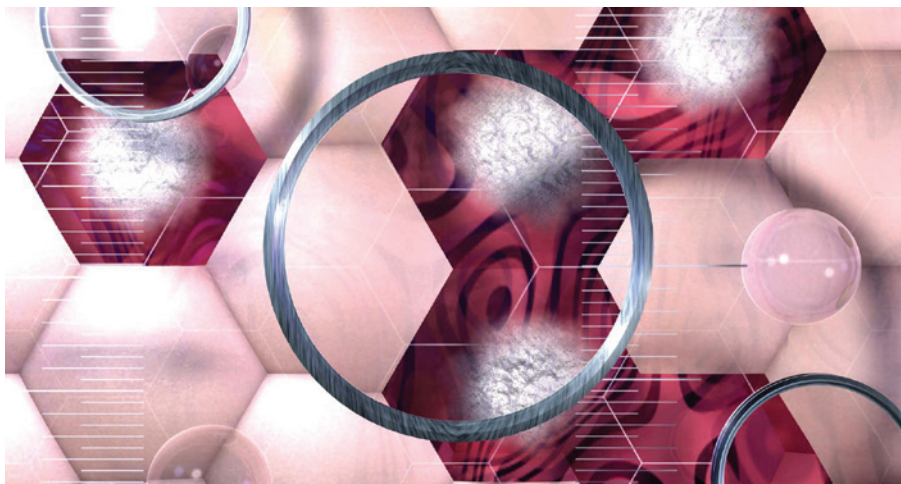
7 Representatives of the Global Familial Hypercholesterolemia Community, Wilemon KA et al. Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia: A Global Call to Action. JAMA Cardiol. 2020.



## Psoriazisul

### Concept

În domeniul dermatologiei, psoriazisul a beneficiat de cele mai multe inovații - atât în tratamentul bolii, cu noi medicamente biologice, cât și în înțelegerea bolii și a impactului acesteia. Considerată o boală autoimună cu manifestări la nivelul pielii, impactul sistemic, mai ales cardiovascular, este tot mai frecvent adus în discuție, mai ales în contextul multiplelor opțiuni terapeutice care transformă remisiunea completă și durabilă într-un țel tangibil.



Importanța acestei boli este confirmată de Organizația Mondială a Sănătății, care a declarat psoriazisul o boală netransmisibilă de importanță majoră, alături de bolile cardiovasculare, cancer, bolile cronice respiratorii (astmul și BPOC) și diabet<sup>1</sup>.

### Moment actual

Se estimează că peste 100 de milioane de oameni suferă de psoriazis, la nivel mondial. În România, prevalența este de 5,18%, cu mari variații regionale<sup>2</sup>. Gravitatea acestei boli se estimează în funcție de suprafața corporală afectată de leziuni: sub 3% corespunde formelor ușoare, sub 10% formelor moderate, peste 10% - severe. În practica medicală, afectarea cutanată psoriazică și efectele terapiei sunt

### Terapii biologice

Pacienții cu psoriazis au beneficiat vreme îndelungată de tratamente relativ eficiente - fototerapie sau terapii sistemice precum metotrexat, ciclosporină.

<sup>1</sup> World Health Organization. Global Report on Psoriasis. 2016.

<sup>2</sup> Boca AN, Ilies RF, Vesa S, Pop R, Tataru AD, Buzoianu AD. The first nation-wide study revealing epidemiologic data and life quality aspects of psoriasis in Romania. Exp Ther Med. 2019.

Totuși, acestea nu conduc la remisiuni durabile la o proporție suficientă de pacienți. Situația se schimbă, însă, pe măsură ce mecanismele bolii sunt înțelese. În patogeneza inflamatorie a bolii sunt implicate o serie de substanțe, denumite interleukine: IL 23, 1 $\beta$ , 17, 22 și IFN- $\gamma$ <sup>3</sup>. **Prin inhibarea acestor ținte moleculare, remisiunea completă și controlul efectelor cardiovasculare în psoriazis devin posibile.**

Pacienții din Uniunea Europeană beneficiază de mai multe opțiuni terapeutice țintite: ustekinumab - aprobat în 2009, care inhibă interleukinele 12 și 23 (eficient și în populația pediatrică), inhibitorii de IL17 **secukinumab** (aprobat în 2015), **ixekizumab** (2016); **brodalumab** (2017), care inhibă receptorul tip A pentru IL17, guselkumab (2017), care inhibă IL23.

Secukinumab este prima terapie biologică cu efect asupra mai multor afectări de organ din cadrul psoriazisului: forma cutanată, artrita psoriazică și manifestările axiale. Studiul clinic MAXIMISE a evaluat eficacitatea și siguranța medicamentului secukinumab în tratamentul manifestărilor axiale din artrita psoriazică (PsA). S-a observat debutul rapid al ameliorării încă din săptămâna a 4-a de tratament.

Aceste rezultate vin în continuarea studiilor în manifestările cutanate și articulare - 79% dintr-o cohortă de 2.403 pacienți au atins o reducere de 75% în scorul de severitate cutanată PASI, după 12 săptămâni, față de doar 44% în cazul etanercept (inhibitor TNF). În ceea ce privește artrita psoriazică, secukinumab conduce la o reducere de 20% în scorul ACR de severitate articulară, la 51-54% dintre pacienți, în 24 de săptămâni, față de 15% dintre pacienții din grupul placebo.

Studiul VOYAGE a comparat **guselkumab** cu adalimumab (inhibitor TNF $\alpha$ ) și a demonstrat superioritatea inhibitorului IL-23. Rezultatele privind eficacitatea guselkumab au fost semnificative statistic, răspunsul a fost rapid și durabil:

- 73% dintre pacienți ating PASI 90 cu guselkumab;
- În cazul adalimumab, se pierde eficacitatea în timp după 48 de săptămâni.
- Cei mai recentți agenți biologici antipsoriaziaci sunt inhibitorii IL23

**tildrakizumab** (2018) și **risankizumab** (2019). Acesta din urmă **s-a dovedit superior** ustekinumab și adalimumab în cadrul a 4 studii de fază III. În cadrul unuia dintre cele 4 studii, Immvent, după 44 de săptămâni:

- 66% dintre pacienții tratați cu risankizumab ating PASI 90, versus 21% în

3 Georgescu S-R et al. Advances in Understanding the Immunological Pathways in Psoriasis. Int J Mol Sci. 2019

cazul celor tratați cu adalimumab;  
- 40% dintre pacienții tratați cu risankizumab ating PASI 100, versus 7% în cazul adalimumab.

### Impactul cardiovascular

Perspectiva asupra psoriazisului s-a extins de-a lungul timpului - considerată frecvent doar o boală dermatologică, astăzi înțelegem că psoriazisul este o boală sistemică, cu manifestări preponderent cutanate și articulare, dar cu impact major asupra întregului organism. Printre comorbiditățile frecvente se numără boli netransmisibile de importanță înaltă: diabetul zaharat și boala cardiovasculară. Astfel, se estimează că **un diagnostic de psoriazis crește riscul de a dezvolta diabet zaharat cu 46%, iar riscul de a suferi un eveniment cardiovascular grav cu 58% (infarct miocardic, accident vascular cerebral)**. Legătura între aceste maladii devine și mai strânsă când observăm numărul ridicat de factori de risc comuni- consumul de alcool, de tutun, dieta dezechilibrată și sedentarismul. Se estimează că 58.6% dintre pacienți prezintă 2 sau mai mulți factori de risc cardiovasculari, iar 28.8% dintre ei 3 sau mai mulți.

