



InoMed

Centrul pentru inovație
în medicină

Carta albă a terapiilor celulare



2020



Carta albă a terapiilor celulare 2020

Sumar

- I.** Context
- II.** Terapia Celulară
- III.** CAR-T: terapie genică, celulară și imunoterapie
- IV.** Cum se obține terapia CAR-T
- V.** Terapii CAR-T aprobate
- VI.** Unde se administrează CAR-T
- VII.** Accesul la terapie: provocări actuale
- VIII.** Modele internaționale de acces: introducerea de mecanisme inovatoare de rambursare
- IX.** Ce urmează?
- X.** Măsuri pentru România

CARTA ALBĂ A TERAPIILOR CELULARE

Carta albă a Terapiilor Celulare 2020 materializează angajamentul ferm pentru asigurarea accesului pacienților români la cele mai avansate progrese științifice și la cele mai eficiente terapii personalizate disponibile la momentul actual la nivel mondial. Scopul ei fundamental este de a stabili un set integrat și cuprinzător de măsuri și acțiuni pe termen mediu și lung în domeniul producției, rambursării, administrării către pacienți, urmăririi de farmacovigilență și a rezultatului medical pentru terapiile celulare în România, menite să asigure că pacienții români vor beneficia de aceste terapii în condiții optime, la cel mai înalt nivel medical, științific și al profilului de siguranță farmaceutică.

Odată cu disponibilitatea terapiilor celulare, suntem martorii unui moment important al istoriei sistemului de sănătate românesc, când se deschide calea pentru un viitor cu oportunități extraordinare de dezvoltare în direcția terapiilor genice, dar care, în același timp, aduce cu sine și un context de generare de legislație și alocare de finanțare plin de incertitudini, în schimbare, cu provocări care transcend de multe ori granița dintre convențional și inovativ. Acest nou context științific ne obligă la nivel moral, etic și volitional să luăm măsuri extraordinare și să regândim modul de funcționare și interacțiune a tuturor componentelor sistemului de sănătate, Ministerului Sănătății și Casei Naționale de Asigurări de Sănătate revenindu-le un rol esențial în stabilirea unui cadru legal, de novo, pentru administrarea terapiilor celulare.

În contextul pandemic actual, poate mai mult decât în trecut, domeniul sănătății este recunoscut ca fiind unul dintre domeniile prioritare pentru întreg statul român, fapt concretizat atât în implementarea unor politici de sănătate care să deservească situația epidemiologică actuală, cât și prin asigurarea resurselor și finanțărilor necesare dezvoltării opțiunilor de tratament disponibile pentru bolnavii cronici sau acuti, bolnavi care pe parcursul mai multor ani, trecuți și viitori, își pun speranțele și viața în mâinile medicilor și administrației publice din România.

Dincolo de atenția pentru pacientul român, vom acționa pentru a intensifica relevanța României de pionier la nivel regional în domeniul sănătății. Manifestăm o preocupare permanentă pentru a transpune în practică, în mod integrat și unitar această viziune asupra sistemului de sănătate, în strânsă corelare cu obiectivele stabilite în Strategia Națională de Sănătate, care asigură un fundament solid pentru transformarea și modernizarea sistemului român de sănătate.

TERAPIILE CELULARE CAR-T

I. Context

Medicamentele dezvoltate pornind de la ideea că acestea funcționează la fel pentru fiecare persoană sunt de domeniul trecutului. Progresele genomicii și biotehnologiei permit astăzi redefinirea patologiei umane. Una dintre cele mai mari provocări ale umanității, cancerul, include peste 200 de boli diferite¹. Înțelegerea biologiei cancerului la nivel de detaliu s-a tradus prin decizii terapeutice mai bune. Cu toate acestea, există categorii de pacienți cu boală avansată, refractară sau recidivată, pentru care există provocări în a induce răspunsuri terapeutice complete sau remisiune durabilă. Combinarea mai multor strategii este astăzi posibilă prin extinderea arsenalului terapeutic – terapii țintite, imunoterapii, terapii celulare.

O contribuție importantă în progresul controlului cancerului o are **imuno-oncologia**: activarea propriului sistem imun al organismului pentru a lupta împotriva neoplasmelor. În ultimii 5 ani, imunoterapiile au devenit un pilon important în oncologie, peste 2.000 de studii clinice sunt în derulare în prezent. Dintre acestea, terapia **CAR-T reprezintă o schimbare radicală față de toate formele de tratament existente până în prezent; este cel mai înalt grad de personalizare a terapiei oncologice**².

Deși este cunoscută sub denumirea de „terapie celulară CAR-T”, aceasta este forma de tratament care **combină principiile terapiei celulare cu imunoterapia și terapia genică**³.

Implicarea mecanismelor imune în carcinogeneză este un fenomen observat de peste 100 de ani. Transplantul de celule stem hematopoietice reprezintă cea mai frecventă formă de terapie celulară, utilizată pentru tratarea cancerelor hematologice pornind chiar din anii '50. După 1990, cercetările în domeniul terapiei celulare, cu aplicații în oncologie, se extind.

II. Terapia celulară

Terapia celulară presupune administrarea de produse biologice derivate din celule vii cu scopul de a trata o boală⁴. Terapia de tip autolog implică

Acest nou context științific ne obligă la nivel moral, etic și volițional să luăm măsuri extraordinare și să regândim modul de funcționare și interacțiune a tuturor componentelor sistemului de sănătate.

1 <https://www.aacr.org/patients-caregivers/about-cancer/what-is-cancer/>

2 <https://www.nature.com/articles/d41573-019-00167-9>

3 <https://www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/car-t-cell-immunotherapy-named-advance-year-annual-asco-report>

4 <https://annualmeeting.asgct.org/general-public/educational-resources/gene-therapy--and-cell-therapy-defined>

faptul că celulele sunt prelevate de la același pacient. Aceasta se diferențiază de terapia de tip allogene, în care donatorul este diferit de persoana care primește tratamentul.

Încă din secolul XIX au existat încercări de a experimenta administrarea de celule animale pentru prevenția și tratamentul diferitelor afecțiuni. În prezent, aplicațiile terapiilor celulare s-au extins, două domenii majore fiind **medicina regenerativă și oncologia**. În medicina regenerativă, celulele își pot manifesta proprietățile terapeutice în mai multe moduri. Pe de o parte există posibilitatea de înlocuire a țesuturilor afectate prin intermediul celulelor stem, progenitoare sau celule mature. Pe de altă parte, există celule care au capacitatea de a elibera factori solubili, cum sunt citokinele, factorii de creștere, și prin aceste semnale permit regenerarea țesuturilor și organelor.

În oncologie, celulele imune, cum sunt celulele dendritice sau limfocitele T sunt explorate în diferite strategii terapeutice. După anul 2000, aplicațiile terapiilor celulare au cunoscut o evoluție rapidă, imunoterapia celulară fiind o ramură de cercetare care în ultimii ani a adus transformări importante și în practica medicală.

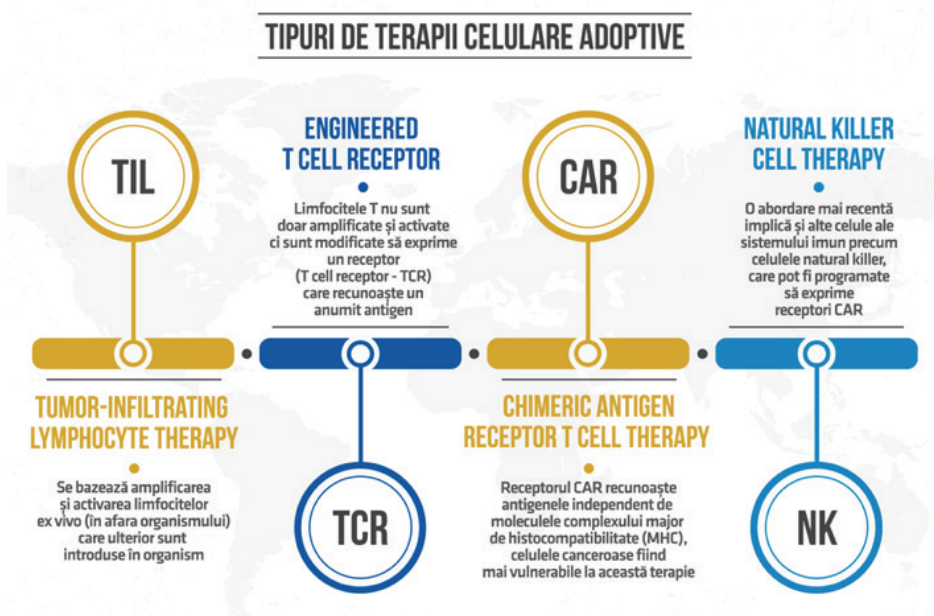
Reprogramarea celulelor efectoare ale sistemului imun a deschis o nouă etapă în oncologie, odată cu succesul terapiilor celulare CAR-T, care sunt considerate cel mai înalt grad posibil de personalizare a tratamentului – modificarea genetică a limfocitelor T ale pacientului și reintroducerea lor în organism. Acestea au demonstrat rezultate fără precedent la pacienții cu neoplasme hematologice pentru care erau epuizate opțiunile terapeutice. În 2017, FDA aproba primele două terapii CAR-T anti CD19 – Kymriah (tisagenlecleucel) și Yescarta (axicabtagene ciloleucel). De asemenea, Societatea Americană de Oncologie Clinică declara terapiile CAR-T inovația anului 2018.

