



InoMed

Centrul pentru inovație
în medicină



Document de poziție asupra implementării testării NTRK în România



DOCUMENT DE POZIȚIE

asupra implementării testării NTRK în România

Sumar

1. CONTEXT
2. ONCOLOGIA DE PRECIZIE
3. BIOMARKERUL NTRK
4. PROVOCĂRI LA NIVELUL SISTEMULUI DE SĂNĂTATE
5. RECOMANDĂRI

1. CONTEXT

Prima descriere a cancerului a fost realizată de Hipocrate, acesta identificând două forme: una ulcerativă și una non-ulcerativă¹. La finalul secolului XIX, dezvoltarea tehnicilor de microscopie au permis identificarea formelor celulare și tisulare ale cancerului². De la primul draft, din 2003, genomul uman a reprezentat una dintre schimbările majore în înțelegerea mecanismelor carcinogenezei. În 2008, a fost secvențiat primul genom al cancerului, provenind de la un caz de leucemie mieloidă acută, iar anul următor au fost secvențiate încă 3 genomuri tumorale. Aceste cercetări incipiente asupra genomicii cancerului au dezvăluit o mare heterogenitate atât între tumori, cât și în cadrul aceleiași tumori. Au urmat proiecte pe scară largă, precum The Cancer Genome Atlas (TCGA), care a demonstrat că pe baza anomaliilor moleculare **pot fi descrise cel puțin 300 tipuri de cancer**.

Publicarea genomului uman de referință a anunțat o etapă a explorării facile a materialului genetic uman, crescând rezoluția de la câte o genă pe rând, până la nivelul întregului genom. Secvențierea prin metoda Sanger a fost înlocuită cu metode performante, care permit scăderea timpului și costurilor necesare descifrării întregului genom uman. Astăzi, secvențierea genomului uman se poate realiza în mai puțin de 24 de ore și costă mai puțin de 1000 de dolari³. În 2021, la 30 de ani de la HGP, a fost publicat pentru prima dată un genom uman complet secvențiat. Datorită progreselor privind tehnicile de secvențiere și celor din domeniul bioinformaticii, astăzi pot fi studiate toate secvențele lipsă din genomul uman.

Capacitatea de secvențiere a genomului cancerului a condus la identificarea de mutații driver, la înțelegerea relației dintre diferite clone celulare în timp și spațiu, demonstrând faptul că heterogenitatea entităților cunoscute sub denumirea de cancer determină provocări în identificarea unor tratamente eficiente.

În 2017, FDA a aprobat pentru prima dată o terapie oncologică pentru o indicație independentă de localizarea tumorii (tumor agnostic). Pembrolizumab, o imunoterapie anti-PD1 a fost primul tratament tumor agnostic autorizat pentru tratamentul cancerelor care prezintă un biomarker MSI-H/dMMR (microsatellite instability–high/ DNA mismatch repair–deficient). În următorii doi ani, au fost aprobate încă două terapii - larotrectinib și

În 2017, FDA a aprobat pentru prima dată o terapie oncologică pentru o indicație independentă de localizarea tumorii (tumor agnostic).

În următorii doi ani, au fost aprobate încă două terapii - larotrectinib și entrectinib – pentru tumorile care prezintă fuziuni NTRK, independent de localizare.

¹ <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/what-is-cancer.html>

² <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/nineteenth-century.html>

³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2997362/>

entrectinib – pentru tumorile care prezintă fuziuni NTRK, independent de localizare.

Terapiile de tip tumor agnostic sunt diferite de tratamentele oncologice clasice, acestea având ca țintă anomaliile genomice, indiferent de organul și țesutul în care se identifică tumora. Cancerul este înțeles din ce în ce mai mult ca o boală a genomului, iar impactul asupra sistemului de sănătate este semnificativ. Asigurarea accesului pacienților la terapii inovatoare implică transformări pe mai multe planuri: infrastructura pentru diagnostic, mecanismele de acces și rambursare, ghiduri, informare.

2. ONCOLOGIA DE PRECIZIE

În oncologie, medicina de precizie se referă la utilizarea combinată a unor metode diagnostice și terapeutice pentru beneficiul unui subset de pacienți ale căror tumori prezintă modificări genomice specifice care schimbă biologia celulelor și conduce la căi de semnalizare potențial acționabile⁴. Deși adesea este folosit ca termen sinonim, „medicina personalizată” este un concept mai extins, care integrează informația biologică alături de alte tipuri de date, precum factori de mediu și social, dar și preferințele pacientului.