Metaanaliza a 18 studii epidemiologice demonstrează faptul ca riscul de aparitie a sindromului metabolic crește de 1.3-5.92 in cazul pacienților cu psoriazis. În plus, unul dintre studii a observat un risc direct proporțional cu severitatea psoriazisului - formele severe prezentau un risc dublu, iar cele ușoare doar cu 20% mai mare<sup>4</sup>. Această observație confirmă **importanța controlului terapeutic al bolii, care poate conduce și la o morbiditate și mortalitate cardiovasculare scăzute**.

Legătura între psoriazis și bolile cardiovasculare este complexă și nu poate fi determinată în mod exact relația de cauzalitate. Printre ipotezele susținute de studii, menționăm **inflamația drept mecanism comun, atât pentru psoriazis, cât și pentru ateroscleroză**. Citokinele care stimulează inflamația cutanată pot contribui și la inflamația vasculară și la tromboză, dar și la stimularea angiogenezei, insulinoresistenței sau a metabolismului lipidic.

Aceste observații fiziopatologice sunt confirmate în utilizarea practică a biologicelor, care pe lângă controlul excelent al leziunilor psoriazice, scad și impactul cardiovascular. Sub tratament cu inhibitori de TNF-alfa, pacienții au

un diagnostic de psoriazis crește riscul de a dezvolta diabet zaharat cu 46%, iar riscul de a suferi un eveniment cardiovascular grav cu 58% (infarct miocardic, accident vascular cerebral)

4 Langan SM et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Psoriasis: A Population-Based Study in the United Kingdom. Journal of Investigative Dermatology. 2012.

un risc cu 50-74% mai mic de a suferi un infarct miocardic<sup>5</sup>.

Date mai recente includ și inhibitorii de interleukine 12/23 și 17 - într-un grup de pacienți cu risc cardiovascular scăzut și forme moderate-severe de psoriazis, administrarea de biologice (inhibitori de TNF-alfa și IL) a condus la scăderea suprafeței totale de plăci aterosclerotice din organism cu 5%, și dintre acestea, cu 6% a suprafeței de plăci non-calcificate (cu riscul cel mai ridicat de ulcerare și tromboză)<sup>6</sup>.

### Obiectivul principal în psoriazis - clearance 100%

Un control optim al psoriazisului nu controlează doar manifestările cutanate și articulare, ci și cele sistemice și cardiovasculare, influențând, astfel, chiar mortalitatea acestei boli. În plus, sunt disponibile mai multe opțiuni terapeutice biologice, cu rezultate bune. În acest context, este important să stabilim clar **obiectivul terapeutic în această boală: tratarea tuturor pacienților cu opțiunea potrivită gradului de severitate, și clearance 100% al manifestărilor cutanate.**

Severitatea bolii este estimată prin scorul PASI (Psoriasis Area and Severity Index), menționat anterior în contextul noilor medicamente biologice, deoarece este principalul parametru în funcție de care se observă eficiența acestora. PASI include suprafața afectată la nivelul fiecărei porțiuni corporale (cap, trunchi, membre superioare și inferioare) și severitatea afectării (eritem, edemă și descumare cutanate) - rezultând un scor de la 0 la 72. În studiile clinice se utilizează scăderea indicelui PASI de-a lungul studiului, pentru fiecare pacient - PASI50 reprezintă proporția de pacienți în cazul cărora scorul PASI a scăzut cu 50%. Cel mai frecvent este utilizat PASI75, însă eficiența crescută a noilor medicamente impune PASI90 sau PASI100 drept ținte viabile.

Impactul clearance-ului complet (PASI100) asupra pacientului este recunoscut. Proporția de pacienți care raportează lipsa impactului asupra vieții de zi cu zi a acestei boli este semnificativ mai mare printre cei care au atins PASI100, față de cei care au răspuns la tratament, însă fără clearance complet, chiar față de cei cu răspunsuri foarte bune, PASI90. Între două vizite medicale, pacienții cu clearance complet erau lipsiți de simptome în mai mult de jumătate din timp. Pacienții cu PASI75 sau mai mult au avut mai puțin de 20% din timpul dintre două vizite fără simptome<sup>7</sup>.

5 Manolis AA et al. Psoriasis and cardiovascular disease: the elusive link. *Int Rev Immunol*. 2019.

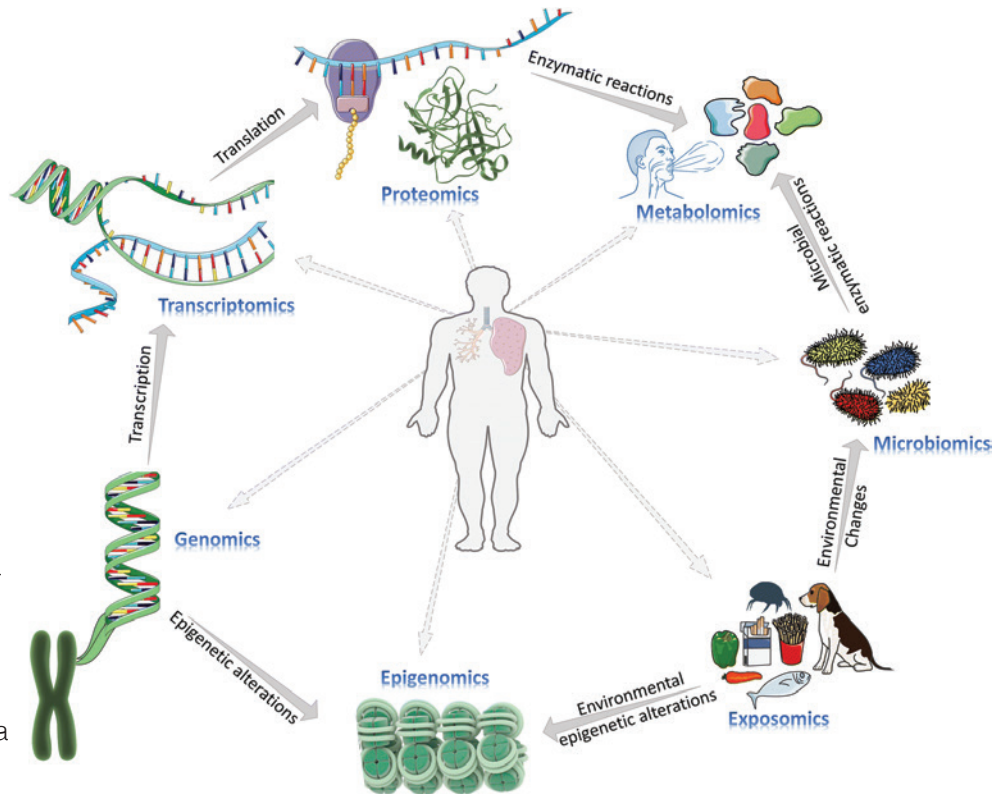
6 Elnabawi YA et al. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study. *Cardiovasc Res*. 2019.

7 Strober B et al. Clinical meaningfulness of complete skin clearance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016.