Terapia celulară de tip adoptiv sau imunoterapia celulară este o formă de tratament care utilizează celulele sistemului imun pentru a lupta împotriva neoplasmelor. Unele abordări implică izolarea directă a celulelor imune și multiplicarea lor, în timp ce altele implică modificarea genetică a celulelor imune pentru a le crește capacitatea de a recunoaște celulele maligne.

Miliardele de celule T care circulă în organism pot recunoaște și elimina celule

Implicarea mecanismelor imune în carcinogeneză este un fenomen observat de peste 100 de ani. Transplantul de celule stem hematopoietice reprezintă cea mai frecventă formă de terapie celulară, utilizată pentru tratarea cancerelor hematologice pornind chiar din anii '50.

degradate, infectate de virusuri sau celule care se transformă malign. Limfocitele T se pot lega de markeri de la suprafața celulelor canceroase numiți antigene. Imunoterapiile celulare pornesc de la această proprietate. Simpla existență a celulelor T nu garantează că vor putea elimina celulele maligne. În primul rând, trebuie să fie activate, să își mențină activitatea pentru o perioadă suficientă încât să susțină un răspuns antitumoral și să recunoască antigenele. O altă problemă ține de numărul limfocitelor disponibile.



Progresele în domeniul biotehnologiei au permis identificarea de strategii pentru a adresa aceste provocări:

TIL = Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy: se bazează pe amplificarea și activarea limfocitelor ex vivo (în afara organismului) care ulterior sunt introduse în organism.

TCR = Engineered T Cell Receptor: Limfocitele T nu sunt doar amplificate și activate, ci sunt modificate să exprime un receptor (T cell receptor - TCR) care recunoaște un anumit antigen

CAR-T = Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy: Spre deosebire de metodele anterioare, receptorul CAR recunoaște antigenele independent de moleculele complexului major de histocompatibilitate (MHC). Astfel, celulele canceroase sunt mai vulnerabile la terapia celulară

Natural Killer (NK) Cell Therapy: O abordare mai recentă implică și alte celule ale sistemului imun precum celulele natural killer, care pot fi programate să exprime receptori CAR

III. CAR-T: terapie genică, terapie celulară și imunoterapie

CAR-T reprezintă o schimbare radicală față de toate formele de tratament existente până în prezent. Aceasta presupune reprogramarea celulelor imune ale pacientului să lupte împotriva cancerului și este considerat un tratament cu potențial curativ.

CAR-T reprezintă o nouă dimensiune a personalizării tratamentului în oncologie, reprezentând în același timp:

• Terapie celulară:

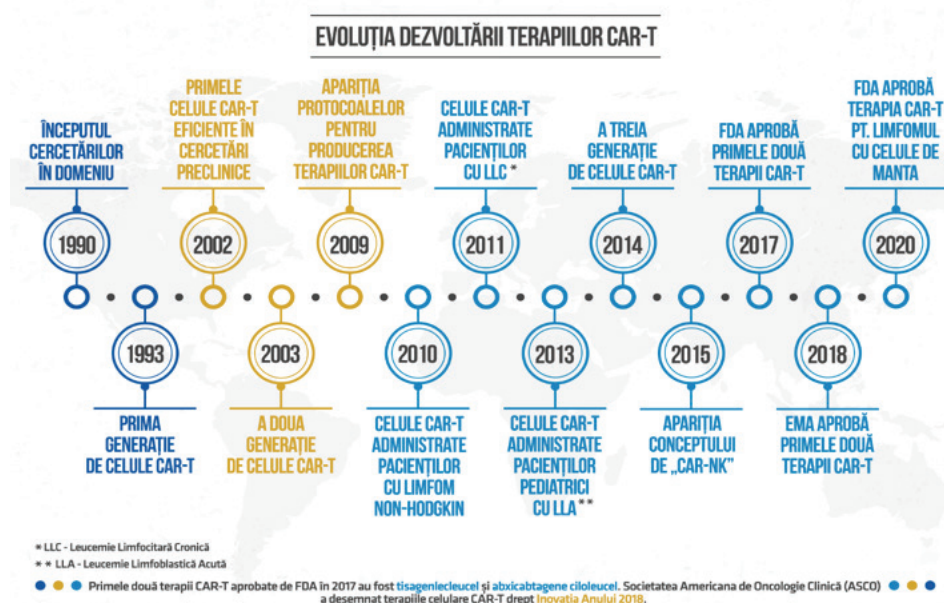
Limfocitele T ale pacientului sunt prelevate și modificate prin biotehnologie astfel încât să exprime un receptor himeric (CARs), ulterior fiind administrate pacientului cu scop terapeutic

• Imunoterapie:

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.

• Terapie genică:

Pentru exprimarea receptorului himeric (CAR) e nevoie de introducerea mesajului genetic la nivelul limfocitelor. Cel mai frecvent se utilizează un vector viral, dar recent este explorată și varianta de editare genomică CRISPR-Cas9.



• CARs

Receptorii CAR (Chimeric antigen receptors) sunt structuri obținute prin biotehnologie, care dobândesc o proprietate caracteristică anticorpilor monoclonali, aceea de a recunoaște anumite celule tumorale. Celulele T care exprimă acești receptori permit țintirea celulelor maligne și funcționează ca un medicament „viu”, asigurând memorie antitumorală pe termen lung.

Celulele T pot recunoaște un număr mare de ținte moleculare, dar una dintre principalele limitări este faptul că antigenele trebuie să fie exprimate pe suprafața celulei canceroase în contextul complexului major de histocompatibilitate (MHC).

Celulele CAR-T exprimă un receptor sintetic și depășesc această limitare. Atunci când receptorii CAR se leagă de antigenele de la suprafața celulelor maligne, trimit un semnal de activare a limfocitului, chiar dacă antigenului nu e exprimat în contextul MHC.

Acești imunoreceptori au primit denumirea de „himere” pentru că sunt formați din componente diferite - fragmente de anticorpi sintetici numite domenii. Receptorul prezintă un domeniu extern prin care se leagă de țintă și un domeniu intern de activare a celulei după legare. Noile generații CAR-T prezintă domenii co-stimulatoare care potențează răspunsul imun. *Pe măsură ce studiile în domeniu au evoluat au apărut mai multe tipuri de terapii CAR-T, care au însă la bază același mecanism de funcționare - combinarea specificității anticorpilor cu funcțiile citotoxice și de memorie ale limfocitelor T.* Astăzi se cercetează combinațiile optime de domenii care pot recunoaște și se pot lega de antigene cu o specificitate cât mai mare.

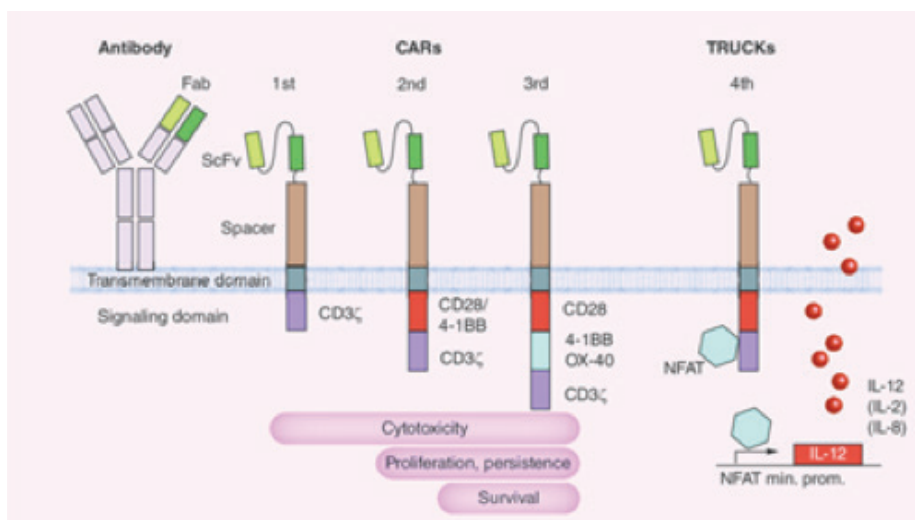
Prima generație de celule CAR-T a fost dezvoltată între anii 1989 – 1993, însă nu a demonstrat eficacitate clinică. În următorii 30 de ani, au apărut noi generații de receptori.

