



**InoMed**

Centrul pentru inovație  
în medicină



# Carta albă a terapiilor genice



**2020**





## Carta albă a terapiilor genice 2020

# Sumar

**I.** Context

**II.** Introducere: definiție și clasificare

**III.** Terapii genice aprobate la nivel internațional

**IV.** Mecanisme de acces

**V.** Direcții de viitor

**VI.** Recomandări pentru implementarea terapiilor genice în sistemul de sănătate din România

# CARTA ALBĂ A TERAPIILOR GENICE ÎN ROMÂNIA

## I. Context

În prezent, principalele clase de medicamente aprobate de autoritățile internaționale includ moleculele mici și terapiile bazate pe proteine, cum sunt anticorpii monoclonali. Moleculele mici funcționează prin inactivarea unor proteine țintă, prin legare competitivă. Totuși, compușii care prezintă aceste zone de legare reprezintă doar 2-5% din regiunile codante de la nivelul genomului. Spre deosebire de medicamentele obișnuite, care sunt produse prin sinteză chimică, medicamentele biologice sunt produse de către organisme vii și includ proteine terapeutice, vaccinuri, anticorpi monoclonali. Majoritatea sunt produse cu ajutorul tehnologiei ADN-ului recombinant. Se estimează că în următorii ani 50% dintre medicamentele comercializate vor fi obținute cu ajutorul biotehnologiei <sup>1</sup>.

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 <sup>2</sup>. Chiar dacă multe dintre cauzele bolilor umane încep să fie elucidate, țintele terapeutice pot fi modeste. Proteomica, studierea structurii și funcției produșilor codificați de gene – proteinele – a reprezentat până acum cel mai accesibil domeniu al științelor „omice”. În ultimele decenii, descoperirile în domeniul genomics și științelor conexe au condus și la schimbări majore în identificarea de ținte terapeutice <sup>3</sup>.

Majoritatea proteinelor codificate în genomul uman nu pot fi țintite din punct de vedere terapeutic. Cu toate acestea, noi tipuri de terapii care intră pe piață au potențialul de a trata mai multe tipuri de boli. Acestea includ terapii bazate pe acizi nucleici, noi tipuri de imunoterapii precum anticorpii bispecifici sau conjugatele anticorp-medicament.

Capacitatea de a produce modificări la nivelul genomului uman a fost un obiectiv al medicinei încă de când a fost descifrat ADN-ul, ca unitate de bază a eredității. Ideea de a transfera material genetic în celulele prelevate de la mamifere apare publicată pentru prima dată în 1972 <sup>4</sup>. Cu toate acestea, dezvoltarea cercetărilor în domeniul terapiilor genice a depins de progresele înregistrate în biotehnologie. Pe de o parte, identificarea și clonarea genelor

1 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1517838216310413>

2 [https://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/PM\\_at\\_FDA\\_A\\_Progress\\_and\\_Outlook\\_Report.pdf](https://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/PM_at_FDA_A_Progress_and_Outlook_Report.pdf)

3 <https://academic.oup.com/bib/article/21/6/1937/5626327>

4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5061866/>

relevante pentru patologia umană a fost posibilă prin noile instrumente facilitate de evoluția biologiei moleculare și descoperirea tehnologiei ADN-ului recombinant. Pe de altă parte, au apărut primele strategii eficiente pentru transferul genei în organism precum vectorii virali.

Numeroase studii pentru evaluarea terapiilor genice au fost dezvoltate în 1990, după succesul tratării primului caz pediatric pentru o boală ereditară – sindromul imunodeficienței primare combinate. Până în 2000, terapiile genice au fost evaluate pentru aproape 3.000 de pacienți, în 400 de studii <sup>5</sup>. Următorul deceniu a reprezentat perioadă de adaptare și asimilare a lecțiilor dobândite până atunci: reglementarea riguroasă a producerii terapiilor genice, îmbunătățirea tehnologiei, a vectorilor utilizați. **Din 2017 asistăm la etapa modernă în domeniul terapiilor genice, odată cu aprobarea a 3 astfel de terapii în SUA, urmate de noi aprobări în următorii ani la nivel internațional**<sup>6</sup>.

Posibilitatea de control pe termen lung prin adresarea cauzei bolii este elementul care diferențiază noile generații de terapii care intră pe piață, precum terapiile genice, de tratamentele clasice (molecule mici, proteine). Deși de peste 50 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.

## II. Introducere

### Cum este definită terapia genică?

Terapia genică implică modificarea genetică directă a celulelor unei persoane pentru a atinge un scop terapeutic <sup>7</sup>. **Conform FDA (Food and Drug Administration), 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>8</sup>.

**Conform Agenției Europene a Medicamentului (EMA)** terapia genică se definește drept „*un produs biologic (cu excepția vaccinurilor) care:*

<sup>5</sup> <https://www.whatisbiotechnology.org/index.php/science/summary/gene-therapy/>

<sup>6</sup> <https://www.technologyreview.com/2018/01/03/67524/2017-was-the-year-of-gene-therapy-breakthroughs/>

<sup>7</sup> [https://books.google.ro/books/about/Human\\_Molecular\\_Genetics.html?id=dSwWBAAQBAJ&redir\\_esc=y](https://books.google.ro/books/about/Human_Molecular_Genetics.html?id=dSwWBAAQBAJ&redir_esc=y)

<sup>8</sup> <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-gene-therapy-how-does-it-work>

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

- *Conține o substanță activă care poate fi un acid nucleic recombinant, administrat oamenilor cu scopul de a repara, regla, înlocui, adăuga sau îndepărta o secvență genetică și*
- *Efectul terapeutic, profilactic sau de diagnostic este legat direct de secvența de acid nucleic recombinant pe care o conține sau legat de produsul care se obține din acea secvență”*

Terapiile genice cuprind mai multe tipuri de intervenții asupra genomului uman: 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.

Modificarea genetică implică transferul de material genetic, de obicei ADN dar într-un sens mai larg în categoria terapiilor genice pot intra și oligonucleotidele sau terapiile bazate pe ARN. 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.