## Astmul sever

### Concept

Astmul este o boală inflamatorie cronică a căilor aeriene care afectează peste 300 milioane de oameni în întreaga lume. Inițial, mecanismele bolii erau concentrate în jurul răspunsului crescut al limfocitelor T helper 2 și imunoglobulinelor E, care determină hiperreactivitatea căilor aeriene, ceea ce conduce la simptome nespecifice precum wheezingul, dispneea, tusea sau durerea toracică.



Astăzi, astmul este considerat un termen general pentru mai multe boli. Heterogenitatea acestei afecțiuni se traduce prin prezentarea clinică, dar și prin mecanismele care stau la baza remodelării căilor aeriene și profilului inflamator. **Fenotipul** reprezintă caracteristicile observabile care rezultă dintr-o combinație de factori ereditari și de mediu. **Endotipul** descrie mecanismele patofiziologice la nivel celular și molecular<sup>1</sup>. Strategiile sunt îndreptate spre asocierea mecanismelor moleculare cu fenotipul.

În funcție de tipul de celule inflamatorii care se întâlnesc în sângele periferic și în căile respiratorii ale bolnavilor cu astm, boala poate fi clasificată într-un **fenotip eozinofilic** sau **non-eozinofilic**. Astmul eozinofilic este mai bine caracterizat, fiind cunoscută implicarea citokinelor produse de limfocitele T helper 2 (T2-high asthma): Il-4, Il-5 și Il-13. Conform American Journal of Respiratory Medicine, profilul celular din sputa pacienților reflectă cel mai bine inflamația de la nivel pulmonar și este necesară o valoare a eozinofilelor peste 2-3% pentru încadrarea în categoria de astm eozinofilic. Astmul non-eozinofilic (non-T2) apare mai frecvent la adulți, mai ales la femei și în cazul astmului asociat cu obezitatea, poluarea, fumatul sau infecțiile virale/

1 <https://www.intechopen.com/books/asthma-biological-evidences/childhood-and-adult-asthma-phenotype-and-endotype-based-biomarkers>

bacteriene. În cadrul acestor grupuri există o variabilitate importantă. De exemplu, nu toți pacienții cu astm eozinofilic răspund la fel la biologicile care țințesc citokinele implicate în răspunsul Th2. Există mai multe mecanisme propuse pentru astmul non-T2 care nu sunt încă bine caracterizate. Asta înseamnă că pentru pacienții care nu răspund la corticoterapie inhalatorie și care nu pot primi unul dintre noile biologice nu există o alternativă la corticoterapia orală în doze mari.

Pacienții cu **astm sever** au simptome care nu cedează în ciuda tratamentului de intensitate maximă. Aceste categorii de pacienți sunt asociate cu cele mai mari rate de morbiditate și mortalitate și reprezintă o nevoie încă neacoperită în ceea ce privește opțiunile terapeutice.

Pacienții cu astm sever primesc același tip de tratament precum cei cu forme moderate sau ușoare (bronhodilatatoare, corticosteroizi inhalatori). Atunci când terapiile standard nu controlează simptomele, pacienții se confruntă cu exacerbări și sunt introduse terapii suplimentare precum corticoterapia orală (OCS). Tratamentul astmului a fost universal pentru toți pacienții de-a lungul timpului, până la descoperirea unor markeri cheie care au permis tranziția spre o abordare personalizată a bolii, în ultimul deceniu.

**Până la 10% dintre bolnavi prezintă o formă severă de astm**, dificil de controlat și necesită corticoterapie de lungă durată, cu efecte secundare semnificative. Jumătate dintre aceștia prezintă un subtip al bolii caracterizat prin creșterea semnificativă a numărului de eozinofile – o categorie de leucocite implicate în mecanismul care generează hiperreactivitatea căilor aeriene. În cazul acestor pacienți se observă o accentuare a simptomatologiei, un declin semnificativ al funcției pulmonare, precum și o rată crescută de exacerbări.

Se estimează că 400.000 de pacienți cu astm mor prematur în fiecare an. Cel puțin 60% dintre decesele cauzate de astm sunt evitabile.

## Momentul actual

Astmul a fost considerat de-a lungul timpului o boală care afectează mușchii netezi ai căilor aeriene, iar acest concept a determinat dezvoltarea de medicamente bronhodilatatoare. Primul ghid pentru astm a fost scris în 1989 și menționa rolul inflamației în dezvoltarea bolii, precum și beneficiile corticoterapiei.

**Și astăzi, pacienții primesc aceleași tratamente ca acum 30 de ani.**

Se estimează că 400.000 de pacienți cu astm mor prematur în fiecare an. Cel puțin 60% dintre decesele cauzate de astm sunt evitabile.



După 1990 s-au descoperit citokine cheie și mecanisme noi implicate în astm, ceea ce a determinat dezvoltarea de terapii biologice care se adresează cauzelor bolii și nu doar simptomelor. Eficacitatea terapiilor depinde de selecția pacienților, iar acest lucru se poate obține prin utilizarea biomarkerilor. De exemplu, biologicele care țintesc interleukina 5 funcționează mai bine la persoanele cu astm sever, cu creșterea eozinofilelor în sânge.

Astmul sever reprezintă o entitate insuficient înțeleasă și un domeniu în care sunt necesare noi intervenții pentru obținerea de tratamente eficiente. Aproximativ 34 de milioane de oameni din întreaga lume au o formă severă de boală. **Dintre cei cu astm sever, 38% nu obțin un control adecvat al simptomelor în ciuda dozelor ridicate ale tratamentelor standard.**

**Ghidul GINA a fost actualizat în 2019, iar un element accentuat în noul ghid este realizarea distincției dintre astmul sever și astmul necontrolat. Astmul necontrolat este o cauză mai frecventă de simptomatologie persistentă și exacerbări și reprezintă o problemă care poate fi adresată<sup>2</sup>.**

63% dintre pacienții cu astm necontrolat apelează la corticoterapie orală mai mult de o dată pe săptămână în exacerbările bolii, comparativ cu 24% dintre bolnavii la care boala se află sub control.

Astmul necontrolat are un impact major asupra calității vieții pacienților. Un sondaj european a demonstrat că aproximativ 70% dintre aceștia trebuie să restricționeze activitatea fizică, iar impactul personal și social este important<sup>3</sup>.

**Astmul sever afectează doar 10% dintre pacienți, însă astmul sever necontrolat determină 50% din povara economică a bolii.**

În Statele Unite ale Americii se estimează că se cheltuiesc aproximativ 50 miliarde de dolari anual pentru spitalizările determinate de această boală. În Europa, costurile se ridică la 18 miliarde de lire sterline anual. Pacienții cu astm necontrolat au o probabilitate cu 39% mai mare de a apela la servicii de urgență și cu 22% mai mare de a fi spitalizați față de cei care au o boală mai puțin severă și corect monitorizată.

Astmul sever reprezintă o entitate insuficient înțeleasă și un domeniu în care sunt necesare noi intervenții pentru obținerea de tratamente eficiente. Dintre cei cu astm sever, 38% nu obțin un control adecvat al simptomelor în ciuda dozelor ridicate ale tratamentelor standard.