Conform consiliului UE, medicina personalizată se referă la un model medical bazat pe caracterizarea fenotipurilor și genotipurilor pentru a identifica strategia terapeutică optimă pentru persoana potrivită, la momentul potrivit și pentru a determina predispoziția spre anumite boli și a introduce timpuriu măsuri țintite de prevenție⁵. Medicina personalizată e o disciplină transversală care poate avea succes doar dacă expertiza și datele, precum și multe alte sectoare, sunt integrate⁶.

Perfecționarea tehnicilor de secvențiere de generația a doua (NGS) a reprezentat un pas important pentru oncologia de precizie, permițând identificarea de mutații somatice driver, mecanisme de rezistență, cuantificarea încărcăturii mutaționale, detectarea mutațiilor liniei germinale etc. Toate acestea au condus la **etapa genomică în cercetarea și practica medicală oncologică**. Tehnologia actuală oferă posibilitatea caracterizării cancerului dincolo de localizare, permite descifrarea combinațiilor de mutații

Conform consiliului UE, medicina personalizată se referă la un model medical bazat pe caracterizarea fenotipurilor și genotipurilor pentru a identifica strategia terapeutică optimă pentru persoana potrivită, la momentul potrivit și pentru a determina predispoziția spre anumite boli și a introduce timpuriu măsuri țintite de prevenție.

Tehnologia actuală oferă posibilitatea caracterizării cancerului dincolo de localizare, permite descifrarea combinațiilor de mutații genetice și de la nivelul unei singure celule canceroase. Astăzi, informația genomică salvează vieți, schimbând modul în care cancerul este diagnosticat și tratat.

4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30551510/>

5 [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XG1217\(01\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XG1217(01)&from=EN)

6 <https://www.icpermed.eu/en/icpermed-medicine.php>

genetice și de la nivelul unei singure celule canceroase. Astăzi, informația genomică salvează vieți, schimbând modul în care cancerul este diagnosticat și tratat.

Se estimează că prin utilizarea corectă a principiilor medicinei de precizie ar putea fi influențată supraviețuirea și calitatea vieții pentru mai mult de 5 milioane de pacienți pe an. Biomarkerii se află la baza diagnosticului precis al cancerului și reprezintă trăsături biologice, care pot fi moleculare, anatomice, fiziologice sau biochimice. 40-60% din biomarkerii dezvoltați până în prezent sunt în domeniul oncologiei.

2.1 Evoluția tehnicilor de secvențiere

Genomul celor mai multe organisme este prea lung pentru a fi analizat ca o singură secvență continuă. Tehnologiile de secvențiere de generația a doua presupun fragmentarea ADN-ului în secvențe mai scurte care sunt amplificate și apoi secvențiate pentru a produce „cadre de citire”. Prin instrumente bioinformatic, fragmentele sunt asamblate și se poate „citi” o secvență genomică continuă. În ultimii ani, platformele NGS au evoluat permițând citirea codului a milioane de fragmente de ADN în paralel. Cu toate acestea, tehnologia de generația a doua produce cadre de citire de aproximativ 50-500 perechi de baze (genomul uman cuprinde 3 miliarde de baze). Tehnologiile de secvențiere de generația a doua au revoluționat analiza genomică și sunt cele mai frecvent folosite în prezent.

În 2009, a început dezvoltare de platforme de secvențiere directă în timp real și pentru molecule individuale de ADN. **Secvențierea de generația a treia** (third generation sequencing - TGS) include platforme care permit secvențiere pentru un cost mai redus și elimină etapele inițiale de amplificare PCR, ceea ce rezultă în prelucrarea mai rapidă a probei. TGS permit analiza unor fragmente mai lungi și permit analiza regiunilor complexe din genom.

Secvențierea ARN oferă oportunitatea obținerii unor informații importante, care nu pot fi detectate doar prin testarea genomului celulelor canceroase. Dincolo de identificarea unor mutații specifice la nivelul ADN-ului, secvențierea ARN permite descoperirea modificărilor funcționale și structurale care apar la nivelul genelor și poate informa deciziile legate de tratament și diagnostic. Fuziunile genetice reprezintă aproximativ 20% din morbiditatea asociată cancerelor umane. Sunt gene hibride care rezultă din multiple rearanjamente

Dincolo de identificarea unor mutații specifice la nivelul ADN-ului, secvențierea ARN permite descoperirea modificărilor funcționale și structurale care apar la nivelul genelor și poate informa deciziile legate de tratament și diagnostic.

cromozomiale (translocății, deleții, inserții). S-a dovedit că detectarea fuziunilor genetice permite o evaluare mai precisă a prognosticului pacienților, a răspunsului la tratament.