- Terapiile CAR-T de **generația a II-a** se caracterizează printr-o îmbunătățire a activității antitumorale a limfocitelor T (proliferare, rezistență la apoptoză, secreția de citokine și persistența în vivo);

- **A – III-a generație de receptori CAR** a fost adaptată în ceea ce privește funcția efectoră și persistența în vivo;

Terapia CAR-T presupune reprogramarea celulelor imune ale pacientului să lupte împotriva cancerului și este considerat un tratament cu potențial curativ.

• **TRUCKs reprezintă a patra generație de terapii celulare CAR-T** (noi tehnici au fost perfecționate în ceea ce privește capacitatea antitumorală, eliberarea de citokine, molecule co-stimulatoare care pot degrada matrixul extracelular în tumorile solide).



Generațiile de receptori CAR (Sursa foto - Immunotherapy)

Studiile clinice vizând terapiile

CAR-T demonstrează atingerea unor obiective care anterior păreau imposibile – rate de remisiune de până la 94% pentru forme grave de cancere hematologice. Răspunsurile sunt cu atât mai impresionante cu cât pacienții care participă la aceste studii de obicei fac parte din categoriile pentru care resursele terapeutice s-au epuizat.

CAR-T nu constituie doar un tratament revoluționar pentru practica medicală din perspectiva cercetării, ci impune o regândire a sistemelor de sănătate. Dacă provocările științifice sunt intens studiate, modalitățile de introducere pe piață și de reglementare a acestor tratamente se lovesc, de asemenea, de provocări. Autoritățile internaționale deja au schimbat în ultimii ani procedurile de evaluare și aprobare a terapiilor noi într-un ritm accelerat. Toate aceste aspecte vor fi detaliate în capitolele următoare.

IV. Cum se obține terapia CAR-T?

Terapia CAR-T este complet diferită față de percepția clasică asupra unui medicament. Din clipa în care un medicament, în înțelesul clasic, este administrat pacientului, acesta este metabolizat în organism și pacientul necesită o nouă doză. CAR-T este considerată o terapie „vie”, se regăsește în organism atâta timp cât există un antigen care poate fi țintit.

Spre deosebire de un medicament clasic, **terapiile CAR-T sunt create special pentru fiecare pacient în parte**, de aceea și procesul de fabricație necesită o schimbare radicală, de la producție la logistică și administrare. Procesul începe

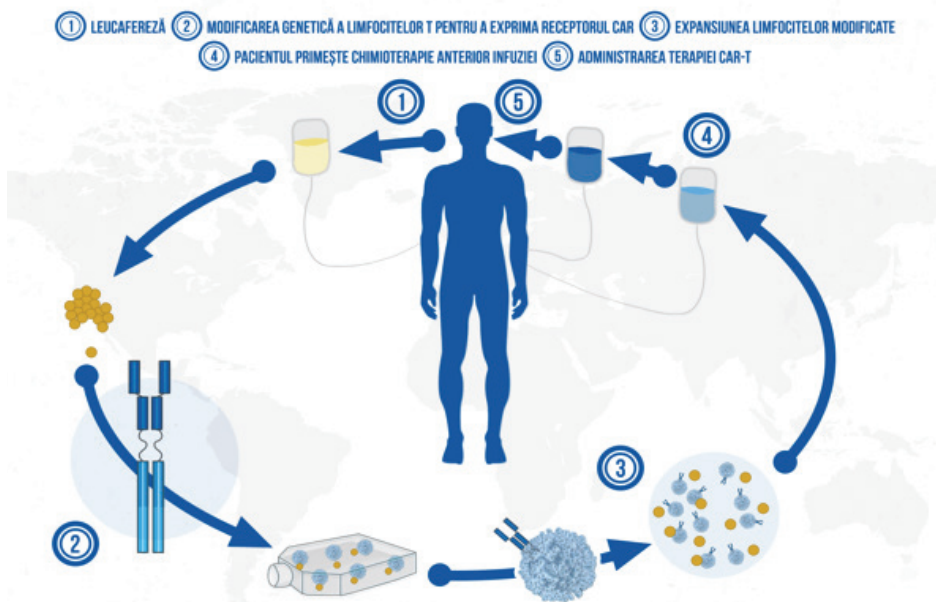
cu pacientul, folosește celulele imune ale pacientului care sunt modificate în laboratoare speciale și reintroduse în organism.

- Primul pas în obținerea terapiilor CAR-T este **prelevarea leucocitelor de la pacient printr-o tehnică de numită leucafereză**. Apoi, limfocitele T sunt separate de alte elemente sangvine, stocate la temperaturi scăzute și trimise laboratoarelor specializate pentru a fi reprogramate să exprime receptorul CAR;

- Receptorii CAR sunt molecule sintetice, care nu există în natură. Prin intermediul unui virus inactiv, **celulele T sunt modificate genetic pentru a recunoaște celulele canceroase**. Vectorul viral introduce materialul genetic ce codifică receptorul CAR;

- Următorul pas este **multiplicarea celulelor** în bioreactoare. Când expansiunea lor s-a încheiat, volumul culturii de celule poate să ajungă până câțiva litri, astfel încât trebuie concentrate într-o doză care să poată fi infuzată pacientului;

- Cu câteva zile înainte de administrarea terapiei, poate exista **o etapă de limfodepleție**, care presupune scăderea numărului de celule imune, dacă numărul acestora este crescut, pentru a pregăti infuzia limfocitelor T. Aceasta se realizează prin chimioterapie și are ca scop facilitarea expansiunii terapiei CAR-T **in vivo**. **În caz de limfodepleție, nu se recomandă chimioterapia de depleție;**



- Ulterior, are loc administrarea celulelor în organismul pacientului, care încep să se multiplice în interiorul organismului, recunoscând și distrugând celulele canceroase.

V. Terapii CAR-T aprobate

Chimioterapia combinată poate determina, la pacienții pediatrici cu leucemie acută limfoblastică cu celule de tip B (LAL-B), rate ridicate de remisiune completă și rate de supraviețuire la 5 ani, de peste 90%. Cu toate acestea, pentru 15-20% dintre copiii și adolescenții cu forme refractare și recidivate de boală, prognosticul nu s-a îmbunătățit în ultimele două decenii. Supraviețuirea pe termen lung a pacienților adulți cu LAL-B este scăzută. Noile tipuri de terapii precum anticorpii monoclonali sau anticorpii bispecfici au crescut ratele de răspuns pentru pacienții cu forme refractare de cancer hematologic, însă acestea nu reprezintă opțiuni curative. Pacienții cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), refractari la chimioterapie sau cei care înregistrează recăderi (mai ales la mai puțin de 12 luni după transplantul autolog de celule hematopoietice) au un prognostic prost. Supraviețuirea pe termen lung nu depășește 20%⁵.

Primele două terapii celulare CAR-T care au primit aprobare din partea FDA în 2017 au fost **Kymriah** și **Yescarta**.

Terapiile CAR-T anti-CD19 au adus schimbări majore în tratamentul leucemiei acute limfoblastice cu celule de tip B și limfomului difuz cu celulă mare B

Primele două terapii celulare CAR-T care au primit aprobare din partea FDA în 2017 au fost **Kymriah** (tisagenlecleucel) și **Yescarta** (axicabtagen ciloleucel), ambele fiind terapii CAR-T de generația a doua, direcționate împotriva CD19.

În 2014, Kymriah primește Orphan Drug Designation (statut de tratament orfan), iar în 2016 statutul de terapie inovatoare (breakthrough therapy designation) pentru tratamentul LAL-B. În aprilie 2017, tisagenlecleucel a primit statutul de terapie inovatoare (breakthrough therapy designation) din partea FDA pentru tratamentul DLBCL, refractar sau recidivat.

În anul 2017, FDA a emis aprobarea pentru prima terapie celulară CAR-T. 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. Acestea sunt primele terapii aprobate prin intermediul mecanismului PRIME (PRiority MEDicines):

- **Kymriah** este indicată:

- Pacienților copii și adolescenți și pacienților adulți tineri, cu vârsta cuprinsă

⁵ https://journals.lww.com/hemasphere/Citation/2019/08000/EHA_Guidance_Document_The_process_of_CAR_T_cell.5.aspx

până la 25 ani inclusiv, cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractar, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare.