<sup>2</sup> <https://ginasthma.org/>

<sup>3</sup> [https://roomtobreathe.economist.com/?fbclid=IwAR2SbPKY9ZjWxSUKym9I0WCD06HtllFu-yz3C3HaEjR6bhctfjzDdR0q\\_c](https://roomtobreathe.economist.com/?fbclid=IwAR2SbPKY9ZjWxSUKym9I0WCD06HtllFu-yz3C3HaEjR6bhctfjzDdR0q_c)



**Costurile medicale pentru pacienții cu astm sever necontrolat care primesc frecvent corticosteroizi orali este cu 43% mai mare decât a celor care nu primesc această medicație.** Un raport realizat în 2018 de Global Asthma Network arăta că astmul determina la nivel global o pierdere de peste **23 de milioane DALY** (disability-adjusted life years) din cauza bolii, dizabilității sau deceselor precoce și determină 1% din totalul deceselor în majoritatea țărilor din lume<sup>4</sup>.

**În secolul 21, persoane de 20–30 de ani primesc un tratament cu efecte secundare multiple care le afectează profund calitatea vieții.**

**Utilizarea pe termen lung a corticoterapiei orale** determină acțiuni precum osteoporoză, boli cardiovasculare, cataractă, diabet, depresie etc. Folosirea pe termen scurt a acestui tratament dublează riscul de fracturi, triplează riscul de tromboză și crește de 5 ori riscul de sepsis, conform unui studiu realizat în SUA.

Dacă în cazul astmului eozinofilic apar din ce în ce mai multe opțiuni terapeutice, pentru astmul non-T2 tratamentele sunt limitate. Factorii declanșatori ai bolii sunt incomplet caracterizați, iar răspunsul la tratamentul standard precum corticosteroizii inhalatori este insuficient. În cazul tratamentului cu doze mari de OCS la pacienții care nu răspund la corticoterapie, riscurile depășesc beneficiile.

Tratamentul astmului sever este complex, deoarece nu răspunde la fel la tratamentul considerat standard.

Astmul sever reprezintă o afecțiune heterogenă, multifactorială. Lipsa de răspuns la corticoterapie este cauzată fie de lipsa de aderență la tratament, fie de un tip al bolii particular (non-T2), fie există rezistență față de medicamentele uzuale.

În acest context, identificarea de biomarkeri care pot fi obținuți prin metode non-invasive este un punct esențial. Selectarea pacienților pe baza unor indicatori relevanți ar putea fi de importanță majoră pentru realizarea studiilor clinice, dar și în practică.

În secolul 21, persoane de 20–30 de ani primesc un tratament cu efecte secundare multiple care le afectează profund calitatea vieții.

4 <https://www.asthma.org.uk/60a27fe6/globalassets/campaigns/publications/ae-report-final-approved.pdf>

## Rolul medicamentelor biologice

Trecerea spre o abordare personalizată în controlul astmului a fost marcată de apariția terapiilor biologice. Caracterizarea țintelor moleculare în astm permite identificarea unor grupuri de pacienți care beneficiază de terapii biologice. Strategiile clasice care se bazează pe tratamente nespecifice precum bronhodilatatoare și corticoterapie nu funcționează la fel de bine pentru toți pacienții.

**Omalizumab** este primul tratament biologic aprobat de EMA și FDA pentru astmul sever, care țintește anticorpii IgE. Studiile randomizate au demonstrat că tratamentul reduce exacerbările, spitalizările și utilizarea corticoterapiei orale la pacienții cu astm moderat și sever<sup>5</sup>. Pacienții care au valori ridicate ale eozinofilelor în sângele periferic au un răspuns mai bun în ceea ce privește ameliorarea exacerbărilor bolii. Cu toate acestea, încă este o provocare descoperirea unor biomarkeri predictivi semnificativi.

**Benralizumab** a fost aprobat de FDA în noiembrie 2017 pentru tratamentul astmului eozinofilic sever, iar anul următor a primit aprobarea și în UE. Benralizumab reduce rata exacerbărilor din astm și determină o scădere cu până la 75% a dozei de corticosteroizi orali, conform datelor din studiile clinice care au condus la aprobarea medicamentului.

Alți anticorpi monoclonali deja aprobați în SUA și UE sunt **mepolizumab, reslizumab, dupilumab**<sup>6</sup>.

Astmul cuprinde mai multe tipuri de afecțiuni complexe, determinate de o combinație de factori genetici și de mediu. De asemenea, este posibil ca o anumită formă a bolii să se schimbe de-a lungul timpului. Progresele în controlul astmului au fost lente în ultimii 30 de ani deoarece tratamentul s-a bazat pe indicatori clinici ai severității bolii și nu atât de mult pe mecanismele moleculare.

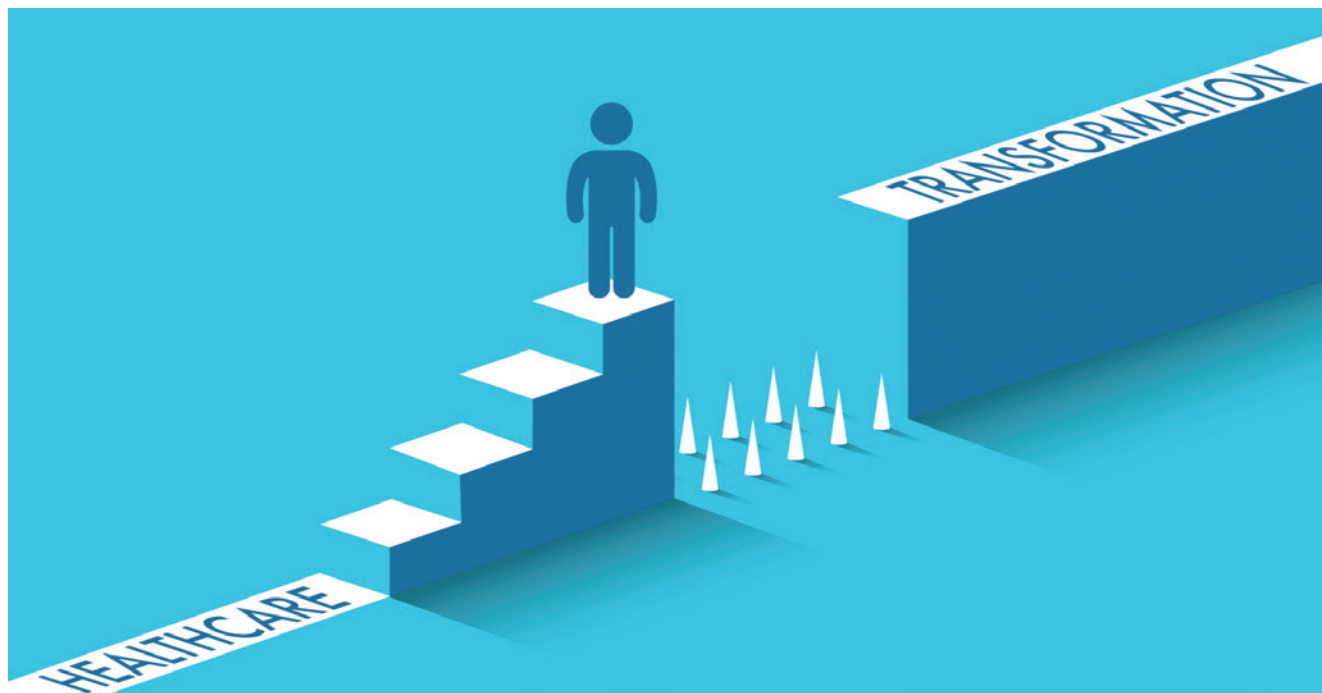
Identificarea de noi ținte moleculare care pot deveni biomarkeri pentru prognosticul și ghidarea tratamentului pacienților reprezintă provocări importante la momentul actual.