2.2 Tipuri de biomarkeri

Un biomarker este o „*caracteristică ce poate fi măsurată obiectiv și evaluată ca un indicator al unui proces biologic normal, patologic sau al unui răspuns farmacologic la o intervenție terapeutică*”, conform National Institutes of Health (NIH)⁷.

Biomarkerii pot fi calitativi – anumiți indicatori sunt prezenți sau nu (ex. mutații KRAS). Biomarkerii cantitativi sunt acei indicatori care pot fi cuantificați (există valori prag în funcție de care sunt definiți, ex. TMB). În funcție de rol, biomarkerii pot fi: de diagnostic, de risc, de prognostic, de predicție a gradului de răspuns sau toxicitate la tratament. Un biomarker are valoare **prognostică**, atunci când oferă informații despre evoluția bolii independent de tratamentul utilizat și valoare **predictivă**, atunci când indică influența tratamentului asupra evoluției pacientului.

Mutațiile driver sunt acele anomalii care au un rol major în inițierea și în progresia dezvoltării tumorale. Restul genelor mutante sunt numite gene pasager (**passenger genes**), care nu determină fenotipul bolii însă pot deveni driver. Genele care dobândesc mutații driver pot fi clasificate în oncogene și gene supresoare tumorale. Prin testare genetică se realiza în mod clasic testarea moleculară asupra unor gene individuale sau analiza la nivelul întregului genom, dar printr-o metodă de „rezoluție mică” precum cariotiparea.

Evoluția platformelor de secvențiere masivă paralelă a permis identificarea de noi oncogene și a facilitat înțelegerea mecanismelor implicate în transformarea malignă. Astfel, s-a ajuns la nivelul în care se poate extrage o cantitate mare de informație dintr-o probă mică de țesut, sau chiar de la nivelul fiecărei celule tumorale.

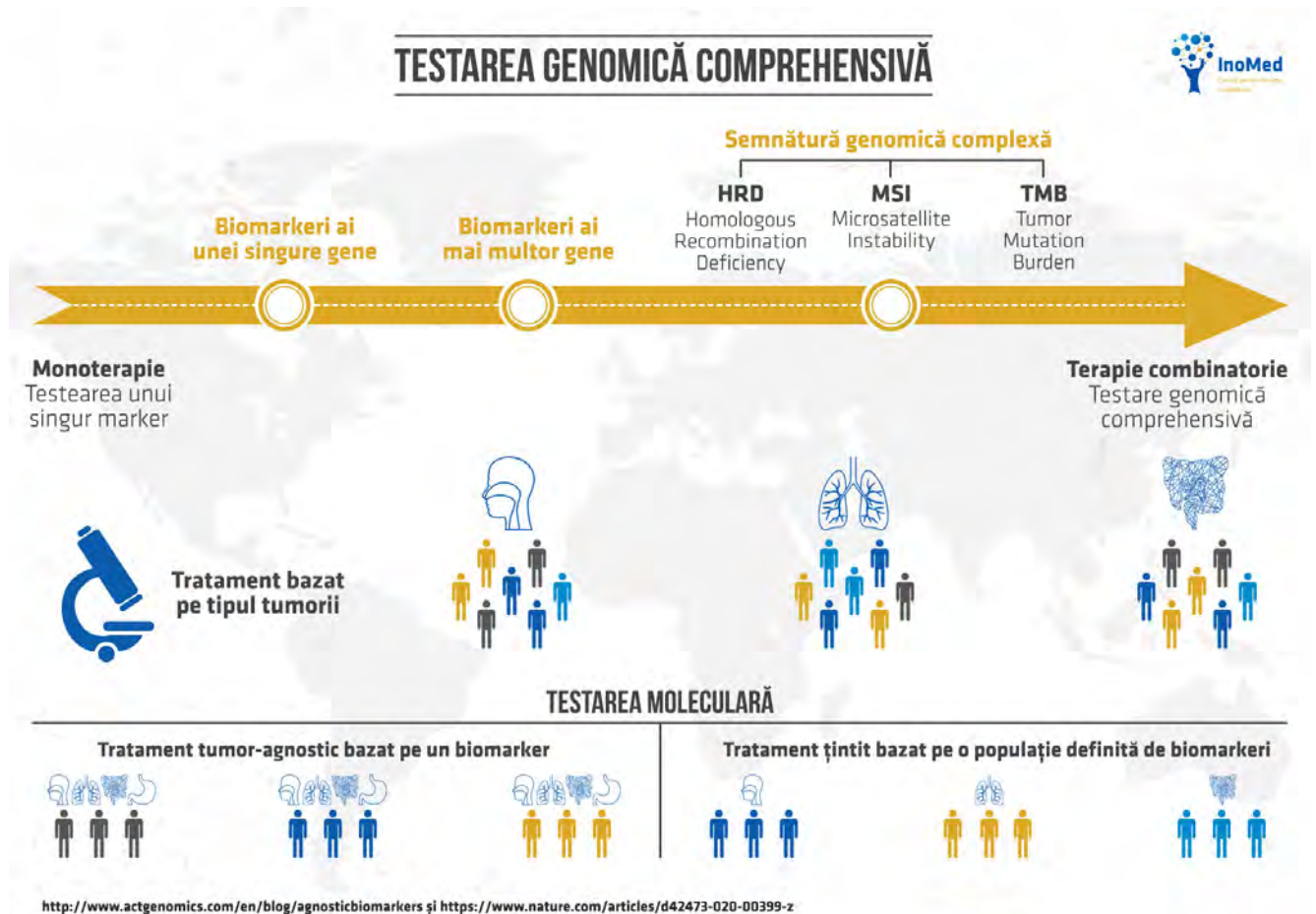
Dezvoltarea de terapii țintite pentru cancerul care prezintă mutații driver a fost inițial ghidată de tipul histologic. Astfel, au fost aprobate terapii din categoria moleculelor mici sau anticorpi monoclonali. De exemplu, anticorpii anti-HER2 în cancerul de sân sau inhibitori tirozin kinazici pentru EGFR, ALK, ROS1 în cancerul pulmonar non-microcelular (NSCLC). Perfecționarea tehnicilor NGS a facilitat identificarea de noi oncogene care se regăsesc în mai multe tipuri de cancer (RET, FGFR, MET, AKT, PIK3CA).