*În continuare, vor fi detaliate particularitățile terapiei genice de înlocuire (gene replacement therapy”)*

În cazul acestei categorii, gena de interes este creată în laborator și introdusă într-un vector care o transportă în nucleu, unde poate rămâne sau se poate integra în genom, iar celula va produce proteina necesară. **Acestea sunt numite și terapii genice de înlocuire (“gene replacement therapy”)**. Multe astfel de terapii sunt evaluate în studii clinice și în ultimii ani câteva au primit aprobare din partea autorităților.

**Terapiile genice sunt diferite de alte tratamente care există pe piață, din mai multe perspective**

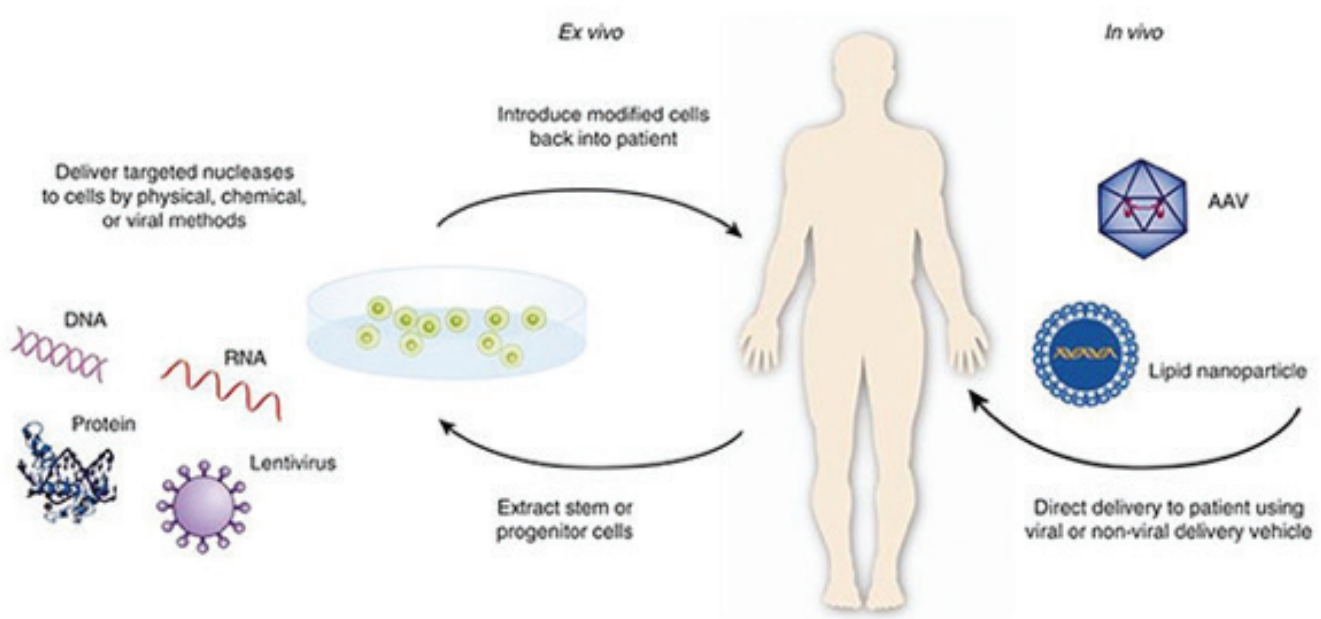
## Clasificarea terapiilor genice

Scopul terapiei genice este expresia pe termen lung a genei transferate și obținerea unei proteine funcționale, cu o valoare suficient de mare încât să poată fi considerată terapeutică.

Conform FDA (Food and Drug Administration), 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.

## Mecanismul de acțiune

Pentru ca o genă să fie inserată într-o celulă este necesar un sistem de transport. Virusurile au capacitatea de a livra material genetic în celule și au fost utilizați ca vectori de-a lungul timpului. Înainte de a putea fi utilizat în scop terapeutic, virusul trebuie să fie modificat pentru a nu putea cauza o boală infecțioasă. În cazul terapiilor genice **in vivo**, se va administra vectorul care va transporta gena de interes exact în zona în care există celulele care trebuie modificate. Pentru terapiile genice **ex vivo**, celulele pacientului (ex. din sânge, măduvă osoasă) sunt prelevate și vectorul este introdus în aceste celule, care se multiplică în laborator și ulterior sunt injectate pacientului, unde vor determina efectul terapeutic. În categoria terapiilor genice ex vivo intră terapiile celulare <sup>9</sup>.



Metodele de administrare pentru terapiile genice. Sursa foto – FDA

Majoritatea terapiilor aflate în dezvoltare folosesc capsidul bazat pe **virusuri adeno-asociate (AAV – adeno-associated virus)**. Acestea prezintă o serie de avantaje precum:

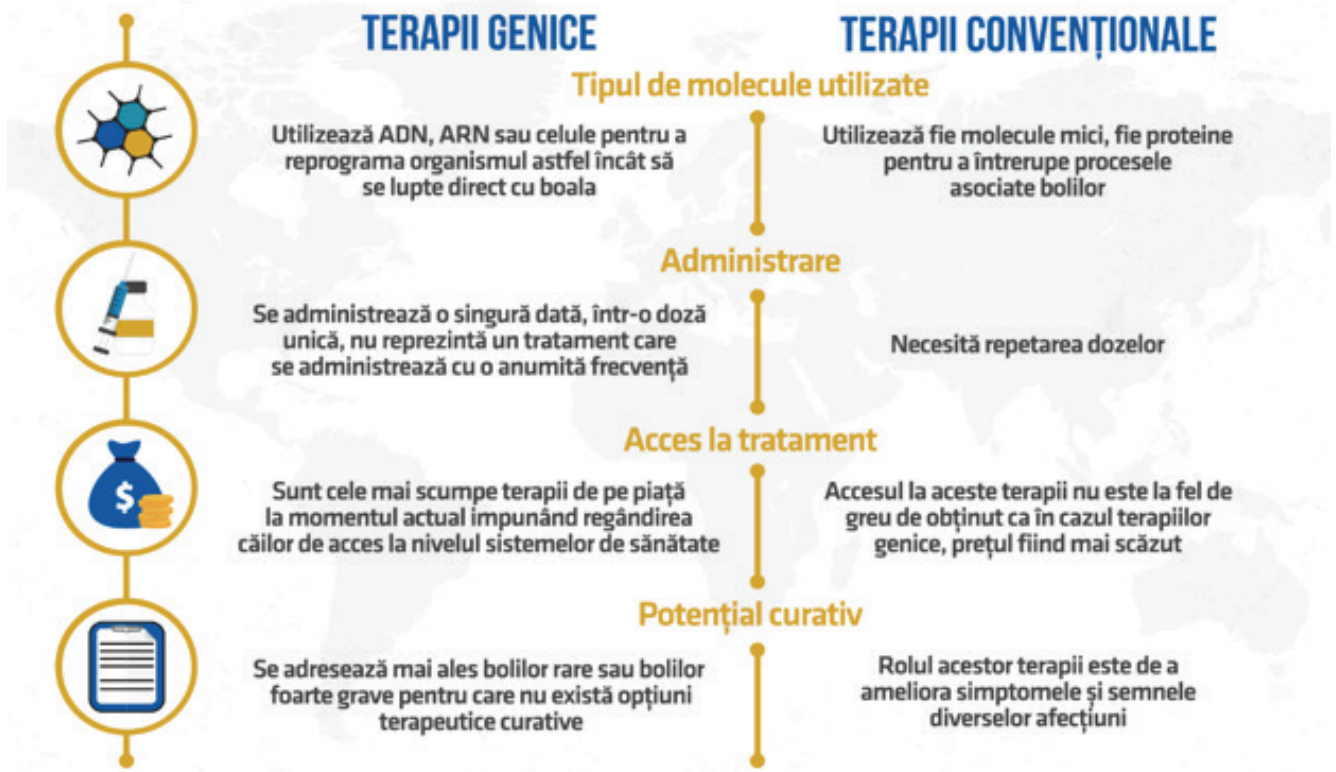
- Capacitate de a infecta o gamă largă de celule
- Profil de siguranță bun
- Răspuns imun ușor
- Nu depind de celulele aflate în diviziune

<sup>9</sup> <https://www.cellandgene.com/doc/gene-therapy-commercial-challenges-and-strategic-choices-0001>

- Nu se integrează în genomul gazdei, risc scăzut de mutagenезă inserțională
- Se pierde în celulele care se divid
- Abilitatea de a traversa bariera hemato-encefalica

Sistemele non-virale se bazează pe metode fizice (injectarea genei în regiunea țintă, electroporabilizarea) sau metode chimice (particule lipidice, peptidice). Avantajul particulelor lipidice și nanoparticulelor este faptul că acestea nu produc un răspuns imun, care e asociat vectorilor virali, de obicei.

## DIFERENȚE DINTRE TERAPIILE GENICE ȘI CELE CONVENȚIONALE



### III. Terapii genice aprobate la nivel internațional

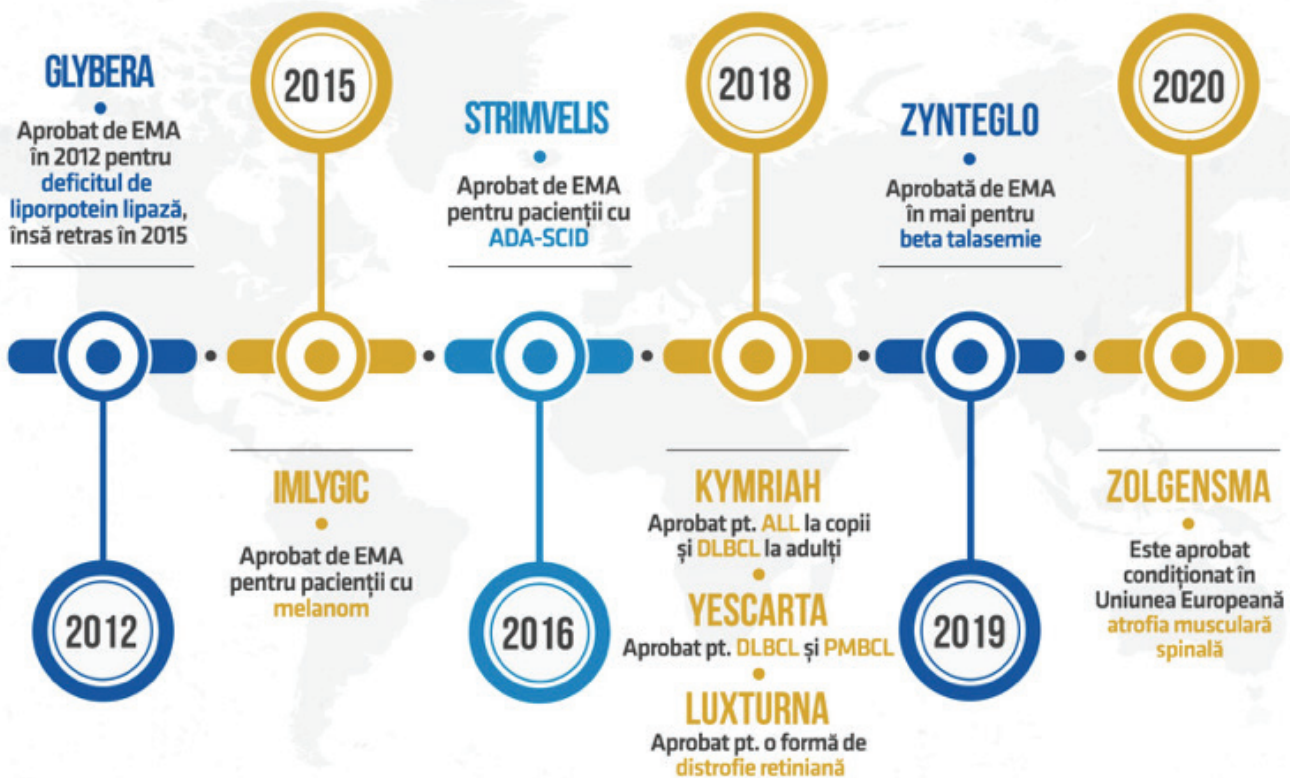
Conform statisticilor din SUA, există o creștere cu 25% a numărului de terapii genice candidate în studii de fază I-III, înregistrată în perioada 2019-2020. Dacă



se adaugă cercetările preclinice, procentul se dublează <sup>10</sup>. **În următorii 5 ani se preconizează între 10 și 20 de terapii genice aprobate anual. Până în 2030 ar putea fi aprobate între 30 și 60 de terapii genice și celulare pe an <sup>11</sup>.**