Caracterizarea țintelor moleculare în astm permite identificarea unor grupuri de pacienți care beneficiază de terapii biologice. Strategiile clasice care se bazează pe tratamente nespecifice precum bronhodilatatoare și corticoterapie nu funcționează la fel de bine pentru toți pacienții

5 <https://link.springer.com/article/10.1007/s41030-019-00109-1#Sec3>

6 <https://link.springer.com/article/10.1007/s41030-019-00109-1#Sec11>

## SECȚIUNEA III: Recomandări pentru Strategia Națională de Sănătate 2021-2027



Strategia Națională de Sănătate 2021-2027, care urmează a fi elaborată pe parcursul anului 2020, reprezintă documentul esențial pentru definirea priorităților în materie de sănătate publică și, din această perspectivă, trebuie să devină sursa principală pentru celelalte documente (de exemplu, Planul Național de Cancer).

Strategia Națională de Sănătate 2021-2027 trebuie să pună în centru nu numai cetățeanul/pacientul, ci mai ales abordarea personalizată a nevoilor acestuia în privința menținerii sau redobândirii stării de sănătate. Personalizarea asistenței medicale preventive sau curative este acum posibilă (iar tendința va fi din ce în ce mai accentuată până la orizontul anului 2027), pe fondul evoluției tehnologiilor digitale și omice și a dezvoltării domeniului datelor în medicină.

La nivelul anului 2027, pe baza datelor pe care le avem la dispoziție în acest moment, putem realiza următoarele predicții:

- un pacient cu cancer pulmonar stadiul III, diagnosticat la timp, complet și tratat în secvența corectă, are șansa să se vindece, nu doar să țină boala sub control

- un pacient cu psoriazis va avea remisiunea completă a leziunilor cutanate și un risc cardio-metabolic redus, asemănător cu cel al unei persoane sănătoase
- un pacient cu hemofilia poate fi declarat vindecat ca urmare a accesului la o terapie genică
- infarctul miocardic va putea fi prevenit în acele familii în care există un astfel de istoric, dar la care se va realiza screening în cascadă pentru hipercolesterolemia familială, urmat de tratament specific
- testarea comprehensivă a cancerului va include, pe lângă datele genomice (disponibile și în prezent), și informații despre ARN, proteine și metabolism, pe baza cărora se va personaliza tratamentul într-o măsură din ce în ce mai mare

**Este de la sine înțeles că, pentru a încorpora acest tip de inovații și pentru ca exemplele anterioare să devină realitate, sistemul de sănătate trebuie să se adapteze și să se transforme, pe câteva paliere:**

## Educație

Studentilor la medicină, medicilor și celorlalți profesioniști în domeniul sănătății trebuie să li se facă o nouă ofertă educațională, adaptată celei de-a patra revoluții industriale. Universitățile de Medicină și Colegiul Medicilor din România trebuie să reformeze curricula de pregătire și formare, pentru a încorpora noile tehnologii și concepte. Altfel, va deveni extrem de dificilă livrarea de servicii medicale adaptate avansului științific. Din această perspectivă, în privința medicamentelor biologice, se impune promovarea unor programe de informare și educare pentru dezvoltarea în teritoriu a competențelor în privința prescrierii medicamentelor biologice și a managementului bolnavilor, în acele arii terapeutice în care folosirea medicamentelor biologice este în fază incipientă (astm bronșic). În același context, trebuie protejat actul medical prin adaptarea cadrului legislativ (acte normative și norme metodologice) pentru păstrarea și consolidarea deciziei medicale în privința prescrierii tratamentului biologic, precum și în privința schimbării tratamentului biologic, în detrimentul criteriilor economice sau care țin de sistemul de achiziții publice.

## Servicii medicale

România are nevoie de un nou tip de contract social între asigurați și principalul asigurator, Casa Națională de Asigurări de Sănătate, punând în centru nevoile asiguraților. Serviciile medicale (preventive și curative)

În prevenția bolilor netransmisibile, se impune formularea unui nou model de prevenție personalizată, care să plece de la individ, nu de la evoluția naturală a bolilor și de la ceea ce poate oferi sistemul de sănătate, cum este cazul acum.

trebuie adaptate nevoilor individuale ale persoanelor. În prevenția bolilor netransmisibile, se impune formularea unui nou model de prevenție personalizată, care să plece de la individ, nu de la evoluția naturală a bolilor și de la ceea ce poate oferi sistemul de sănătate, cum este cazul acum.

## Parteneriat și organizare

Sistemul public, operatorii privați și mediul non-profit trebuie să lucreze împreună, nu în competiție, pentru a maximiza oferta pentru fiecare cetățean. În condițiile în care resursele (umane, financiare, logistice etc) sunt limitate, devine obligatorie identificarea zonelor de competență și implicarea pe palierul adecvat, evitând astfel atât pierderea resurselor, cât și duplicarea efortului, în lipsa colaborării. În privința medicinei genomice, doar printr-un parteneriat științific de anvergură cu marile centre de medicină genomică, România poate să-și creeze propria infrastructură de medicină genomică, poate să-și formeze în timp scurt propriul corp de specialiști pregătiți la cel mai înalt nivel, poate să re-starteze cercetarea medicală și să implementeze medicina genomică în sistemul de sănătate, cu beneficii pentru fiecare cetățean, dar și pentru sistem, în ansamblu.

## Acces și finanțare

Așa cum din ce în ce mai multe tratamente sunt personalizate, trebuie personalizate și modalitățile de acces și finanțare a inovațiilor disruptive în sistemul de sănătate. Terapiile genice și terapiile celulare (ambele categorii, complet diferite de ceea ce clasic înțelegem prin terapie) trebuie să beneficieze de o cale distinctă din perspectiva accesului (evaluarea tehnologiilor medicale) și a finanțării (un alt tip de contract, o linie de buget distinctă). Biomarkerii și testările genomice comprehensive, de asemenea, trebuie să beneficieze de finanțare distinctă (și de un protocol valabil la nivel național). În privința accesului, se impune definirea legislației pentru administrarea off-label a tratamentelor (mai ales în oncologie, pe fondul utilizării testărilor genomice comprehensive), dar și pentru facilitarea accesului la studii clinice și la mecanismele de compassionate use.

## Digitalizare

Setarea cadrului legal și instituțional pentru medicina digitală în România reprezintă o urgență. Din perspectiva pacienților, registrele de boală trebuie să aibă ca obiectiv principal colectarea de date cu scopul de a

În privința medicinei genomice, doar printr-un parteneriat științific de anvergură cu marile centre de medicină genomică, România poate să-și creeze propria infrastructură de medicină genomică

îmbunătăți practica medicală curentă și de a oferi pacientului cea mai bună asistență medicală posibilă. Registrele de boală trebuie să aibă un design și funcționalități care să permită pacientului să contribuie, la rândul lui, cu date (provenind din automăsurarea unor parametri sau din completarea unor chestionare privind calitatea vieții). Un exemplu ar putea fi introducerea în Programul Național de Hemofilie a obligativității folosirii aplicațiilor care permit personalizarea tratamentului.