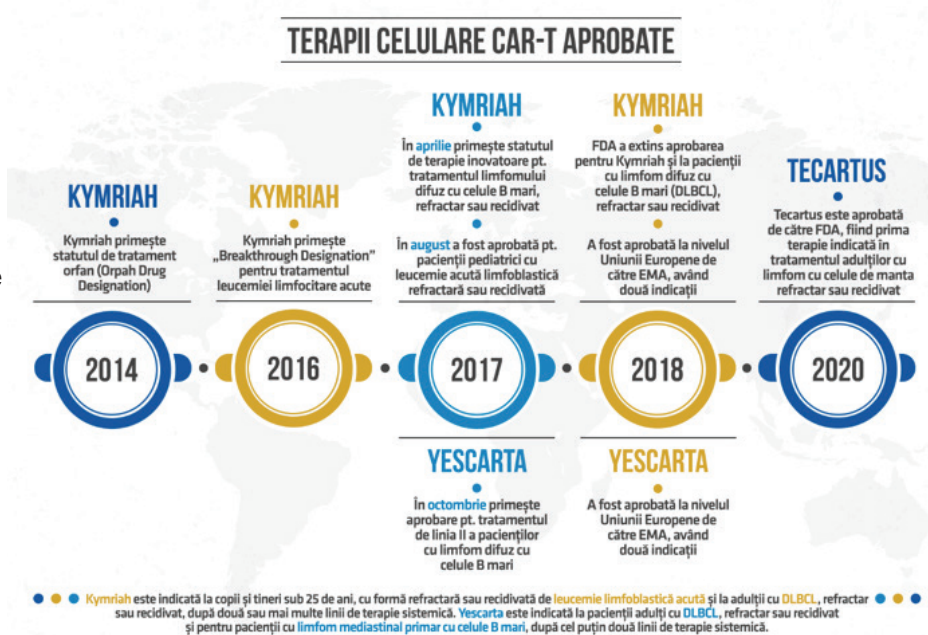
- Pacienților adulți cu limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

• **Yescarta** este indicată:

- Pacienților adulți cu limfom difuz cu celule B mari, recidivat sau refractar, (DLBCL) după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

- Pacienților adulți cu limfom mediastinal primar cu celule B mari (PMBCL) după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

În iulie 2020, FDA a aprobat prin procedură accelerată **Tecartus (brexucabtagene autoleucel)**, prima terapie CAR-T (chimeric antigen receptor T-cell) pentru tratamentul adulților cu limfom cu celule de manta (MCL-mantle cell lymphoma), refractar sau recidivat. Tecartus reprezintă un tratament autolog anti-CD19. În plus, Tecartus a primit din partea FDA statut prioritar (Priority Review) și pe cel de medicament inovator (Breakthrough Therapy Designation).



În continuare se vor derula studii clinice care vor verifica și descrie beneficiile clinice ale acestuia. În Uniunea Europeană, Tecartus este în proces de evaluare prioritară pentru tratamentul MCL recidivat sau refractar. Aprobarea are la bază rezultatele preliminare ale studiului în desfășurare ZUMA-2 ⁶.

⁶ <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-brexucabtagene-autoleucel-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma>

• Datele din viața reală confirmă eficacitatea tisagenlecleucel

În cadrul **Întâlnirii Anuale a Societății Americane de Hematologie** - ASH 2019, două analize asupra datelor din practica medicală (real world experience) susțin eficacitatea, demonstrată în studiile clinice de înregistrare, a tratamentului cu tisagenlecleucel pentru limfomul difuz cu celulă B mare (DLBCL) și leucemia acută limfoblastică cu celulă de tip B (LAL-B). Mai mult decât atât, noile date din viața reală sugerează mai puține reacții adverse (sindromul de eliberare de citokine și reacții adverse neurologice) în cazul pacienților cu DLBCL, comparativ cu rezultatele din studiile clinice anterioare.

Datele prezentate au fost similare cu cele din studiul de fază II JULIET pe care s-a bazat aprobarea pentru DLBCL:

- Rata generală de răspuns a fost de 58%, iar 40% dintre pacienți au obținut răspuns complet. În studiul JULIET aceste rate au fost de 52%, respectiv 38% ⁷.

În ceea ce privește siguranța s-au obținut următoarele date:

- Reacții adverse severe, de tipul sindromului de eliberare de citokine și toxicitate neurologică s-au înregistrat la 4%, respectiv 5% dintre pacienți. În studiul JULIET aceste rate au fost de 23% și 11%.

În cazul pacienților pediatrici și adulților tineri cu leucemie acută limfoblastică cu celulă de tip B, recidivată sau refractară, eficacitatea tratamentului cu tisagenlecleucel confirmă datele obținute în studiul ELIANA. S-au înregistrat răspunsuri complete în 85% dintre cazuri, comparativ cu 82% în studiul ELIANA. Reacțiile adverse înregistrate au fost însă mult mai puține, conform analizei prezentate în cadrul ASH 2019 ⁸.

În cazul **Yescarta**, au fost analizați pacienții cu DLBCL din *studiul ZUMA-1*, pe baza căruia a fost acordată aprobarea, la 3 ani de la administrarea tratamentului. Supraviețuirea globală pentru pacienții cu limfom difuz cu celula mare tip B, refractar, a fost de 47%, tratamentul prelungind supraviețuirea pacienților cu 25,8 luni. Această supraviețuire este conformă cu rezultatele obținute la 2 ani de la tratament, de 51% supraviețuire globală.

• Terapiile CAR-T, eficiente și sigure pentru grupele de vârstă extreme

La un an de la aprobarea în SUA, terapiile CAR-T, **Kymriah** și **Yescarta**, au fost aprobate și în Uniunea Europeană, fi ecare cu câte două indicații.

⁷ <https://www.onclive.com/view/tisagenlecleucel-demonstrates-real-world-clinical-benefit-in-dlbcl>

⁸ https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/2619/423298/Tisagenlecleucel-Chimeric-Antigen-Receptor-CAR-T

Datele din practica clinică prezentate în cadrul ASH 2019 sugerează că terapiile CAR-T sunt sigure pentru o categorie mai largă de pacienți, față de cohortele din cadrul studiilor clinice: copii și vârstnici.

Studiile PLAT-02 și PLAT-05 au evaluat administrarea terapiei CAR-T la **18 copii cu o vârstă medie de 20 de luni, care au fost diagnosticați cu leucemie acută limfoblastică înainte de vârsta de 1 an.** Din cei 16 pacienți la care s-a înregistrat răspuns terapeutic, 71,4% au rămas în remisiune la 1 an, iar supraviețuirea globală a fost de 73,3%. **Copiii au tolerat bine terapia CAR-T, similar celor mari și adolescenților. Toxicitatea a fost considerată acceptabilă** ⁹.

În ceea ce privește populația vârstnică, provocarea este reprezentată de multiplele comorbidități, care complică prognosticul. Pe baza datelor din programul Medicare (un program federal de asigurări de sănătate al Statelor Unite ale Americii), un studiu prezentat în cadrul ASH 2019 a arătat că terapia CAR-T demonstrează beneficii la pacienții vârstnici și reduce costurile necesare asistenței medicale.

Au fost identificați 207 pacienți cu o vârstă medie de 70 de ani care au primit o terapie CAR-T pentru DLBCL. Aproximativ jumătate dintre aceștia erau incluși în studii clinice, în timp ce restul au avut comorbidități care probabil le-ar fi blocat accesul în studiile clinice cu terapia celulară CAR-T. Doar 7,2% dintre pacienții ale căror date au fost analizate au avut nevoie de chimioterapie după administrarea CAR-T, ceea ce sugerează că **boala nu a revenit în primele 6 luni după administrarea terapiei celulare pentru majoritatea pacienților.** Mai mult, comparând utilizarea asistenței medicale în cele 6 luni de înaintea administrării și de după administrarea CAR-T, specialiștii au constatat că, în medie, **costul general al asistenței medicale necesare a scăzut cu 39%** după administrarea terapiei celulare, excluzând costul tratamentului în sine ¹⁰.

• Studii clinice

Terapiile celulare reprezintă, în prezent, cel mai mare număr de agenți în dezvoltare în imuno-oncologie. La nivel global, terapiile celulare includ **peste 1.000 de agenți activi, cu 250 mai mult decât acum un an** ¹¹.

Conform Societății Europene de Hematologie, în prezent, peste 490 de studii

Cele mai recente date din registrul EBMT demonstrează o creștere în ultimul an a numărului de pacienți tratați cu terapii CAR-T comercializate în Europa.

⁹ https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/3869/424261/Clinical-Experience-of-CAR-T-Cell-Immunotherapy

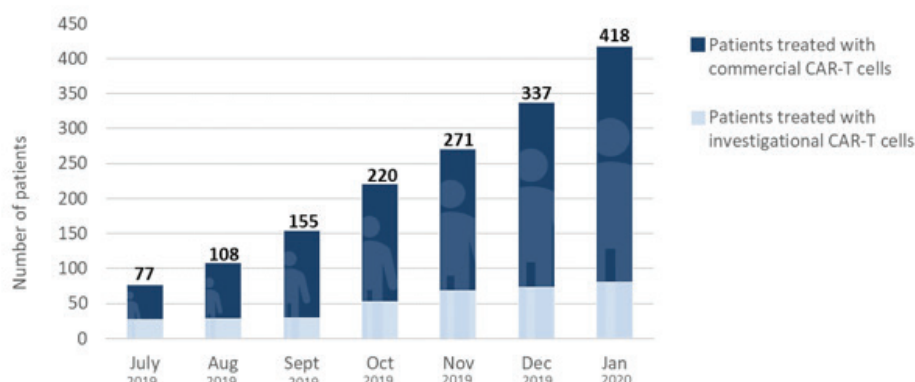
¹⁰ <https://ascopost.com/news/december-2019/car-t-cell-therapy-shows-activity-reduces-health-care-utilization-in-older-patients-with-dlbcl/>

¹¹ <https://www.nature.com/articles/d41573-019-00090-z>

clinice evaluează terapii CAR-T pentru cancere hematologice sau solide. Majoritatea acestora se realizează în SUA și China (87%). O minoritate se realizează în Europa ¹².