În ianuarie 2020, **FDA a publicat 6 ghiduri privind dezvoltarea terapiilor genice și studiile care implică aceste terapii.** Noile recomandări vizează terapiile genice pentru hemofilie, boli rare, afecțiunile retinei, pentru urmărirea pe termen lung a terapiilor genice și pentru aspecte ce țin de producție și reglementare. Ghidurile sunt orientate pe recomandări legate de metode de a evalua diferențele dintre terapiile dezvoltate pentru aceleași tipuri de boli. FDA încurajează dezvoltarea mai multor terapii genice care se adresează aceleași boli și care ar putea aduce beneficii pacienților prin stimularea competiției pe piață. De asemenea, ghidurile 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

## APROBĂRI EMA ALE TERAPIILOR GENICE DUPĂ 2012



10 <https://www.biopharma-reporter.com/Article/2020/03/16/Growing-pipeline-of-cell-and-gene-therapies>

11 <https://www.cellandgene.com/doc/how-cell-and-gene-therapy-is-transforming-healthcare-0001>

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. Dezvoltarea de noi strategii pentru terapiile genice implică găsirea de soluții pentru tratarea imunității preexistente îndreptată împotriva AAV (*adeno-associated virus*), scăderea dozelor, descoperirea de noi vectori.

2017 este considerat un an important pentru terapiile genice și un punct de plecare pentru noua eră a terapiilor genice moderne. În decembrie 2017, Luxturna, pentru tratamentul amaurozei congenitale Leber, a devenit prima terapiei genică aprobată vreodată în SUA. Iar în 2018 a primit aprobare și din partea *Agenției Europene a Medicamentului (EMA)*, fiind prima terapie pentru o boală ereditară aprobată în U.E. 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. Terapia genică poate reda și îmbunătăți vederea atât la adulții, cât și la copiii care prezintă un număr suficient de celule retiniene viabile la începerea tratamentului.

La finalul lunii august 2017, FDA a aprobat Kymriah în SUA, aceasta fiind prima terapie celulară de tip CAR-T aprobată vreodată de o autoritate de reglementare, în lume. În august 2018, **Kymriah** devenea prima terapie genică celulară CAR-T aprobată în Uniunea Europeană, precum și primul medicament care a fost aprobat pentru comercializare în Uniunea Europeană prin programul de evaluare accelerată PRIME (PRiority MEDicines), desfășurat de EMA. Kymriah (tisagenlecleucel) este indicată pentru tratamentul pacienților cu leucemie limfocitară cu celule B sau limfom difuz cu celule B mari, refractare sau recidivate.

**Yescarta** a primit aprobare din partea FDA în octombrie 2017 pentru tratamentul pacienților cu anumite tipuri de limfom cu celule B mari, refractare. Tot în 2018, Yescarta se alătură Kymriah, fiind primele două terapii genice aprobate pentru comercializare în Europa. Societatea Americană de Oncologie Clinică (ASCO) a desemnat terapiile celulare CAR-T drept Inovația Anului 2018.

În mai 2019, FDA a aprobat **Zolgensma**, prima terapia genică pentru copiii cu atrofie musculară spinală (AMS), cu vârsta sub 2 ani, inclusiv pacienților la care nu au apărut simptomele la momentul diagnosticului. După Luxturna, aceasta este a doua terapie genică aprobată pentru o boală ereditară în SUA. În prima jumătate a anului 2020, Comisia Europeană a emis aprobarea condiționată pentru Zolgensma. Terapia genică se administrează printr-o perfuzie unică intravenoasă, ce presupune introducerea unei gene SMN1 în organismul pacientului.

2017 este considerat un an important pentru terapiile genice și un punct de plecare pentru noua eră a terapiilor genice moderne. În decembrie 2017, Luxturna, pentru tratamentul amaurozei congenitale Leber, a devenit prima terapiei genică aprobată vreodată în SUA.

Prima terapie genică pentru pacienții cu beta-talasemie a primit în 2019 autorizare de punere pe piață în UE <sup>12</sup>. **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. Compania producătoare a depus cererile de aprobare mai întâi în Europa și nu în SUA, având în vedere datele legate de incidența bolii (mai frecventă în regiunea Mediteraneană), dar și luând în considerare mecanismele accelerate pe care EMA le folosește tot mai frecvent pentru a facilita accesul la terapii inovatoare. În prima jumătate a anului 2020, se aștepta ca terapia să fie aprobată și de către FDA, însă procesul a fost amânat în contextul pandemiei COVID-19.

La mijlocul anului 2020, FDA a aprobat prin procedură accelerată Tecartus, prima terapie CAR-T pentru tratamentul adulților cu limfom cu celule de manta, refractar sau recidivat. În Uniunea Europeană, Tecartus este în proces de evaluare prioritară.

## Provocări în dezvoltarea terapiilor genice

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

Terapiile genice sunt diferite de tratamentele convenționale din mai multe perspective. Pe de o parte, au potentialul de a se adresa **bolilor rare sau bolilor foarte grave pentru care nu există opțiuni terapeutice care să asigure controlul bolii pe termen lung (“life-changing therapies”)**. Odată ce un grup de pacienți a primit tratamentul, **piața poate scădea considerabil**. Pe de alta parte, tehnologiile de fabricare sunt în curs de dezvoltare iar 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

În august 2018, Kymriah devenea prima terapie genică celulară CAR-T aprobată în Uniunea Europeană, precum și primul medicament care a fost aprobat pentru comercializare în UE prin programul de evaluare accelerată PRIME (PRiority MEDicines), desfășurat de EMA.