Setarea cadrului legal și instituțional pentru medicina digitală în România reprezintă o urgență.

## Cercetare și practică medicală

La nivelul anului 2027, pentru multe arii terapeutice, distanța dintre cercetare și aplicarea clinică va fi din ce în ce mai mică sau, în multe cazuri, inexistentă. Aplicabilitatea rezultatelor studiilor clinice care evaluează diverși determinanți ai stării de sănătate (activitate fizică, nutriție) este imediată și trebuie să se regăsească în oferta de servicii medicale a doua zi după publicarea în revistele științifice. De exemplu, acumularea de date despre stilul de viață (care influențează în cea mai mare măsură apariția bolilor) va crește exponențial, pe măsură ce numărul oamenilor care-și automonitorizează diverși parametri este din ce în ce mai mare.

## Ghiduri și protocoale

Rolul acestora va fi din ce în ce mai mare, pe măsură ce datele științifice determină, cum am constatat în capitolele anterioare, o transformare a modului în care sunt înțelese bolile. Tradițional, este descrisă inerția clinică - tendința medicilor de a trata pacienții conform obișnuinței, făcând abstracție de noile tehnologii. Pentru ca pacienții să beneficieze rapid de noile inovații, este necesară actualizarea ghidurilor și a protocoalelor în timp real și în acord cu actualizările realizate de marile societăți profesionale internaționale (de exemplu, pentru diabetul zaharat).

## Recomandări pentru Planul Național pentru Controlul Cancerului

### 1. Asigurarea unui cadru strategic pentru controlul cancerului

1.1. Prioritizarea cancerului de către Guvern în contextul creșterii poverii bolii la nivel național și în contextul Planului European de Luptă împotriva Cancerului

## 1.2. Dezvoltarea Planului Național de Cancer și a Registrului Național de Cancer

1.3. Dezvoltarea unui program de diagnostic de precizie pentru cancer. În acele tipuri de cancer în care biomarkerii sunt validați științific și pentru acele medicamente a căror prescriere este condiționată de existența unui biomarker, pacientul nu trebuie să primească niciun tratament înainte de efectuarea obligatorie a testelor pentru determinarea biomarkerilor. Realizarea unui diagnostic de precizie determină alegerea unui medicament personalizat, în funcție de profilul molecular, evitând costurile inutile (directe - cu tratamentul administrat unor pacienți care oricum nu ar beneficia, și indirecte - asociate efectelor adverse ale medicamentelor administrate în lipsa unei testări specifice). • Constituirea, la nivelul CNAS, a unui fond pentru decontarea costului testelor necesare pentru diagnosticul de precizie al cancerului, la care să contribuie proporțional și mediul privat. Pentru cancerul pulmonar non-microcelular, specific, urmarea recomandărilor din Documentul de Poziție “Biomarkeri în cancerul pulmonar non-microcelular”, elaborat de Centrul pentru Inovație în Medicină.

1.4. Dezvoltarea de programe de prevenție primară la nivel național care vizează fumatul, obezitatea și consumul de alcool și programe de prevenție secundară pentru cancerule de col uterin, colorectal și de sân;

1.5. Constituirea Registrului Național de Cancer și dezvoltarea altor instrumente ICT esențiale, precum dosarul electronic al pacientului, extrem de util în special pentru patologia oncologică în contextul acumulării masive de date medicale. Crearea și dezvoltarea acestor componente ICT ar putea crea premisele și pentru restartarea cercetării clinice în oncologie, în România (pe fundamentul bioinformatic)

## 2. Asigurarea cadrului necesar pentru punerea în aplicare a planului strategic și a monitorizării acestuia

2.1. Consolidarea și extinderea centrelor comprehensive de cancer cu abordare multidisciplinară

2.2. Conectarea centrelor de oncologie locală la o rețea regională / națională de comisii oncologice (tumor boards)

Aplicabilitatea rezultatelor studiilor clinice care evaluează diverși determinanți ai stării de sănătate (activitate fizică, nutriție) este imediată și trebuie să se regăsească în oferta de servicii medicale a doua zi după publicarea în revistele științifice.



### **3. Accelerarea timpului necesar pentru asigurarea accesului pacienților la tratamente noi**

3.1. Introducerea evaluării farmacoeconomice pe termen lung pentru noile terapii, inclusiv prin introducerea unei căi rapide de evaluare și compensare pentru medicamentele imunooncologice care-și demonstrează valoarea rapid în studiile clinice și sunt recunoscute ca atare de EMA

3.2. Definirea legislației în materie de compassionate use și alte mecanisme de early access, care ar putea favoriza accesul inclusiv la imunoterapii

3.3. Îmbunătățirea metodologiei de rambursare pentru a permite încheierea de contracte cost-volum multianuale

3.4 Aprobarea în UE a primelor terapii celulare CAR-T pune sistemul de sănătate din România în fața unei provocări fără precedent, pentru că asigurarea accesului pacienților la aceste tratamente presupune transformări pe mai multe planuri: infrastructură performantă, formare profesională, evaluare HTA și compensare. În acest sens, recomandăm înființarea unui grup de lucru, în cadrul unui PPP, care să realizeze o strategie și un plan de acțiune pentru terapiile celulare CAR-T în România.

### **4. Îmbunătățirea sustenabilității controlului cancerului**

4.1. Creșterea bugetelor naționale de oncologie, ținând seama de ratele mai mari de mortalitate și de raportul defavorabil mortalitate / incidență

4.2. Constituirea unui fond pentru accesul la inovație, din care să poată fi acoperite costurile cu noile terapii, în primele faze de utilizare, dar care să garanteze și accesul continuu la aceste tratamente

4.3. Abordarea problemelor de consum ineficient al resurselor și redirectionarea resurselor către finanțarea intervențiilor ce și-au dovedit eficiența