În funcție de rol, biomarkerii pot fi: de diagnostic, de risc, de prognostic, de predicție a gradului de răspuns sau toxicitate la tratament. Un biomarker are valoare prognostică, atunci când oferă informații despre evoluția bolii independent de tratamentul utilizat și valoare predictivă, atunci când indică influența tratamentului asupra evoluției pacientului.

⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32710/>

Aprobările de medicamente pentru indicații independente de localizarea tumorală (tumor agnostic) precum entrectinib, larotrectinib și pembrolizumab au marcat o nouă fază a dezvoltării de medicamente pe baza biomarkerilor. Pentru indicațiile de tip site-agnostic, rolul testelor de tip companion diagnostic (CDx) este esențial, acesta definind boala și categoria de pacienți care beneficiază de tratament⁸. Conform FDA, un **test de tip companion diagnostic (CDx)** este un dispozitiv medical, care oferă informații esențiale despre utilizarea eficientă și sigură a unui anumit tip de tratament⁹.

(Comprehensive genomic profiling – CGP) este o strategie de diagnostic bazată pe secvențiere de nouă generație (NGS) care utilizează un singur test pentru evaluarea a sute de gene, inclusiv biomarkeri relevanți în oncologie pentru ghidarea terapiei, urmărind ghidurile și studiile clinice relevante. CGP implică detectarea simultană a tuturor claselor de modificări genomice (SNV, indels, CNV, fuziuni, markeri genomici - TMB, MSI) prin evaluarea a sute de gene într-un singur test,



⁸ <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14737159.2020.1702521?journalCode=iero20>

⁹ <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/companion-diagnostics>

dintr-o singură probă. Cu ajutorul unui singur test multiplex se elimină necesitatea testării secvențiale și este posibilă detectarea celor mai frecvenți biomarkeri, precum și a unor anomalii rare. Această strategie crește șansele de a se identifica modificări acționabile și reduce costurile și riscurile asociate unei noi biopsii.

2.3 Biomarkerii tissue agnostic

MSI (microsatellite instability) a fost primul biomarker care a condus la aprobarea unui medicament oncologic (pembrolizumab, un inhibitor al punctelor de control) pentru o indicație tumor-agnostic (independent de localizarea tumorii).

ADN-ul din celulele umane conține segmente scurte repetitive numite microsateliți. Aceste secvențe sunt indicatori ai stabilității ADN-ului. MMR (DNA mismatch repair) este un proces prin care se verifică modul de copiere al ADN-ului, astfel încât acesta să se producă fără erori, iar repetițiile microsatelitare să rămână la fel în toate celulele. În acest proces sunt implicate 5 proteine (MLH1, MSH2, MSH6 și PMS2), iar la anumiți pacienți procesul este defectuos. MSI este unul dintre multiplele căi prin care tumorile ajung hipermutante. Tumorile MSI-H generează un număr crescut de neoantigene care sunt recunoscute de sistemul imun al pacientului, ceea ce permite celulelor T să declanșeze un răspuns imun.