În februarie 2019, au fost prezentate datele preliminare privind utilizarea terapiilor CAR-T în Europa, în cadrul primei Întâlniri Europene pentru Terapiile CAR-T organizată de EHA (European Hematology Association) și EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation). La momentul respectiv, 340 de pacienți au fost tratați cu o terapie CAR-T, 95% dintre aceștia în cadrul studiilor clinice

Number of CAR-T cell treated patients registered in the EBMT Registry



Source: EBMT Registry, January 2020

Numărul pacienților tratați cu terapii CAR-T comercial și investigaționale conform registrului EBMT
Sursa foto – European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)

Cele mai recente date din registrul EBMT demonstrează o creștere în ultimul an a numărului de pacienți tratați cu terapii CAR-T comercializate în Europa

VI. Unde se administrează terapia CAR-T?¹³

Organizarea centrelor pentru administrarea de terapii CAR-T la nivel de spitale

Centrele care administrează terapii celulare CAR-T trebuie să garanteze siguranța și trasabilitatea procesului. Conform Societății Europene de Hematologie, există o serie de criterii care trebuie îndeplinite.

- **Selecția centrelor**
- Spitalele necesită un centru de transplant medular / centru specializat pentru terapiile celulare CAR-T cu cel puțin **o unitate de terapie intensivă dedicată**;
- Un centru pentru terapii CAR-T include **o echipă multidisciplinară**;

¹² https://journals.lww.com/hemasphere/Citation/2019/08000/EHA_Guidance_Document_The_process_of_CAR_T_cell.5.aspx

¹³ https://journals.lww.com/hemasphere/Citation/2019/08000/EHA_Guidance_Document_The_process_of_CAR_T_cell.5.aspx

- Asigurarea accesului rapid la un centru CAR-T și la secția ATI aferentă;
- Un sistem bine organizat în sistem de urgență, similar centrelor acreditate pentru studii de fază I;
- Ghidurile și protocoalele de management și administrare a terapiilor celulare CAR-T trebuie puse la punct;
- Se recomandă ca programul pentru terapii CAR-T să fie acreditat prin intermediul unor proceduri precum JACIE (Joint Accreditation Committee ISCT-Europe & EBMT) pentru transplant de măduvă osoasă.

• Selecția pacienților

CADRUL INSTITUȚIONAL NECESAR PENTRU ADMINISTRAREA SIGURĂ A TERAPIEI CELULARE CAR-T RECOMANDĂRILE SOCIETĂȚII EUROPENE DE HEMATOLOGIE

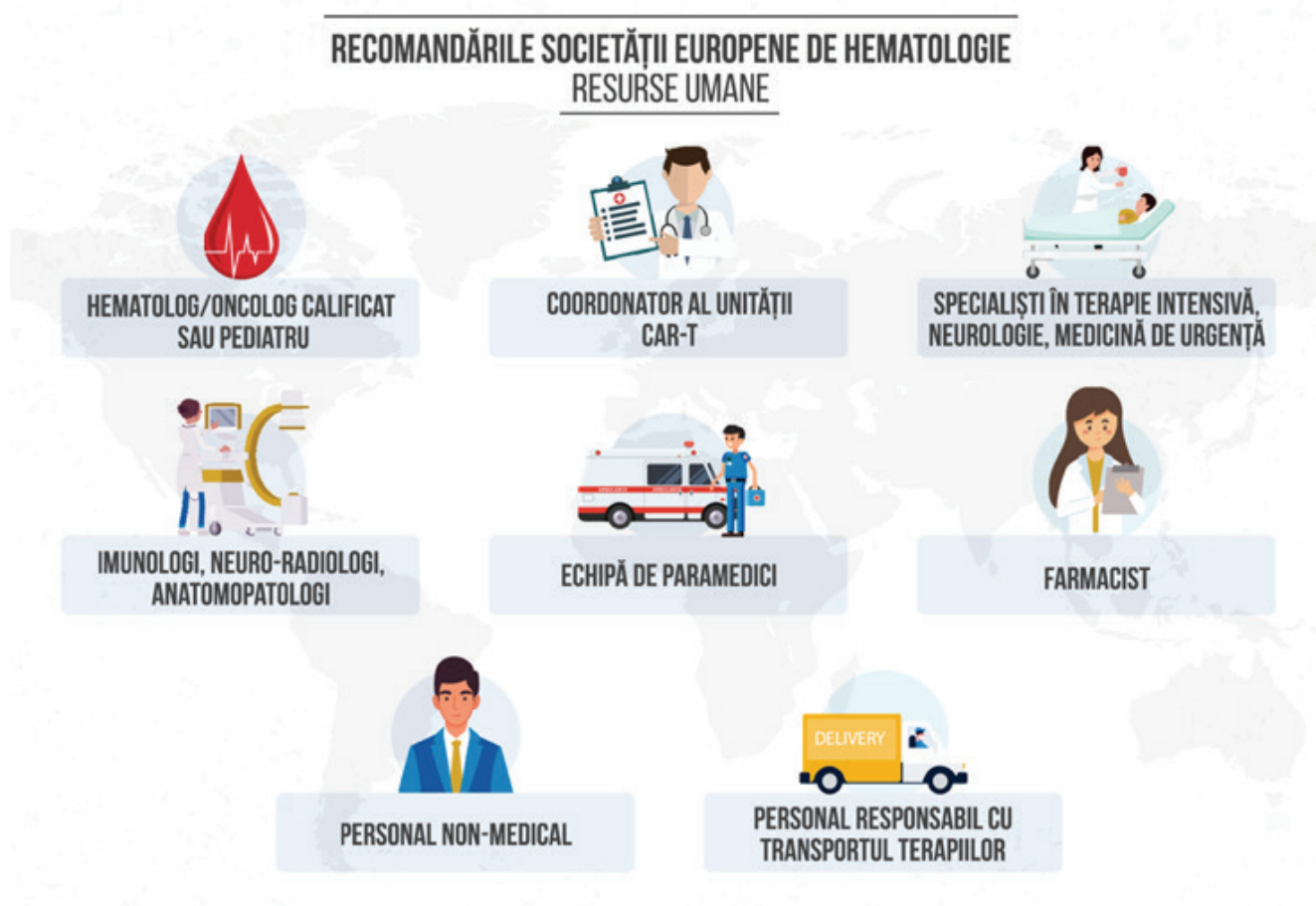


Un comitet multidisciplinar trebuie să evalueze cazurile care **se încadrează în indicațiile pentru terapiile CAR-T aprobate** sau **care sunt eligibili pentru un studiu clinic**. Aceasta trebuie să includă stabilirea diagnosticului și indicației pentru tratament, dar și evaluarea posibilelor riscuri asociate terapiei.

Comitetul multidisciplinar ar trebui să includă cel puțin următorii specialiști: specialiști în **hematologie, oncologie, pediatrie, anatomie patologică, ATI,**

neurologie, imunologie și farmacologie (pentru a verifica dacă o terapie CAR-T comercială va fi utilizată pentru o indicație aprobată), **asistente medicale**. De asemenea, se recomandă includerea specialiștilor cardiologi și specialiștilor în boli infecțioase, precum și a neuroradiologilor.

• **Unitatea pentru terapie celulară (cell therapy unit - CTU)**



Aceasta cuprinde resursele și personalul implicat în primirea și procesarea produselor de afereză, precum și pregătirea celulelor înainte de a fi trimise mai departe, dar și primirea produselor CAR-T comerciale;

- Farmaciștii ar trebui implicați în cadrul unui CTU;
- Implicarea în evaluarea calității produsului obținut în urma aferezei (numărul de mononucleare, viabilitatea celulară, etc.);
- Trebuie să fie autorizat de Ministerul Sănătății;
- Dacă celulele sunt prelucrate în altă țară, procesul administrativ pentru exportul produselor biologice trebuie reglementat;
- Necesită un sistem de calitate adaptat la standarde naționale și internaționale.

• **Recepția celulelor CAR-T**

Un centru pentru terapii celulare sau o farmacie trebuie să asigure primirea corespunzătoare a celulelor CAR-T și stocarea lor dacă spitalele vor administra terapia. Dacă farmacia locală nu are echipamentul necesar pentru a stoca celulele CAR-T, atunci vor fi transportate la cel mai apropiat centru de terapii celulare CAR-T. Este necesar un acord între farmacie și CTU.