4.4. Dezvoltarea infrastructurii pentru studii clinice, pentru a facilita accesul timpuriu al pacienților

## Medicamente aprobate EMA 2019

Arii terapeutice	Indicații
<b>ONCOLOGIE</b>	
Libtayo (cemiplimab)	În monoterapie pentru a trata adulții care au carcinom cutanat cu celule scuamoase, când cancerul este local avansat sau metastazat, nu poate fi îndepărtat chirurgical și nu răspunde la radioterapie.
Lorviqua (lorlatinib)	Tratamentul în monoterapie al adulților cu cancer pulmonar non-NSCLC, atunci când boala este avansată și „ALK-positivă”, și nu a răspuns anterior la medicamente din aceeași clasă: alectinib, ceritinib și crizotinib.
Pazenir (paclitaxel)	Tratamentul (monoterapic) cancerului de sân metastatic la pacienții adulți care nu au răspuns la tratamentul de primă linie și pentru care nu este indicată terapia standard care conține antraciclină. Pazenir în combinație cu carboplatin este indicat pentru tratamentul de primă linie a NSCLC la pacienții adulți pentru care intervenția chirurgicală sau radioterapia nu sunt indicate.
Talzenna (talazoparib)	Utilizat în monoterapie pentru cancerul de sân HER2-negativ cu mutații BRCA, metastazat, la pacienții care nu au răspuns anterior altor tratamente.
Vizimpro (dacomitinib)	Tratamentul (în monoterapie) adulților cu NSCLC, avansat sau metastatic, cu mutație EGFR.
Vitrakvi (larotrectinib)	Primul tratament „tumor-agnostic” pentru cancerurile solide care prezintă fuziuni NTRK.
<b>BOLI INFECTIOASE</b>	
Atazanavir Krka (atazanavir)	Tratamentul pacienților în vârstă de cel puțin 6 ani, infectați cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1), în combinație cu ritonavir în doze mici și alte medicamente antivirale.
Dectova (zanamivir)	Tratamentul gripei cauzată fie de virusul gripal A sau B la adulți și copii (începând cu vârsta de 6 luni), atunci când virusul este rezistent la alte tratamente antigripale sau când alte tratamente antivirale, inclusiv zanamivir inhalat nu sunt adecvate pentru pacient.
Dovato (dolutegravir / lamivudină)	Tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV1) la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani, care au o greutate de cel puțin 40kg.
Posaconazole Accord (posaconazole)	Antifungic pentru tratamentul adulților atunci când tratamentele cu alte medicamente antifungice (amfotericină B, itraconazol sau fluconazol) nu pot fi tolerate sau au eșuat: aspergiloza invazivă (infecție fungică cauzată de Aspergillus), fusarioza (infecție fungică cauzată de Fusarium), cromoblastomicoza și micetomul (infecții fungice pe termen lung ale pielii sau a țesutului de sub piele). coccidioidomicoza (infecție fungică a plămânilor cauzată de inhalarea sporilor). Utilizat și pentru a preveni infecțiile fungice invazive la pacienții al căror sistem imunitar este slăbit din cauza tratamentelor pe care le primesc pentru cancerurile de sânge sau măduvă osoasă sau medicamente utilizate în transplantul de celule stem hematopoietice.
Posaconazole AHCL	Indicațiile de mai sus + tratament de primă linie pentru „thrush”, o infecție fungică a gurii și gâtului cauzată de Candida. Este utilizat la pacienții a căror infecție este severă sau la pacienții cu sistem imunitar slăbit, atunci când este puțin probabil să funcționeze medicamentele aplicate topic.
Quofenix (delafloxacină)	Antibiotic utilizat la adulți pentru a trata infecțiile bacteriene ale pielii și țesuturilor subcutanate.
Recarbrio (imipenem / cilastatină / relebactam)	Antibiotic utilizat pentru tratarea adulților cu infecții cauzate de bacterii din clasa bacteriilor aerobe Gram-negative, indicat când alte tratamente s-ar putea să nu dea rezultate.
Trogarzo (ibalizumab)	Tratamentul adulților infectați cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 (HIV-1), administrat împreună cu alte medicamente HIV, atunci când niciuna dintre combinațiile standard nu funcționează pentru a controla infecția, deoarece virusul este rezistent la ele.
<b>NEUROLOGIE</b>	
Ajovy (fremanezumab)	Prevenția migrenei la adulții care au migrene cel puțin 4 zile pe lună.
Epidyolex (canabidiol)	Tratamentul convulsiilor asociate cu două forme severe de epilepsie: sindromul Lennox-Gastaut și sindromul Dravet la pacienții cu vârstă de peste 2 ani, în combinație cu clobazam.

<b>Arii terapeutice</b>	<b>Indicații</b>
Inbrija (levodopa)	Tratamentul simptomatic al adulților cu boală Parkinson, în perioadele „off”, când pacienții experimentează mai multe dificultăți motrice, în timp ce își iau tratamentul obișnuit.
Lacosamide UCB (lacosamida)	Tratarea convulsiilor cu debut parțial la pacienții cu epilepsie, în vârstă de 4 ani sau mai mult. Poate fi utilizat pentru a trata convulsii cu debut parțial cu sau fără generalizare secundară, în monoterapie sau în combinație.
Mayzent (siponimod)	Primul și singurul tratament administrat oral aprobat în Europa, destinat pacienților adulți cu scleroză multiplă secundară progresivă activă.
Striascan (ioflupane)	Este un medicament de diagnostic, utilizat pentru a detecta pierderea de celule nervoase într-o zonă a creierului numită striatum, în special celulele care eliberează dopamina, un mesager chimic. Diagnostichează adulții cu tulburări de mișcare, precum cele din Parkinson, dar și unele forme de demență.
<b>HEMATOLOGIE</b>	
Arsenic trioxide Accord (trioxid de arsenic)	Tratamentul adulților cu leucemie promielocitară acută (APL), o formă rară de leucemie (cancerul globulelor albe).
Azacidine Accord (azacidina)	Tratamentul adulților cu următoarele boli, dacă nu pot avea transplant de celule stem hematopoietice: sindroame mielodisplastice, leucemie mielomonocitică cronică, AML care s-a dezvoltat dintr-un sindrom mielodisplastic și AML (când măduva osoasă are mai mult de 30% celule anormale).
Azacidine Celgene (azacidina)	Aceleași indicații ca Azacidine Accord
Bortezomib Fresenius Kabi (bortezomib)	Tratamentul mielomului multiplu și limfomului celulelor mantale, în anumite grupuri de pacienți, în combinație cu alte medicamente.
Deferasirox Accord (deferasirox)	Tratamentul supraîncărcării cronice de fier. Generic al medicamentului Exjade
Deferasirox Mylan (deferasirox)	Aceleași indicații ca mai sus. Generic al medicamentului Exjade
Doptelet (avatrombopag)	Prevenția sângerării excesive la adulții cu trombocitopenie, cauzată de bolile hepatice de lungă durată, în cazul unei proceduri invazive.
Esperoct (turoctocog alfa pegol)	Tratarea și prevenirea sângerării la pacienții cu hemofilia A, adulți și copii începând cu vârsta de 12 ani.
Grasustek (pegfilgrastim)	Medicament utilizat la pacienții cu cancer pentru a ajuta la neutropenie (niveluri scăzute de neutrofile), un efect secundar comun al chimioterapie. Este administrat în special pentru a reduce durata neutropeniei și pentru a preveni neutropenia febrilă. Biosimilar al Neulasta.
Ivozall (clofarabine)	Generic al Evoltra. Tratarea copiilor și adulților până la 21 de ani care au leucemie limfoblastică acută (ALL), când boala nu a răspuns sau a revenit după cel puțin alte două tratamente și când nu se așteaptă să funcționeze alt tratament.
Polivy (polatuzumab vedotin)	Tratarea adulților cu limfom difuz cu celule B mari (DLBCL) recidivant sau care a încetat să mai răspundă la alte tratamente și care nu pot avea un transplant de măduvă osoasă. Este utilizat în combinație cu alte două medicamente, bendamustina și rituximab. Are statut de „medicament orfan”.
Tavlesse (fostamatinib)	Tratarea adulților cu trombocitopenie imună cronică. Se folosește atunci când alte tratamente nu au funcționat.
Ultomiris (ravulizumab)	Tratarea adulților cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (PNH), care prezintă simptome ale bolii, precum și la pacienții care au un nivel sanguin stabil al enzimei lactat dehidrogenază (LDH). Trebuie utilizat după ce pacienții au fost tratați cu eculizumab (un alt medicament pentru PNH) cel puțin în ultimele 6 luni.
Xospata (gilteritinib)	Tratamentul pacienților adulți care au leucemie mieloidă acută refractară sau recidivantă (AML) cu mutație FLT3.
Xromi (hydroxycarbamide)	Medicament utilizat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste doi ani care au boala celulelor seceră, o boală genetică, pentru a preveni complicațiile vaso-ocluzive. Xromi este un „medicament hibrid”. Acest lucru înseamnă că este similar cu un „medicament de referință” (Hydrea) care conține aceeași substanță activă.
Zynteglo (Autologous CD34+ cells encoding BA-T87Q-globin gene)	Tratamentul pacienților cu forme grave de beta talasemie, care impun dependența de transfuzii de sânge pe termen lung.
<b>IMUNOLOGIE/REUMATOLOGIE/TRANSPLANT</b>	
Amsparity (adalimumab)	Biosimilar al Humira. Medicament care acționează asupra sistemului imunitar, utilizat în tratarea psoriazisului în plăci, artritei psoriazice, artritei reumatoide, artritei idiopatice juvenile poliarticulare și artritei legate de entezită, spondiloartrita axială, Boala Crohn, colita ulcerativă, hidradenita supurativă, uveită non-infecțioasă.