Tumorile sunt încadrate ca MSI-H atunci când peste 30% din secvențele repetitive sunt instabile, iar dacă nu se detectează instabilitatea microsatelitară sunt clasificate drept MSS (microsatellite stable). Pentru anumite tipuri de tumori, MSI-H reprezintă un subset al TMB-high (tumori cu încărcătură mutațională ridicată).

TMB descrie rata generală de mutații somatice. Pentru a clasifica o tumoră în această categorie este necesar ca numărul de mutații/megabaze de ADN să fie peste 10. Majoritatea probelor MSI-H sunt și TMB-h, dar nu și invers.

Fuziunile NTRK (neurotrophic tyrosine receptor kinase) reprezintă al doilea biomarker de tip tissue-agnostic ce primește aprobare la nivel internațional. Rearanjamentele cromozomiale care implică genele NTRK1, NTRK2, NTRK3 au fost identificate drept ținte acționabile mai multe tipuri de cancere, care apar atât la adulți cât și în populația pediatrică.

MSI (microsatellite instability) a fost primul biomarker care a condus la aprobarea unui medicament oncologic (pembrolizumab, un inhibitor al punctelor de control) pentru o indicație tumor-agnostic (independent de localizarea tumorii).

3. BIOMARKERUL NTRK

3.1 Mecanisme

Genele NTRK 1, 2 și 3 codifică o familie de receptori tirozin kinazici cu un rol important în dezvoltarea celulelor nervoase (TrkA, TrkB și TrkC). Receptorii TRK sunt o familie de proteine transmembranare cu rol în diferențierea și supraviețuirea neuronală și plasticitatea sinaptică în sistemul nervos central și cel periferic. Aceste proteine sunt exprimate în cursul dezvoltării embriologice și în sistemul nervos al adultului. Fiecare receptor are o anumită afinitate față de diferite tipuri de neurotrofine (o familie de factori de creștere importantă pentru funcționarea sistemului nervos). Liganzii determină activarea unor căi de semnalizare, dintre care cele mai importante sunt PLC, Ras/MAPK și PI3K.

Acum 30 de ani au apărut primele indicii referitoare la rolul genelor NTRK în carcinogeneză. Fuziunile NTRK au fost descrise în tumori colorectale și tiroidiene inițial, iar ulterior au fost asociate și altor tipuri de cancere, inclusiv cancere pediatrice. Dintre toate categoriile de anomalii genetice, fuziunile sunt cele mai bine descrise, conducând la activarea oncogenei NTRK. Mutații punctiforme sau variații ale numărului de copii sunt documentate, însă impactul clinic este încă insuficient caracterizat.

Genele NTRK pot fuziona într-un mod haotic cu alte gene, ceea ce va determina o amplificare a semnalelor de creștere prin Trk care pot induce carcinogeneza. Sunt descrise până în prezent cel puțin 25 de fuziuni în care sunt implicate gene NTRK.

În cancerurile rare, fuziunile NTRK apar cu frecvență înaltă, ca oncogene dominante; în timp ce în cancerurile frecvente în populație, se identifică într-un număr foarte mic de cazuri.

Recent a fost publicat cel mai amplu studiu bazate pe date din viața reală care a evaluat prevalența fuziunilor NTRK. Studiul a inclus peste 295.000 de pacienți oncologici din baza de date FoundationCORE, care au urmat testare genomică comprehensivă. Prevalența fuziunilor NTRK a fost de 0,30% și s-au identificat 88 de parteneri de fuziune unici, care anterior nu au mai fost raportați. Prevalența cea mai mare a fost observat în cazul tumorilor de glande salivare (2,62%)¹⁰. Prevalența fuziunilor NTRK a scăzut cu vârsta, cea mai mare fiind înregistrată la copiii cu vârste de sub 5 ani (2.28%).

Acum 30 de ani
au apărut primele
indicii referitoare la
rolul genelor NTRK
în carcinogeneză.
Fuziunile NTRK au
fost descrise în tumori
colorectale și tiroidiene
inițial, iar ulterior au
fost asociate și altor
tipuri de cancere,
inclusiv cancere
pediatrice.

¹⁰ <https://www.nature.com/articles/s41698-021-00206-y#Sec10>

Prezența fuziunilor NTRK nu s-a corelat cu alți biomarkeri acționabili clinic, cu excepția cancerului colorectal. În cancerule colorectale cu fuziuni NTRK se observă și o asociere cu markerul MSI. Acestea sunt mutual exclusive cu prezența mutațiilor BRAF. Implicațiile clinice sunt importante deoarece testarea fuziunilor NTRK la pacienții cu cancer colorectal ale căror tumori sunt MSI-H pozitive și fără mutații BRAF ar putea extinde numărul pacienților eligibili pentru terapii țintite.