<sup>12</sup> <https://investor.bluebirdbio.com/news-releases/news-release-details/bluebird-bio-announces-eu-conditional-marketing-authorization>

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 studiilor, care adoptă noi obiective sau noi criterii de includere în studiu.**

- Una dintre principalele provocări pe care le întâmpină terapiile genice sunt **costurile ridicate care impun adaptarea sistemelor de sănătate** <sup>13</sup>

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.

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**

Pentru că terapiile genice implică posibilitatea obținerii unui efect de durată, beneficiile reale ale tratamentului nu pot fi surprinse în totalitate în cadrul unui studiu clasic. Noile tipuri de obiective urmărite în studii cuprind, de exemplu, modificări ale expresiei unor proteine sau modificări ale genelor. Datele din viața reală sunt esențiale pentru evaluarea corespunzătoare a beneficiilor aduse de o astfel de terapie, la fel și registrele care permit organizarea acestor date. Astfel, sunt necesare investiții majore în colectarea și analiza datelor după lansarea tratamentelor. Studiile de follow-up pe termen lung fac parte dintre criteriile esențiale pe care autoritățile internaționale (FDA, EMA, Comisia Europeană) le iau în considerare în evaluarea terapiilor genice care intră pe piață <sup>14</sup>.

#### • **Presiuni asupra furnizorilor**

Noile tipuri de tratamente au un impact semnificativ și asupra industriei farmaceutice. Dacă anterior, modelul clasic pornea de la ideea că pacientul

Pentru că terapiile genice implică posibilitatea obținerii unui efect de durată, beneficiile reale ale tratamentului nu pot fi surprinse în totalitate în cadrul unui studiu clasic. Sunt necesare noi modele de studii, cu obiective ca observarea modificărilor genetice.

<sup>13</sup> <http://alliancerm.org/wp-content/uploads/2020/05/ARMMonograph2019.pdf>  
<sup>14</sup> <https://www.iqvia.com/blogs/2021/03/gearing-for-success-in-cell-and-gene-therapy>

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

Procesul de obținere a terapiilor genice este diferit de cel utilizat pentru obținerea moleculelor mici sau altor biologice. Un aspect esențial ține de alegerea și producția vectorului.

Terapiile genice pot utiliza vectori virali sau particule non-virale. Utilizarea vectori virali reprezintă o provocare în prezent din cauza costurilor asociate, riscului biologic și capacității de producere la scară largă. Majoritatea terapiilor genice dezvoltate până în prezent au pornit de la nivel de universități, ca parte a unor proiecte de cercetare. Astfel, vectorii virali utilizați erau produși într-o cantitate necesară testelor în laborator. De asemenea, până la momentul actual terapiile genice se adresează în principal unor boli rare, având indicații pentru un număr restrâns de pacienți, pentru care se poate asigura capacitatea de producție.

Obstacolele principale pentru ca noile tratamente să ajungă în clinică țin de procesul de fabricație, mai exact de centrele care asigură laboratoarelor 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.

Pentru a crea infrastructura necesară producerii terapiilor celulare și vectorilor virali pentru terapiile genice, **Universitatea Harvard, de exemplu, colaborează cu un consorțiu specializat în biotehnologie**<sup>15</sup>. Investiția se ridică la 50 de milioane de dolari.

Terapiile genice pot utiliza vectori virali sau particule non-virale. Utilizarea vectorilor virali reprezintă o provocare în prezent din cauza costurilor asociate, riscului biologic și capacității de producere la scară largă.

15 <https://hms.harvard.edu/news/next-gen-medicine>

Pe măsură ce popularitatea terapiilor genice crește, iar acestea se adresează unor noi tipuri de afecțiuni, dincolo de bolile rare, capacitatea de producție pe scară largă va deveni principala barieră în calea accesului. În acest sens, până la identificarea unor strategii pentru optimizarea vectorilor, metodele non-virale ar fi o alternativă. În contextul pandemiei COVID-19, anumite tipuri de vaccinuri autorizate se bazează pe utilizarea vectorilor virali (adenovirus), însă, capacitatea de producție pe scară largă a fost o reală provocare. În schimb, platformele care s-au bazat pe administrarea directă a materialului genetic (de tip ARNm) s-au adaptat mai rapid nevoilor globale.

**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, ceea ce scade eficiența terapiei. 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.

Pe de o parte, pot exista anticorpi preexistenți împotriva proteinelor din capsidă, ceea ce limitează transducția – prezența de anticorpi neutralizanți preexistenți blochează transducția în momentul administrării intravasculare. Pe de altă parte, pot apărea răspunsuri imune celulare întârziate și acestea au ca țintă celulele în care s-a realizat transducția, ceea ce poate scădea expresia factorului. Potențiale strategii în aceste cazuri includ plasmafereza, imunosupresia, folosirea de serotipuri cu prevalență mai mică, administrare localizată.

Pe termen lung este important să se identifice strategii pentru limitarea utilizării unor doze mari din anumite terapii genice și concentrarea eforturilor asupra optimizării vectorului. Pentru obținerea unei eficacități maxime a terapiei genice sunt explorate metode precum ingineria unor capsidă cu capacitate mai mare de penetrare, introducerea unor elemente reglatorii pentru expresia virală specific tisulară, dezvoltarea unor procese mai bune de fabricație și purificare pentru a crește gradul de puritate al vectorului viral injectat, etc <sup>16</sup>.

Pe măsură ce popularitatea terapiilor genice crește, iar acestea se adresează unor noi tipuri de afecțiuni, dincolo de bolile rare, capacitatea de producție pe scară largă va deveni principala barieră în calea accesului.

## • Traseul pacientului

O altă problemă este faptul că pacienții trebuie să meargă în centre speciale pentru diagnostic, administrarea tratamentului, urmărire, centre care uneori nu sunt în aceeași țară. Comparativ cu atenția acordată costurilor terapiilor genice și modalităților de finanțare, mult mai puțină importanță a fost acordată poverii economice pe care trebuie să o suporte pacienții și familiile acestora. Datele arată că decizia de a începe tratamentul este uneori întârziată din cauza costurilor parțiale pe care trebuie să le acopere pacienții.