<b>Arii terapeutice</b>	<b>Indicații</b>
Idacio (adalimumab)	Aceleași indicații, biosimilar al Humira.
Kromea (adalimumab)	Aceleași indicații, biosimilar al Humira.
Pegfilgrastim Mundipharma (pegfilgrastim)	Biosimilar al Neulasta. Tratarea simptomelor neutropeniei la pacienții cu anumite cancere hematologice.
Rinvoq (upadacitinib)	Tratarea adulților cu artrită reumatoidă, moderată sau severă. Poate fi utilizat singur sau cu metotrexat, un alt medicament pentru artrita reumatoidă.
<b>ENDOCRINOLOGIE</b>	
Baqsimi (glucagon)	Tratamentul hipoglicemiei severe la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 4 ani sau mai mari care au diabet.
Isturis (osilodrostat)	Medicament orfan. Tratamentul adulților cu sindromul Cushing.
Evenity (romosozumab)	Tratarea osteoporozei. Se utilizează la femeile care au trecut prin menopauză și care au osteoporoză severă.
Qtrilmet (metformin hydrochloride / saxagliptin / dapagliflozin)	Tratamentul diabetului de tip 2 la adulții a căror glicemie nu este controlată suficient cu metformin combinat fie cu saxagliptin, fie cu dapagliflozin.
Zynquista (sotagliflozin)	Tratamentul diabetului zaharat de tip 1 la adulții supraponderali (în combinație cu insulină).
<b>BOLI METABOLICE</b>	
Palyzinq (pegvaliase)	Medicament orfan. Tratarea fenilcetonuriei (PKU) la adulți și adolescenți, începând cu vârsta de 16 ani.
Waylivra (volanesorsen)	Medicament orfan. Tratarea sindromului de chilomicronemie familială (FCS).
<b>PNEUMOLOGIE</b>	
Temybric Ellipta (fluticasone furoate / umeclidinium / vilanterol)	Ameliorarea simptomelor bolii pulmonare obstructive cronice moderate (severe) – BPOC.
<b>VACCINURI</b>	
Ervebo - Ebola Zaire Vaccine (rVSVΔG-ZEBOV-GP, live)	Imunizarea adulților cu vârsta de 18 ani și mai mari împotriva bolii virusului Ebola, cauzată de virusul Ebola Zaire.
<b>GASTROENTEROLOGIE</b>	
Cufence (trientine dihydrochloride)	Tratamentul pacienților cu vârsta de 5 ani și mai mari cu boala Wilson, care nu pot lua D-penicilamina, un alt medicament pentru această afecțiune.
<b>OFTALMOLOGIE</b>	
Beovu (brolucizumab)	Tratamentul adulților cu forma „umedă” de degenerare maculară legată de vârstă (AMD).
Rhokiinsa (netarsudil)	Soluție de picături de ochi, utilizată pentru a reduce presiunea în interiorul ochiului la adulții care au glaucom cu unghi deschis.
<b>CARDIOLOGIE</b>	
Ambrisentan Mylan (ambrisentan)	Medicament generic. Tratamentul adulților cu hipertensiune arterială pulmonară.
Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Mylan (clopidogrel / acetylsalicylic acid)	Medicament generic. Prevenția problemelor cauzate de cheagurile de sânge și întărirea arterelor, cum ar fi infarctul miocardic, la adulții care iau deja clopidogrel și acid acetilsalicilic sub formă de tablete separate.
Giapreza (angiotensin II)	Tratamentul adulților cu tensiune arterială periculos de scăzută (afecțiune cunoscută sub numele de șoc).
Ondexxya (andexanet alfa)	Oprirea sângerărilor care pot pune viața în pericol sau necontrolate la adulții care iau medicamente anticoagulante ca apixaban sau rivaroxaban.

<b>Arii terapeutice</b>	<b>Indicații</b>
<b>PSIHIATRIE</b>	
Dexmedetomidine Accord (dexmedetomidine)	Medicament generic, utilizat pentru sedarea adulților.
Sixmo (buprenorphine)	Implant utilizat pentru a trata dependența de medicamente opioide, cum ar fi heroina sau morfina.
Spravato (esketamine)	Tratamentul adulților cu depresie majoră care este rezistentă la tratament. Este utilizat în combinație cu un medicament SSRI sau SNRI (alte antidepresive) atunci când cel puțin alte două tratamente au eșuat.
Sunosi (solriamfetol)	Medicament utilizat pentru a îmbunătăți starea de veghe și pentru a reduce somnolența excesivă în timpul zilei la adulți cu narcolepsie sau apnee obstructivă de somn.
<b>DERMATOLOGIE</b>	
Nuceiva (toxină botulinică tip a)	Medicament utilizat pentru a îmbunătăți temporar aspectul liniilor verticale încruntate dintre sprâncene.
Skyrizi (risankizumab)	Tratarea psoriazisului în plăci, la adulți cu boală moderată până la severă și care necesită tratament sistemic (tratament cu medicamente administrate pe cale orală sau prin injecție).
<b>URO-NEFROLOGIE</b>	
Febuxostat Krka (febuxostat)	Medicament generic, utilizat pentru a trata adulții cu hiperuricemie de lungă durată, care prezintă semne de acumulare de cristale, incluzând artrita gutoasă.
LysaKare (arginine / lysine)	Medicament utilizat pentru a proteja rinichii împotriva radiației produse în timpul tratamentului cancerului cu un medicament radioactiv numit lutetiu ( <sup>177</sup> Lu) oxodotreotidă.
Sensstend (lidocaine / prilocaine)	Tratamentul bărbaților cu ejaculare precoce primară (pe tot parcursul vieții), atunci când ejacularea are loc în mod regulat înainte de penetrare sau prea devreme.



**“State of the Innovation”** este raportul anual realizat de Centrul pentru Inovație în Medicină pentru mediul politic din România.

**Pentru detalii suplimentare:**

Dr. Marius Geantă

Președinte Centrul pentru Inovație în Medicină

**Email:** [marius.geanta@ino-med.ro](mailto:marius.geanta@ino-med.ro)

**Telefon:** 0745.020.878



**InoMed**

Centrul pentru inovație  
în medicină

—  
**State**

**of**

**7** **innovation**  
—



**2020**