Secvențierea de nouă generație, recomandată de ghidurile ESMO ca metodă de primă linie pentru detectarea NTRK în practică, a permis identificarea unui număr mare de noi fuziuni în care e implicat NTRK. Studiul a demonstrat că proiectele ample de testare genomică comprehensivă facilitează identificarea de biomarkeri rari, care aduc informații esențiale pentru decizia clinică¹¹.

Prezența fuziunilor NTRK nu s-a corelat cu alți biomarkeri acționabili clinic, cu excepția cancerului colorectal. În cancerule colorectale cu fuziuni NTRK se observă și o asociere cu markerul MSI.

FRECVENȚA FUZIUNILOR NTRK ÎN DIFERITE TIPURI DE CANCERE



Su D, et al. "High performance of targeted next generation sequencing on variance detection in clinical tumor specimens in comparison with current conventional methods", J Exp Clin Cancer Res. 2017 <https://oncologypro.esmo.org/oncology-in-practice/anti-cancer-agents-and-biological-therapy/targeting-ntrk-gene-fusions/overview-of-cancers-with-ntrk-gene-fusion/ntrk-gene-fusions-as-oncogenic-drivers/ntrk-gene-fusions>

¹¹ <https://cancercommunity.nature.com/posts/characterizing-ntrk-gene-fusions-helps-to-drive-progress-in-precision-oncology>

3.2 Terapii aprobate

Anticorpii anti-PD-1 au fost testați pentru prima dată în cadrul unui grup de 19 pacienți cu cancer colorectal, dintre care doar unul a răspuns la tratament. Acest pacient prezenta genotipul MSI-H la nivel tumoral și a înregistrat un răspuns complet care s-a menținut în timp, iar cercetările au continuat în cadrul programului KEYNOTE¹². În mai 2017, FDA a autorizat pembrolizumab pentru tratamentul pacienților adulți și pediatrici cu tumori solide avansate MSI-H sau dMMR. Aprobarea s-a bazat pe 5 studii de fază I și II care au înrolat 149 de pacienți. Pembrolizumab este o imunoterapie anti-PD-1 care acționează prin activarea limfocitelor T pentru a detecta și distruge celule tumorale. În 2020, FDA a autorizat pembrolizumab pentru a doua indicație tumor-agnostic, în cancerele TMB-H.

Spre deosebire de pembrolizumab, **larotrectinib** și **entrectinib** nu țintesc celule imune, ci direct celulele tumorale. Ambele sunt administrate oral, pot trece bariera hematoencefalică și au demonstrat eficacitate și siguranță în cancer local avansat sau metastatic, care prezintă fuziuni NTRK, indiferent de tipul histologic, tipul de fuziune sau vârsta pacientului¹³.

În 2017, în Cadrul Întâlnirii Anuale a Societății Americane de Oncologie (ASCO), **larotrectinib** a demonstrat rezultat fără precedent în tumorile solide metastatice NTRK, la pacienții adulți și pediatrici. Larotrectinib este un inhibitor pan-TRK selectiv (TrkA, TrkB, TrkC), este considerat primul folosit într-adevăr într-o manieră „tumor-agnostic”, este prima terapie „tumor-agnostic” orală și prima terapie dezvoltată simultan pentru adulți și copii. Aprobarea larotrectinibului în 2018 s-a bazat pe 3 studii de fază I și II (LOXO, SCOUT și NAVIGATE) care au inclus 55 de adulți și copii cu tumori care prezentau anomalii la nivelul genelor NTRK.

Entrectinib este un inhibitor multikinazic, având ca ținte TrkA, TrkB, TrkC, ROS1 și ALK1. În 2019, Food and Drug Administration (FDA) a aprobat entrectinib printr-o procedură accelerată, pentru tumorile solide care prezintă fuziuni NTRK, la pacienții adulți și pediatrici. De asemenea, medicamentul a primit aprobare și pentru tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular ROS1 pozitiv, la adulți. Acest moment marca a treia aprobare a unui tratament oncologic, indicat în funcție de prezența biomarkerilor moleculari și nu în funcție de localizarea tumorii.

Spre deosebire de pembrolizumab, larotrectinib și entrectinib nu țintesc celule imune, ci direct celulele tumorale. Ambele sunt administrate oral, pot trece bariera hematoencefalică și au demonstrat eficacitate și siguranță în cancer local avansat sau metastatic, care prezintă fuziuni NTRK, indiferent de tipul histologic, tipul de fuziune sau vârsta pacientului.