## Exemplul terapiei genice pentru hemofilie

Hemofilia a reprezentat una dintre cele mai importante candidate pentru terapia genică. Un articol publicat în ianuarie 2020 în revista științifică NEJM prezintă rezultatele unui studiu de fază 3 care evaluează valoctocogene roxaparvovec, o terapie genică pentru hemofilia A. Terapia genică ar putea înlocui cele 100 – 150 de injecții pe care un pacient trebuie să le primească în fiecare an și ar 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 înregistrat ulterior valori normale ale factorului VIII. Se consideră că unul dintre cei 13 pacienți nu mai are hemofilie, 11 au o formă ușoară a bolii, iar unul are o formă moderată. În cazul acestei terapii s-a înregistrat un **efect dependent de doză** - cei care au primit doză mare nu au necesitat transfuzii.

O provocare în cazul terapiei genice pentru hemofilie ține de prevalența anticorpilor neutralizanți împotriva anumitor subtipuri ale virusului, care ajunge până la 70% în populația generală. Mai mult decât atât, organismul poate dezvolta anticorpi pentru a neutraliza vectorii folosiți <sup>17</sup>.

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

Hemofilia a reprezentat una dintre cele mai importante candidate pentru terapia genică. Un articol publicat în ianuarie 2020 în revista științifică NEJM prezintă rezultatele unui studiu de fază 3 care evaluează valoctocogene roxaparvovec, o terapie genică pentru hemofilia A.

## IV. Mecanisme de acces

Mai multe modele de rambursare inovatoare, bazate pe valoarea pe care o aduc terapiile genice la nivel individual și la nivelul sistemului de sănătate sunt explorate la nivel internațional. Acestea iau în considerare și incertitudinea cu privire la profilul risc-beneficiu asociat noilor tipuri de terapii.

Dacă o terapie genică elimină necesitatea unui tratament cronic, ce implică un cost semnificativ de-a lungul timpului (cum e în cazul AMS sau hemofiliei), anumite tipuri de modele de acces ar putea funcționa mai bine, de exemplu un mecanism de tip “pay-for-performance milestones”, prin care se plătește o sumă inițială iar dacă terapia nu demonstrează o anumită eficacitate producătorul returnează o parte din sumă.

Bluebird Bio, compania care produce Zynteglo a propus o schemă de acces bazată pe valoarea produsului, având în prim plan beneficiile asupra calității vieții pacienților. În ianuarie 2020, Zynteglo a fost aprobat în Germania pentru tratamentul pacienților cu vârste de peste 12 ani cu beta talasemie (care nu prezintă genotipul  $\beta^0/\beta^0$ ). Având în vedere faptul că administrarea de terapii genice în cazul bolilor rare necesită expertiza unor centre specializate în transplantul de celule stem precum și în tratamentul pacienților cu beta talasemie, Bluebird a colaborat cu Universitatea din Heidelberg pentru înființarea primului centru de tratament acreditat. Un acord între compania producătoare și autoritățile din Germania asigură rambursarea terapiei pentru mai mult de 50% dintre pacienții eligibili. Acordul propus de Bluebird presupunea un model de acces prin care costul terapiei este împărțit în 5 rate. Prima plată se facea la momentul primei administrări iar restul sumei urma să fie achitat doar dacă pacientul nu necesita transfuzii pentru controlul bolii. Cu toate acestea, în aprilie 2021, compania a anunțat retragerea de pe piața din Germania din cauza faptului că nu s-a ajuns la un acord cu autoritățile asupra prețului. Negocierile continuă cu alte țări europene (Italia, Spania) <sup>18</sup>.

În alte cazuri, terapiile genice sunt indicate în boli pentru care nu există alternative de tratament. Un exemplu este **Luxturna**, pentru care plata va fi stabilită în funcție de performanța terapiei, printr-o strategie combinată, în care trebuie să dovedească eficacitatea pe termen scurt (30-90 de zile) precum și

Pentru terapia genică Luxturna, plata va fi stabilită în funcție de performanța terapiei, printr-o strategie combinată, în care 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.

18 <https://www.biopharmadive.com/news/bluebird-withdraw-zynteglo-germany-price/598689/>



eficacitatea în timp, stabilită la o perioadă de 30 luni și evaluată printr-un test de vedere. Pentru studiile clinice care evaluează Luxturna s-a creat un obiectiv compozit (scorul MLMT – multi luminance mobility test) în care beneficiile tratamentului sunt evaluate pe baza ameliorării mobilității și funcționalității.

## Mecanisme de acces la terapiile CAR-T

În 2018, terapiile CAR-T, Kymriah și Yescarta, au fost aprobate în Uniunea Europeană, fiecare cu câte două indicații. Acestea au fost primele terapii aprobate prin intermediul mecanismului PRIME (PRiority MEdicines). Acest program de evaluare accelerată oferă timpuriu suport științific și de reglementare pentru medicamentele inovatoare care pot trata pacienții pentru care nu există opțiuni terapeutice eficiente. **Conform EMA, terapiile CAR-T sunt considerate și terapii genice**, intrând în categoria de produse medicale bazate pe terapii avansate și complexe (ATMP).

Introducerea celor două terapii CAR-T a determinat adaptarea metodelor de rambursare în EU5 <sup>19</sup>. Se observă o asimilare a modelelor inovatoare, bazate pe rezultate.

În Regatul Unit, atât Kymriah cât și Yescarta sunt rambursate 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 (CDF)** reprezintă un fond special pentru medicamente care se adresează unor nevoi neacoperite dar care ia în calcul și un grad de incertitudine asupra efectului în timp. La începutul anului 2021, NICE recomandă o nouă terapie CAR-T, Tecartus (indicată pentru limfomul cu celule de manta) spre rambursare prin CDF <sup>20</sup>.

În Spania și Italia au fost adoptate de asemenea, noi modele de rambursare în „rate”, bazate pe rezultate, atât pentru Kymriah cât și pentru Yescarta. În Italia, finanțarea provine dintr-un fond special de inovație de 1 miliard de euro (din care 500 milioane sunt dedicate medicamentelor oncologice inovatoare) <sup>21</sup>. În Spania, există un registru special prin care se colectează date din viața reală cu ajutorul unui sistem informatizat, pentru a fi redus gradul de incertitudine asociat noilor terapii și a se observa beneficiile în practică.