• **Pregătirea pacientului**

Cu 2 săptămâni înainte de administrarea terapiei celulare, la unii pacienți care prezintă un număr crescut de leucocite, se poate impune introducerea unei scheme de chimioterapie, cu rolul de a maximiza controlul bolii. Cu toate acestea, trebuie să se ia în considerare posibilul risc de toxicitate care ar face pacientul ineligibil pentru terapia CAR-T (posibile infecții asociate citopeniei).

***Terapiile CAR-T pot fi produse în centre universitare și trimise în centre acreditate pentru administrarea acestora sau pot fi produse in-house.**

Pentru cele care sunt produse la nivel de spital sunt necesare o serie de măsuri speciale – autorizație din partea statului membru, autorizație pentru a realiza modificări genetice „in vitro” cu ajutorul vectorilor virali, acreditarea pentru îndeplinirea standardelor de calitate ale centrului și procesului de producție etc.

Centrele care administrează terapii celulare CAR-T trebuie să garanteze siguranța și trasabilitatea procesului.

VII. Accesul la terapie: provocări actuale

Conform **EMA**, terapiile CAR-T sunt considerate terapii genice, intrând în categoria de **produse medicale bazate pe terapii avansate și complexe (ATMP)** și sunt evaluate de un **comitet specializat de terapii avansate (CAT)**.

Agenția Europeană a Medicamentului a introdus **programul PRIME (PRiority Medicines) pentru a sprijini dezvoltarea de tratamente care se adresează unor nevoi medicale neacoperite, cum este și cazul terapiilor CAR-T.**

Kymriah și Yescarta au fost primele considerate eligibile pentru programul PRIME (permite dialogul și oferă sprijinul producătorilor).

FDA le clasifică drept terapii medicale din aria medicinei regenerative și au fost eligibile pentru a primi statutul de medicament inovator (breakthrough designation). Atât FDA, cât și EMA au elaborat strategii comprehensive pentru monitorizarea terapiilor CAR-T post-marketing și evaluarea riscului. Autoritățile au recunoscut provocările importante asociate acestor terapii, care impun un algoritm adaptat pentru reglementare: mecanismul unic de producție și

distribuție, costurile ridicate, studii pe populații mici

CAR-T nu constituie doar un tratament revoluționar pentru practica medicală și din perspectiva cercetării, ci impune o regândire a sistemelor de sănătate. Dacă provocările științifice sunt intens studiate, modalitățile de introducere pe piață și de a reglementa aceste tratamente se lovesc, de asemenea, de provocări.

• Costurile terapiei CAR-T

Primele terapii aprobate în 2017 au demonstrat rate de răspuns fără precedent pentru pacienții cu neoplasme hematologice care aveau opțiuni limitate. Cu toate acestea, prețul unei singure infuzii se ridică la peste 300.000 de dolari. Acesta nu include costurile de producție sau managementul posibilelor complicații pe termen lung. Iar un element care trebuie luat în considerare este că nu toți pacienții sunt vindecați, ci pot necesita o nouă linie de tratament. Se estimează că terapiile CAR-T pot determina remisiune durabilă pentru 35-40% dintre pacienții care au fost tratați anterior cu alte două linii de tratament.

Definirea unui preț rezonabil pentru o terapie curativă este încă un subiect intens discutat. **Ratele de vindecare** sunt un parametru decisiv pentru cost-eficiență. De exemplu, anumiți autori sugerează că dacă 40% dintre pacienți sunt vindecați cu o terapie CAR-T, aceasta e posibil să fie cost-eficientă ¹⁴. Cu toate acestea, doar datele pe termen lung pot aduce noi dovezi. De asemenea, datele din studii randomizate, care sunt în desfășurare în prezent, sunt importante în acest sens.

În cadrul Congresului Societății Americane de Hematologie 2019 (ASH), au fost prezentate mai multe date despre provocările CAR-T în practica medicală curentă. **Datele post-marketing** au demonstrat o rată generală 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 pacienților cărora tocmai li s-a administrat a scăzut cu 40% după administrarea terapiei celulare, excluzând costul tratamentului în sine** ¹⁵.

Datele post-marketing prezentate în cadrul ASH 2019 au demonstrat o rată generală de răspuns și rată de răspuns complet mai mare decât în studiile inițiale care au condus către aprobarea primelor două terapii.

14 <https://www.ashclinicalnews.org/spotlight/drawing-first-blood/car-t-cell-therapies-worth-costs/>

15 https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/764/426967/Post-Marketing-Use-Outcomes-of-an-Anti-CD19

- **Creșterea cererii**

Până acum, terapiile CAR-T au fost obținute pe baza prelucrării celulelor pacientului – metode de tip autolog, ceea ce înseamnă că fiecare terapie trebuia să fie specifică fiecărui pacient, o terapie înalt personalizată. Aceasta reprezintă, însă, o barieră în calea obținerii unui tratament pe scară largă.

- **Durata realizării tratamentului (săptămâni, luni) și necesitatea implementării unor sisteme pentru transportul celulelor și asigurarea trasabilității**

Pentru obținerea unui tratament autolog sunt necesare între 3 și 4 săptămâni¹⁶. În cazul pacienților cu boală avansată sau cu boală rapid progresivă vor fi necesare noi strategii pentru **asigurarea accesului rapid la tratament**. O nouă dimensiune explorată ar fi aceea a **terapiilor CAR-T de tip allogen sau „off the shelf”**, care pot fi obținute de la donatori sănătoși și utilizate la nevoie¹⁷.

- **Elementele care țin de profilul de siguranță sunt unice, complexe**
Neurotoxicitatea și sindromul de eliberare de citokine reprezintă efecte adverse asociate terapiei celulare CAR-T și au potențial fatal în lipsa unei monitorizări adecvate a tratamentului. Terapiile direcționate împotriva antigenului CD19, primele care au apărut au fost și cele studiate pentru o perioadă mai lungă. S-au acumulat dovezi științifice care susțin faptul că balanța risc-beneficiu este favorabilă. De asemenea, noile generații de terapii celulare au un profil de siguranță mult mai bun. Cu toate acestea, administrarea terapiilor CAR-T trebuie să fie urmată de o monitorizare adecvată, care să respecte protocoalele terapeutice.

- **Factorii care influențează accesul – locația, capacitatea de administrare a terapiei și managementul reacțiilor adverse;**

- **Numărul mare de studii de fază incipientă, single-arm, pe populații mici, cu durată mică de follow-up;**

- **Producătorii acestor tratamente nu sunt întotdeauna familiarizați cu mecanismele de reglementare (universități sau instituții non-comerciale, mai frecvent decât companii farmaceutice).**¹⁸

Primele terapii aprobate în 2017 au demonstrat rate de răspuns fără precedent pentru pacienții cu neoplasme hematologice care aveau opțiuni limitate.

¹⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5699508/>

¹⁷ <https://www.cancerresearch.org/blog/september-2019/promise-car-t-cell-therapy-2019-beyond>

¹⁸ https://www.saxinstitute.org.au/wp-content/uploads/CAR-T-Cell-Therapy-Evidence-Check_with-preface-from-NSW-Health.pdf

VIII. Modele internaționale de acces: introducerea de mecanisme inovatoare de rambursare

Anul 2018 reprezintă un punct important pentru accesul pacienților europeni la terapiile CAR-T. Pentru sistemele de sănătate, introducerea acestor terapii reprezintă o provocare având în vedere demonstrarea valorii în practica medicală (real-world value) și costurile asociate. Terapiile CAR-T sunt diferite de chimioterapie, chiar și de imunoterapie. De exemplu, nu poate fi achiziționată o cantitate stabilită și ulterior administrată pacienților.

Schemele inovatoare pentru acces și rambursare devin din ce în ce mai populare la nivel european, statele membre adoptând diferite strategii care pun în balanță prețul ridicat cu valoarea pe care o aduce terapia în practică.

De exemplu, o variantă propusă de experți este **împărțirea costurilor în rate anuale**, pe o perioadă mai lungă de timp, la care se adaugă și o **înțelegere bazată pe rezultate**. Dacă terapiile sunt dezvoltate pentru categorii extinse de pacienți, povara administrativă ar fi prea mare. În aceste cazuri, un **buget flexibil** ar fi o soluție, care să nu necesite un follow-up al pacientului ¹⁹. Incertitudinea legată de efectul în timp poate fi rezolvată prin acorduri financiare la nivel național între furnizor și cel care plătește. Sistemul introdus în Regatul Unit – **Cancer Drugs Fund** – reprezintă un fond pentru medicamente care ia în calcul un grad de incertitudine asupra efectului în timp. Există acorduri între guvern și industrie pentru a adresa acest grad de nesiguranță.

Italia, Germania și Regatul Unit au aprobat terapii genice anterior, existând astfel un precedent pentru viitoarele evaluări.

Atât Kymriah, cât și Yescarta sunt rambursate la nivelul EU5. Regatul Unit reprezintă un model pentru accesul într-un timp record la un tratament inovator precum terapia CAR-T. Aprobarea Kymriah reprezintă una dintre cele mai rapide decizii de compensare din istoria de 70 de ani a NHS, facilitată programul Cancer Drugs Fund (CDF) ²⁰.