¹² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5953403/>

¹³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6419506/>

Anticorpilor monoclonali anti-PD-1 și terapiile anti-TRK prezintă anumite caracteristici comune. Acestea se adresează unui număr mic de pacienți oncologici, însă reprezentând însă o populație bine definită pe baza caracteristicilor moleculare. De asemenea, ambele determină răspunsuri clinice excepționale: pembrolizumab a determinat o rată generală de răspuns de aproximativ 40% în 15 tipuri tumorale MSI-H/dMMR, iar larotrectinib a condus la o rată generală de 75% în peste 12 tipuri de tumori care exprimă proteine de fuziune NTRK.

3.3 Metode pentru detectarea fuziunilor NTRK

Numărul mare de parteneri de fuziune asociați genelor NTRK face ca detecția lor să fie complexă. Aceasta poate fi realizată prin mai multe metode: imunohistochimie (IHC), RT-PCR, hibridizare in situ cu markeri fluorescenți (FISH) sau secvențiere ADN/ARN (NGS). Fiecare tehnică are avantaje și limitări, iar alegerea algoritmului pentru screening și diagnostic ar trebui să ia în considerare resursele și contextul clinic.

Imunohistochimia este o metodă care utilizează anticorpi pentru a identifica anumite proteine (antigene) într-o probă de țesut. Anticorpilor sunt legați de o enzimă sau un compus fluorescent care poate fi detectat la microscop după ce se leagă de antigen. Spre deosebire de testele bazate pe analiza ADN sau ARN, IHC prezintă avantaje în ceea ce privește accesibilitatea, timpul până la obținerea rezultatelor, costurile scăzute. Rearanjamentele cromozomiale determină creșterea expresiei genei de fuziune în celulele tumorale. Utilitatea tehnicilor IHC a fost demonstrată pentru selectarea pacienților candidați pentru terapii țintite. De exemplu, în cancerul pulmonar non-microcelular, identifică pacienții cu rearanjamente ALK, care pot primi inhibitori tirozin kinazici și este o alternativă la testele FISH.

În cazul tumorilor care sunt examinate pentru fuziuni NTRK se folosesc anticorpi specifici care detectează expresia componentei TRK din proteina de fuziune. Un anticorp direcționat împotriva unei regiuni conservate poate detecta proteine derivate din genele TRKA, TRKB, TRKC. IHC detectează expresia genică, la nivel de proteine, nu detectează direct genele implicate în fuziune. Anticorpilor pan-TRK au o sensibilitate între 95% și 100% și o specificitate de până la 100%.

Anticorpilor monoclonali anti-PD-1 și terapiile anti-TRK prezintă anumite caracteristici comune. Acestea se adresează unui număr mic de pacienți oncologici, însă reprezentând însă o populație bine definită pe baza caracteristicilor moleculare. De asemenea, ambele determină răspunsuri clinice excepționale