În Regatul Unit, atât Kymriah cât și Yescarta sunt rambursate prin intermediul Cancer Drugs Fund. NICE a fost prima autoritate din cadrul EU5 care a emis o recomandare favorabilă pentru rambursarea Kymriah.

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

20 <https://www.precisiononcologynews.com/cancer/uks-nice-recommends-gileads-car-t-cell-therapy-tecartus-mantle-cell-lymphoma>

21 <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/aifa-approva-la-rimborsabilita-della-prima-terapia-car-t>

## Zolgensma: mecanisme de acces pentru cel mai scump tratament din lume

În fiecare an, în Europa se nasc între 550-600 de copii cu atrofie musculară spinală, o boală genetică rară cauzată de disfuncții la nivelul genei SMN, ceea ce conduce la pierderea rapidă a funcției neuronilor motori, determinând afectare musculară ce se traduce prin dificultăți de respirație, deglutiție și realizarea celor mai simple mișcări. Zolgensma e o terapie genică ce se administrează o singură dată în viață și implică introducerea unei copii funcționale a genei SMN1. *Comitetul pentru medicamente de uz uman* (CMPH) din cadrul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) a recomandat autorizarea de punere pe piață condiționată a Zolgensma în luna martie. Terapia a fost aprobată de Comisia Europeană în mai 2020.

Zolgensma este considerată cea mai scumpă terapie din lume, cu un preț care se ridică la 2.1 milioane de dolari în SUA. Cu toate acestea, costurile asociate îngrijirii pacienților cu atrofie musculară spinală fara a utiliza terapia genica sunt estimate între 2,5 și 4 milioane de euro, doar în primii 10 ani de viață. Conform declarației oficiale din partea Novartis, 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
- Cu 50% mai puțin decât costurile pe 10 ani pentru boli genetice foarte rare în populația pediatrică
- Cu 50% mai puțin decât limita stabilită de ICER pentru cost-eficiența medicamentelor foarte rare)

### • Programul de acces „Day One”

Compania producătoare, Novartis Gene Therapies, care anterior anului 2018 purta denumirea de AveXis a activat, odată cu aprobarea în UE, **programul „Day One”**, care stabilește un sistem de plată care să permită accesul timpuriu al pacienților la tratament și să se adapteze ulterior mecanismelor de rambursare specifice fiecărei țări. Prin programul „Day One” se instituie un cadru care asigură faptul că toate cheltuielile inițiale necesare pentru tratamentul pacienților, chiar înainte de stabilirea sistemelor naționale de plată și rambursare, se aliniază cu prețurile negociate în urma analizelor clinice și economice, prețuri care vor reflecta valoarea adusă de terapia genică.

Programul „Day One” asigură integritatea metodelor locale de stabilire a prețului și mecanismelor de rambursare prin existența mai multor opțiuni care pot fi adaptate:

- Posibilitatea de reduceri retroactive, astfel costurile necesare accesului rapid sunt aliniată cu prețurile negociate în urma evaluărilor clinice și economice locale;
- Sisteme de amânare a plăților și opțiuni de plată în rate, ceea ce le permite autorităților care se ocupă de rambursare să controleze impactul asupra bugetului în fazele inițiale de acces;
- Reduceri bazate pe rezultate, negociate în urma evaluărilor clinice și economice pot fi aplicate pacienților tratați în faza inițială de acces;
- Programe educaționale pentru instituțiile care oferă tratamentul – pentru proceduri legate de administrarea terapiei și îngrijirile de follow-up;
- Acces la un registru global al pacienților diagnosticați cu AMS, RESTORE, bazat pe registre existente ale diferitelor țări <sup>22</sup>.

#### • Acces rapid în Franța, Germania, UK

În **Franța** s-au utilizat căi de acces preexistente, aceasta devenind prima țară care a avut acces la terapie. Zolgensma a fost disponibilă în Franța încă de pe 25 mai 2020, prin intermediul programului de acces rapid ATU (*autorisation temporaire d'utilisation*).

În **Germania** tratamentul e disponibil încă de la 1 iulie 2020. Mecanismele germane de rambursare implică o perioadă inițială de 1 an în care este evaluată cost-eficiența și ulterior se stabilește prețul final.

În **Regatul Unit**, negocierile au început încă din 2018 printr-un program specializat din cadrul NICE (*Highly Specialised Technology*). Există un precedent privind aprobarea, în 2018 în timp record a terapiei CAR-T, tisagenlecleucel. În septembrie 2018, la doar 10 zile de când terapia celulară Kymriah a primit autorizație de punere pe piață, în Regatul Unit, autoritățile au stabilit un acord comercial cu Novartis. Aceasta a reprezentat cea mai rapidă decizie de finanțare în istoria de 70 de ani a NHS-ului <sup>23</sup>.

La începutul lunii martie 2021, Zolgensma a fost aprobată în Marea Britanie pentru tratamentul pacienților pediatrici cu vârste de până la 12 luni cu AMS tip 1. NICE a decis că, deși terapia genică are un preț extrem de ridicat, utilizarea acesteia este justificată de impactul excepțional pe care îl poate avea asupra pacienților. Potrivit NHS, aceasta va fi disponibil la un preț redus semnificativ,

În fiecare an, în Europa se nasc între 550-600 de copii cu atrofie musculară spinală, o boală genetică rară cauzată de disfuncții la nivelul genei SMN. Zolgensma e o terapie genică ce se administrează o singură dată în viață și implică introducerea unei copii funcționale a genei SMN1

22 <https://www.novartis.com/news/media-releases/avexis-receives-ec-approval-and-activates-%22day-one%22-access-program-zolgensma-only-gene-therapy-spinal-muscular-atrophy-sma>

23 <https://www.thepharmaletter.com/article/something-has-to-give-to-find-a-route-to-reimburse-car-t-therapies>

În urma unui acord confidențial încheiat cu Novartis Gene Therapies, NICE recomandă Zolgensma și pentru copiii la care nu au apărut încă simptomele, printr-un acord care permite accesul pe măsură ce noi date sunt colectate despre terapie ("managed access arrangement").