Germania, Italia și Spania sunt exemple de țări care au adaptat sistemele de sănătate pentru introducerea de noi modele de rambursare.

Aprobarea Kymriah reprezintă una dintre cele mai rapide decizii de compensare din istoria de 70 de ani a NHS, facilitată programul Cancer Drugs Fund (CDF).

19 <https://ihe.se/en/publicering/comparator-report-on-cancer-in-europe-2019/>
20 <https://raportuldegarda.ro/articol/terapia-kymriah-finantare-uk/>

Spania a implementat în 2017 un nou sistem de rambursare pentru tratamentele care ajung pe piață cu costuri ridicate. *Nusinersen* (*Spinraza*), pentru atrofia musculară spinală, a fost prima terapie care a fost introdusă prin acest sistem. **Italia** a fost prima țară care a aprobat *Strimvelis*, prima terapie genică pentru sindromul imunodeficienței combinate severe (ADA-SCID). Pentru a îmbunătăți finanțarea pentru terapii scumpe, **Italia a introdus un fond național de inovație de 1 miliard de euro** (500 milioane de euro pentru tratamente oncologice și 500 milioane pentru alte tipuri de terapii). De asemenea, experiența în ceea ce privește registrele permite introducerea unor scheme complexe pentru asigurarea accesului chiar și atunci când există un grad de incertitudine (pay for performance) ²¹.

MODELE DE ACCES ȘI RAMBURSARE PENTRU TERAPIILE CELULARE ÎN EU5

	MAREA BRITANIE	FRANȚA	GERMANIA	SPANIA	ITALIA
					
Căi de acces bazate pe experiența anterioară privind terapiile genice și celulare	✓	—	✓	✓	✓
Buget pentru inovație/ Buget specific CAR-T	✓	✓	✓	✓	✓
Schema de rambursare pentru terapiile celulare CAR-T	Rambursare cu reevaluarea ulterioară pe baza dovezilor acumulate (date din viața reală/studii clinice)	Rambursare cu reevaluare anuală pe baza dovezilor acumulate din studii clinice și date din practica medicală	Reduceri de preț bazate pe rezultate	Plata în două „rate” bazată pe rezultate	Plata în 3 „rate” bazată pe rezultatele obținute de fiecare pacient
Parametrii luați în considerare pentru decizia de rambursare a terapiilor CAR-T	• Supraviețuirea • Necesitatea de transplant de celule stem post-tratament și/sau utilizarea de lg	• Supraviețuirea • Rata de remisiune • Progresia bolii • Evenimente adverse	• Supraviețuirea	• Supraviețuirea • Rata completă de răspuns	• Nu sunt specificate

● ● ● Tabel Adaptat după Jørgensen et al - „Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries” și CAR-T Therapies The future for cancer patients? A Market Access Perspective ● ● ●

Tabel I. Modele de acces și rambursare pentru terapii inovatoare/terapii celulare în EU5^{1,2}

Introducerea celor două terapii CAR-T a condus la adaptarea metodelor de rambursare pentru noile terapii oncologice în EU5. Se observă o asimilare a modelelor bazate pe rezultate (outcome based reimbursement)

²¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006635/>

- **Spania și Italia** sunt exemple de modele de rambursare în „rate”, bazate pe rezultate, utilizate pentru ambele terapii celulare. Aceasta demonstrează disponibilitatea, atât din partea producătorilor, cât și din partea autorităților, de a se îndepărta de căile tradiționale și a asigura accesul rapid la terapii inovatoare;

- **Germania** nu a avut o poziție clară față de sistemul OBR. Cu toate acestea, sistemul german s-a adaptat schemelor inovatoare de rambursare pentru acele terapii care sunt asociate cu un grad de incertitudine, pentru care modelul clasic este limitat. Cele două terapii celulare CAR-T au fost aprobate prin scheme de rambursare bazate pe rezultate (OBR), în „rate”;

- În **Regatul Unit și Franța**, Kymriah și Yescarta au fost rambursate pe baza unor scheme de rambursare pentru care așteaptă dovezi suplimentare - **CED (Coverage with Evidence Development)**. Acestea implică faptul că există reevaluări periodice care vor include analizarea datelor de follow-up din studiile în derulare, cât și date din viața reală;

- În **Germania, Italia și Spania**, sistemul de plată în „rate” se bazează pe datele colectate de la fiecare pacient din practica medicală (real-world setting), nu pe date de cohortă.

Strategii de acces specifice de la nivelul fiecărei țări EU5:

În **Regatul Unit**, atât Kymriah cât și Yescarta sunt rambursate pentru indicațiile EMA prin intermediul Cancer Drugs Fund. NICE a fost prima autoritate din cadrul EU5 care a emis o recomandare favorabilă pentru rambursarea Kymriah. Decizia de rambursare a terapiei cu indicație în leucemia acută limfoblastică, prin CDF, a venit la mai puțin de 10 zile după primirea autorizației de punere pe piață.

Cancer Drugs Fund reprezintă un buget special, introdus de NICE în 2016, care să permită pacienților britanici să aibă acces rapid la medicamente pentru care nu există încă suficiente dovezi ale eficacității clinice, însă care se adresează unor nevoi neacoperite.

Ulterior, Kymriah a fost aprobată și pentru indicația în limfomul difuz cu celulă B mare și Yescarta pentru cele două indicații, prin intermediul CDF. Una dintre condițiile esențiale ale aprobării a fost furnizarea de noi date care să permită o reanalizare a prețului, așteptată pentru 2023. Pentru Kymriah, principalele surse de date sunt studiile aflate în desfășurare (Ex. JULIET, ELIANA, ENSIGN), iar

Cancer Drugs Fund reprezintă un buget special, introdus de NICE în 2016, care să permită pacienților britanici să aibă acces rapid la medicamente pentru care nu există încă suficiente dovezi ale eficacității clinice, însă care se adresează unor nevoi neacoperite.

pentru Yescarta, datele de follow-up din ZUMA-1. De asemenea, date din viața reală vor fi colectate din mai multe surse.

În **Germania**, deși medicamentele sunt rambursate odată ce au fost aprobate de EMA, nu se garantează o reducere semnificativă decât dacă se demonstrează un beneficiu. La 12 luni de la lansarea noilor medicamente, prețul este stabilit de companii, iar în acest timp este realizată o analiză HTA și recomandarea se face de G-BA (Federal Joint Committee). În 2018, odată cu dezvoltarea pieței terapiilor genice și celulare, G-BA a introdus noi prevederi, astfel încât mecanismele de acces să fie mai flexibile²². Până la introducerea Kymriah și Yescarta, Germania nu avea o poziție bine definită legată de mecanismele inovatoare de rambursare precum cele bazate pe rezultate (OBR).

În **Franța**, Kymriah și Yescarta au fost disponibile pacienților înainte de a primi autorizația europeană de punere pe piață prin programul de acces timpuriu ATU - 'Temporary Authorisation for Use' (**Autorisation Temporaire d'Utilisation**). Aceasta reprezintă un mecanism de rambursare înainte de emiterea autorizației UE pentru terapiile promițătoare, care nu sunt disponibile prin intermediul unui studiu clinic în Franța. Acest sistem permite colectarea de date din practica medicală legate de siguranță, eficacitate, aceste date reprezentând dovezi suplimentare – pe lângă dovezile din studiile clinice – în cadrul evaluării HTA și pentru rambursarea la momentul emiterii autorizației de punere pe piață. Doar 17 pacienți au primit Kymriah sub acest mecanism.

În **Italia**, Agenția Națională a Medicamentelor – AIFA – a stabilit în 2005 o infrastructură pentru colectarea datelor (registru AIFA), care urmărește eligibilitatea pacienților pentru indicațiile tratamentelor aprobate. Mecanismele de rambursare bazate pe dovezi au funcționat încă din 2005, mai ales în oncologie. Cu toate acestea, odată cu introducerea celor două terapii CAR-T, modelul tradițional de rambursare s-a adaptat: s-a introdus o schemă de plată în etape pentru ambele terapii. Prețurile sunt confidențiale, dar costurile vor fi distribuite sub formă de rate. Pentru Kymriah se vor face 3 plăți (la momentul infuziei, la 6 luni și la 12 luni).

În urma evaluării HTA, produsele au fost eligibile pentru finanțare prin fondul național pentru inovație, care reduce dificultățile regionale pentru acces. Atât pentru Kymriah, cât și pentru Yescarta, colectarea datelor se realizează prin registrul național AIFA și este facilitată de instrumente digitale.

În Franța, Kymriah și Yescarta au fost disponibile pacienților înainte de a primi autorizația europeană de punere pe piață prin programul de acces timpuriu ATU - Autorisation Temporaire d'Utilisation.