## V. Direcții de viitor

Domeniul terapiilor genice a avansat semnificativ în ultimele două decenii. În 1996, jurnalista Laurie Garrett, câștigătoare a premiului Pulitzer, a publicat un articol în Los Angeles Times în care scria despre un posibil scenariu 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? Ținta ideală pentru a o terapie genică de adiție este o boală cauzată de o mutație monogenică definită, precum hemofilia sau distrofia musculară Duchenne. Bolile monogenice sunt primele pentru care s-au aprobat terapii genice, precum Luxturna (pentru amauroză congenitală Leber) sau Zolgensma (pentru amiotrofie spinală). 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 <sup>24</sup>.

Însă, 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, cancerul, boala Alzheimer, schizofrenia, epilepsia, bolile cardiovasculare, lupusul eritematos sistemic sunt determinate de gene multiple și de acțiunea altor factori, astfel încât identificarea cauzei poate fi dificilă. Pe de altă parte, 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. Astăzi, terapiile genice au început să abordeze boli mai complexe, multigenice, precum afecțiunile de sistem nervos central, durerea neuropatică, apneea în somn, și cancerul.

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.

24 [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(20\)30062-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(20)30062-6/fulltext)

• **Perspectivă pentru vindecarea mai multor tipuri de boli genetice: tehnologiile de editare genomică**

Deși terapiile genice care presupun introducerea unei variante normale pentru a corecta o boală monogenică au demonstrat rezultate fără precedent, o provocare importantă este menținerea efectului acestora pe termen lung, pentru că mutația din codul genetic al pacientului persistă.

Tehnologiile de editare genomică, de tipul CRISPR-Cas9 permit modificări moleculare directe în codul genetic și corectarea anomaliilor de la nivelul genomului. Deși studiile pe subiecți umani au început abia în ultimii ani, rezultatele sugerează că prin tehnologii de editare genomică se poate extinde gama de intervenții în cazul bolilor ereditare. De exemplu, pentru anumite forme ereditare de distrofie retiniană.

Luxturna este prima terapie genică aprobată pentru o boală ereditară, în SUA, cu indicație în amauroza congenitală Leber de tip 2, o formă de distrofie retiniană care apare la copii. Mutația apare la nivelul unei gene care codifică proteina RPE65, necesară pentru reacțiile chimice prin care se detectează lumina. Prin administrarea terapiei genice se introduce o copie a genei RPE65. Însă aceasta nu este singura formă a bolii.

Amauroza congenitală Leber tip 10, reprezintă o altă cauză de orbire la copii. Această formă de distrofie retiniană e cauzată de anomalii la nivelul genei CEP290. Cu toate acestea, gena CEP290 este prea mare pentru a permit administrarea cu ajutorul unui vector viral. De aceea, s-a apelat la tehnologia CRISPR-Cas9 pentru corectarea directă a acestei anomalii genetice.

Pentru prima dată, în martie 2020, tehnologia CRISPR-Cas9 a fost utilizată in vivo pentru un pacient cu această formă de distrofie retiniană <sup>25</sup>. Ulterior, alți 18 pacienți cu amauroza Leber de tip 10 au fost înrolați în studii pentru a se evalua eficacitatea și siguranța acestei variante de terapie genică.

Deși terapiile genice care presupun introducerea unei variante normale pentru a corecta o boală monogenică au demonstrat rezultate fără precedent, o provocare importantă este menținerea efectului acestora pe termen lung, pentru că mutația din codul genetic al pacientului persistă.

25 <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00655-8>

## VI. Recomandări pentru implementarea terapiilor genice în sistemul de sănătate din România

În vederea implementării terapiilor genice în sistemul de sănătate din România, propunem următorul set de măsuri care vizează crearea unui sistem integrat pentru facilitarea accesului sustenabil al pacienților români.

În principiu, recomandăm stabilirea unei căi distincte de acces, adecvate pentru specificul terapiilor genice - stabilirea prețului, evaluarea HTA, modalitatea de contractare cu CNAS - luând în considerare caracterul unic din punct de vedere științific, logistic și medical.

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

- **FINANȚARE.** Stabilirea unui buget distinct pentru finanțarea terapiilor genice și planificare multianuală, ținând cont și de proiecțiile pe termen mediu și lung. Finanțarea ar putea proveni atât din FNUASS, administrat de CNAS, cât și din Fondul pentru Inovație, aflat în etapa de consultare la nivelul Parlamentului. Finanțarea din Fondul pentru Inovație ar putea acoperi perioada cuprinsă între aprobarea EMA și decizia de compensare a terapiilor genice în sistemul de sănătate din România.
- **ACCES.** Implementarea unor modele de acces inovatoare, la nivelul CNAS, pentru terapiile genice
- **INFRASTRUCTURĂ.** Crearea infrastructurii necesare pentru administrarea terapiilor genice, prin Programul Operațional Sănătate 2021-2027, 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.
- **EDUCAȚIE.** Susținerea 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 genice
- **SCREENING.** Implementarea unui program de diagnostic precoce, încă de la naștere, pentru bolile cu determinism genetic
- **REGLEMENTARE.** Publicarea unui Ghid unic de tratament la nivel național pentru terapiile genice, pentru fiecare arie terapeutică de interes, actualizat în timp real, pe măsură ce apar noi dovezi științifice.

- **DIGITALIZARE.** Înființarea unui registru unic la nivel național pentru terapiile genice, care să faciliteze colectarea de date din viața reală, venind astfel în sprijinul autorităților și comunității medicale în vederea optimizării pachetului de măsuri aferente administrării acestor terapii. Operaționalizarea Dosarului Electronic al pacientului tratat cu terapii genice, pentru facilitarea urmării eficienței terapeutice și a efectelor adverse.
- **CERCETARE.** Promovarea medicinei genomice (care include terapiile genice) în cadrul Programului Operațional Sănătate 2021-2027, a Programului Operațional Creștere Inteligentă, Digitalizare și Instrumente Financiare 2021-2027, a programului Orizont Europa 2021-2027 și în Strategia Națională de Sănătate 2021-2027 și a Strategiei Naționale de Specializare Inteligentă 2021-2027.



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

**Telefon:** 0745.020.878



**InoMed**

Centrul pentru inovație  
în medicină



# Carta albă a terapiilor genice



**2020**