22 <https://www.cellandgene.com/doc/car-t-cell-therapies-in-the-eu-what-can-we-expect-from-payers-0001>

IX. Ce urmează?

Până acum, terapiile CAR-T au fost obținute pe baza prelucrării celulelor pacientului (metode de tip autolog), ceea ce înseamnă că fiecare terapie trebuia să fie specifică fiecărui pacient, o terapie înalt personalizată. Aceasta reprezintă, însă, o barieră în calea obținerii unui tratament pe scară largă. Pentru obținerea unui tratament autolog sunt necesare între 3 și 4 săptămâni. În cazul pacienților cu boală avansată sau cu boală rapid progresivă vor fi necesare noi strategii pentru asigurarea accesului rapid la tratament.

Peste 30 de antigene asociate tumorilor solide sunt evaluate în studii care vizează terapiile celulare CAR-T.

• Terapii off the shelf

O nouă dimensiune explorată ar fi aceea a terapiilor CAR-T de tip allogen sau „off the shelf”, care pot fi obținute de la donatori sănătoși și utilizate la nevoie. În aceste cazuri sunt realizate modificări asupra celulelor pentru a elimina posibilitatea apariției reacției de respingere a tratamentului. Deja există studii în derulare care testează opțiunile off-the-shelf, iar primele date din studii pe subiecți umani indică lipsa unor toxicități severe ²³.

• CAR-NK

O altă metodă explorată este modificarea unei celule care, spre deosebire de limfocitul T, face parte din apărarea înăscută a organismului: NK (natural killer cells). Acestea pot fi modificate 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, care necesită preluarea și modificarea celulelor fiecărui pacient în parte. Studiile preclinice sugerează deja eficacitatea unei astfel de abordări ²⁴. Avantajele terapiilor CAR-NK includ: reducerea duratei de producere a terapiei celulare prin înlocuirea cu un produs disponibil la raft, reducerea costurilor de producție.

• Neoplasme solide

În cazul neoplasmelor solide, abordarea terapeutică este și mai dificilă, deoarece antigenele nu sunt exprimate la suprafața celulei. În tumorile solide, puține celule T ajung să infiltreze țesutul, iar celulele tumorale contribuie la realizarea unui micromediu imunosupresiv. Tumorile solide cu siguranță ar reprezenta o piață mult mai largă pentru CAR-T, însă tratamente eficiente sunt dificil de dezvoltat în prezent. Peste 30 de antigene asociate tumorilor solide sunt evaluate în studii care vizează terapiile celulare CAR-T.

23 <https://www.nature.com/articles/s41573-019-0051-2>

24 <https://ascopost.com/news/december-2019/car-nk-therapy-for-b-cell-malignancies-shows-activity-in-preclinical-studies/>

• Noi tipuri de neoplasme, noi ținte

Principiul de acțiune al CAR-T îi permite să fie adaptat pentru diferite tipuri tumorale, cu diferiți markeri de suprafață. CD19, antigenul exprimat mai ales pe suprafața limfocitelor B, a reprezentat o țintă importantă pentru prima generație de terapii CAR-T. Cu toate acestea, atenția cercetătorilor se îndreaptă și asupra altor antigene tumorale cu scopul de a extinde utilizarea CAR-T dincolo de cancerle hematologice. BCMA (specifici pentru mielomul multiplu), CD123 (leucemia acută mieloidă) sau CD22 (limfomul folicular) sunt doar câteva dintre țintele explorate în studii. În cadrul ASH 2019, au fost prezentate rezultate favorabile în cazul **mielomului multiplu**, țintind unul sau chiar doi markeri tumorali:

- Studiul de fază **I b CARTITUDE-1** a inclus adulți diagnosticați cu mielom multiplu, care erau refractari sau rezistenți la minim 3 linii terapeutice anterioare. Astfel, au fost selectați 25 de pacienți, care au primit o infuzie de celule CAR-T. Dimensiunile tumorii au scăzut la toți cei 21 de pacienți care au fost evaluați, iar în total, rata de răspuns a fost de 91% ²⁵.

- Ideea de a utiliza **două ținte terapeutice - BCMA și CD38** – a fost, de asemenea, explorată. Rezultatele obținute într-un studiu de faza I au fost promițătoare: 87,5% dintre pacienți au prezentat răspuns la tratament, iar dintre aceștia, 50% au obținut răspuns complet ²⁶.

• Combinațiile cu inhibitorii punctelor de control

După activarea limfocitelor T - CD19, în timp, se poate pierde eficacitatea tratamentului, iar o cale de semnalizare identificată în cadrul acestor mecanisme este cea care implică PD-1. Combinația cu inhibitorii PD-1 poate ameliora răspunsul în timp. De asemenea, în studii preclinice s-a observat o scădere a eficienței terapiilor CAR-T în cazul tumorilor solide voluminoase. Inhibitorii punctelor de control au fost sugerați ca soluție având în vedere faptul că pe modele animale, tratamentul cu inhibitori PD-1 a dovedit capacitatea de reactivare a celulelor CAR-T și reducerea tumorilor ²⁷.

După activarea limfocitelor T, în timp, se poate pierde eficacitatea terapiei, iar o cale de semnalizare identificată este cea care implică PD-1. Combinația cu inhibitorii PD-1 este explorată în studii.

X. Măsurile pentru România

În vederea implementării terapiilor celulare CAR-T în sistemul de sănătate din România, trebuie luate măsuri inovative, asumate la nivelul tuturor decidentilor

²⁵ <https://raportuldegarda.ro/articol/ash19-mielom-multiplu-refractor-recidivant-rata-raspuns-inalta-car-t-bcma/>

²⁶ <https://raportuldegarda.ro/articol/ash19-raspuns-complet-lunga-durata-mielom-multiplu-recidivant-refractor-car-t-dual-bcma-cd38/>

²⁷ <https://raportuldegarda.ro/articol/ash18-inhibitorii-punctelor-de-control-asociati-terapiei-car-t-leucemia-acuta-limfoblastica-recidivata/>

implicați. Aceste măsuri trebuie să vizeze crearea unui sistem integrat pentru facilitarea accesului pacienților români la terapiile CAR-T. Prin prisma beneficiilor aduse de aceste terapii, trebuie recunoscută nevoia de priorizare a terapiilor CAR-T la nivelul sistemului de sănătate, prin stabilirea unei căi distincte de acces, adecvate acestora - stabilire preț, evaluare HTA, modalitate de contractare cu CNAS - pornind de la unicitatea din punct de vedere științific, logistic și medical.

Între măsurile a căror necesitate a fost identificată până la acest moment, enumerăm:

1. Stabilirea unui buget distinct pentru finanțarea terapiilor CAR-T (la nivelul CNAS sau prin Fondul pentru Inovație), ținând cont de populația eligibilă și de analizele predictive asupra noilor indicații și a noilor terapii ce vor deveni disponibile pe termen mediu și lung, inclusiv planificarea bugetară multianuală care să garanteze companiilor producătoare stabilitatea comercială prin care acestea să fie motivate pentru aducerea acestor terapii în România.
2. Implementarea unor modele de acces inovatoare, la nivelul CNAS, pentru terapiile CAR-T, având în vedere specificitatea de cost-eficacitate a acestor medicamente.
3. Crearea infrastructurii necesare pentru producerea și administrarea terapiilor celulare CAR-T, prin Programul Operațional Sănătate 2021-2027, în contextul Planului European de Luptă împotriva Cancerului și a Misiunii de Cercetare asupra Cancerului, prin înființarea unor centre dedicate, a unor echipe medicale complete și pregătite corespunzător și a unor sisteme de monitorizare a pacientului pre și post-tratament.
4. Sustinerea din fonduri publice sau prin parteneriate public-private a unor programe educaționale pentru medicii din echipa multidisciplinară, dar și pentru pacienți și familiile acestora, precum și pentru asociațiile de pacienți cu privire la terapiile CAR-T.
5. Publicarea unui Ghid de tratament la nivel național pentru terapiile CAR-T, actualizat de câte ori este nevoie, pe măsură ce apar noi dovezi științifice.
6. Înființarea unui registru unic la nivel național pentru terapiile CAR-T sau aderarea la registrul european
7. Promovarea serviciilor de telemedicină și decontarea serviciilor medicale prestate la domiciliul pacientului, precum și a altor mijloace digitale pentru monitorizarea pacienților astfel tratați, pe termen lung, vizând evaluarea stării de sănătate generale a pacientului, precum și colectarea de date din viața reală care să vină în sprijinul autorităților și comunității medicale în vederea optimizării pachetului de măsuri aferente administrării acestor terapii.

Pentru implementarea terapiilor celulare CAR-T în sistemul de sănătate din România, trebuie luate măsuri inovative, asumate la nivelul tuturor decidenților implicați.



Proiect dezvoltat de Centrul pentru Inovație în
Medicină și susținut de Novartis.

Pentru detalii suplimentare:

Dr. Marius Geantă

Președinte Centrul pentru Inovație în Medicină

Email: marius.geanta@ino-med.ro

Telefon: 0745.020.878



InoMed

Centrul pentru inovație
în medicină

Carta albă a terapiilor celulare

2020