TIPURI DE TEHNOLOGII FOLOSITE PENTRU DETECȚIA FUZIUNILOR NTRK



	NGS	IHC	FISH	RT-PCR
Capacitatea de a detecta tipuri diferite de fuziuni	Permite identificarea fuziunilor la nivelul tuturor genelor NTRK precum și partenerii de fuziune și a pozițiilor acestora	Anticorpii pan-TRK pot detecta prezența proteinelor codificate de genele NTRK	Sunt necesare sonde specifice pentru fiecare genă	Necesită reacții multiple cu primeri specifici și poate omite variantele necunoscute
Acuratețe	Variabilă în funcție de tipul de test, acoperire, designul testului	Sensibilitate 95-100% Specificitate 100%	Depinde de sondele folosite. Poate fi utilizat pentru confirmarea altor tipuri de rezultate. Anumite tipuri de rearanjamente nu pot fi detectate	Acuratețe mare pt. fuziunile cunoscute. Necesită reacții multiple cu primeri specifici pt. variante cunoscute. Poate rata detecția variantelor necunoscute
Celule/ADN/ARN	Peste 20% celule tumorale	Peste 50% celule tumorale	Peste 50% celule tumorale	0,1-0,5 micrograme ARN
Timp obținere rezultate	2-21 zile	0,5-2 zile	2-10 zile	1 zi
Testare multigenică	Da	Nu	Nu	Nu
Avantaje	<p>Poate detecta noi parteneri de fuziune.</p> <p>Poate fi utilizată pt. evaluarea simultană a multiple ținte acționabile, dintr-o cantitate limitată de țesut.</p> <p>Folosit în prezent pt. testarea NTRK.</p> <p>Testele bazate pe secvențierea ARN implică analiza exonilor</p>	<p>Costuri reduse.</p> <p>Tehnologie accesibilă pentru multe laboratoare.</p> <p>Detectează TRK A, B și C.</p> <p>Timp scurt de obținere a rezultatelor</p>	<p>Locația țintei la nivelul celulei este vizibilă.</p> <p>Necesită cunoașterea unei gene implicate în fuziune.</p> <p>Detecția fuziunilor NTRK cu gene necunoscute poate fi realizată prin FISH cu sonde de tip break apart.</p> <p>Accesibil în majoritatea laboratoarelor</p>	<p>Sensibilitate și specificitate înalte.</p> <p>Cost scăzut per test</p>
Dezavantaje	<p>Anumite platforme comerciale bazate pe secvențierea ADN nu identifică toate fuziunile NTRK, mai ales cele care includ NTRK 2 și 3 care au regiuni intronice ample.</p> <p>Secvențierea ADN e limitată de dimensiunea regiunilor intronice.</p> <p>Secvențierea ARN e limitată de calitatea materialului genetic</p>	<p>Se poate să nu fie specific pt. fuziunile NTRK, detectează atât proteinele de fuziune cât și variantele normale.</p> <p>Posibile rezultate fals negative pentru fuziunile care implică NTRK C</p>	<p>Secvența țintă trebuie cunoscută pt. FISH convențional, altfel sunt necesare 3 teste separate pentru NTRK1, 2 și 3.</p> <p>Translocațiile cromozomiale complexe pot conduce la rezultate fals pozitive.</p> <p>Rezultate fals negative pot apărea în peste 30% din cazuri</p>	<p>Secvențele țintă trebuie să fie cunoscute (nu detectează parteneri noi de fuziune).</p> <p>Un test comprehensiv RT-PCR reprezintă o provocare din cauza numărului mare de gene care pot fi implicate în fuziune</p>

Penault-Llorca F, et al. "Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer", J Clin Pathol. 2019
 Murphy DA, et al. "Detecting Gene Rearrangements in Patient Populations Through a 2-Step Diagnostic Test Comprised of Rapid IHC Enrichment Followed by Sensitive Next-Generation Sequencing", Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology : AIMM, 2017
 Solomon JP, et al. "Identifying patients with NTRK fusion cancer", Ann Oncol. 2019

VENTANA pan-TRK este un test de diagnostic in vitro pentru detecția imunohistochimică a regiunii C terminale a proteinelor TRK A, B și C (conservate în cazul proteinelor normale și himerice de fuziune). Fuziunile ar trebui confirmate cu alte metode. Mai ales în cazul cancerelor în care fuziunea NTRK este rară, se recomandă o strategie în două etape. Utilizarea IHC ca metodă inițială de screening și ulterior confirmarea prezenței fuziunii prin test NGS bazat pe analiza ARN.

Sensibilitatea IHC pentru anumite fuziuni NTRK3 este mai scăzută decât pentru NTRK1 și 2. În tumorile a căror histologie este sugestivă pentru fibrosarcome infantile și un tip specific de cancer de sân triplu negativ, testarea fuziunii ETV6-NTRK3 folosind FISH, NGS sau PCR are valoare clinică superioară. O altă limitare a testării pan-TRK este expresia fiziologică a TRK în țesutul nervos și la nivelul mușchiului neted. Pentru tumorile care prezintă o astfel de componentă nu ar trebui să se facă screening prin pan-TRK (neuroblastom, glioblastom, leiomiiosarcom)¹⁴.

Hibridizare in situ cu markeri fluorescenți (FISH - fluorescence in situ hybridization). FISH reprezintă o tehnică de citogenetică moleculară de testare care utilizează sonde fluorescente pentru a evalua diferite gene sau secvențe de ADN de la nivelul cromozomilor. Poate fi folosit pentru confirmarea sau excluderea unor deleții cromozomiale sau pentru caracterizarea unor rearanjamente cromozomiale.

O sondă ADN cu specificitate înaltă este hibridizată cu cromozomi aflați în interfază sau metafază și probele sunt examinate prin microscopie cu fluorescență. Anumite gene sunt implicate în multe translocății astfel încât se folosesc sonde separate (**break apart FISH**), în care un capăt al genei e marcat cu o culoare (roșu) și celălalt capăt (verde). Copiile normale ale genei apar ca semnale cu două culori. Dacă apare o translocăție, gena e separată în două semnale. Testarea FISH poate fi utilizată în cazurile în care există un grad înalt de suspiciune pentru fuziuni ETV6-NTRK3 (fibrosarcome infantile și carcinom mamar de tip secretor) sau pentru a confirma fuziunile NTRK dacă nu se poate realiza NGS sau dacă nu e suficient țesut pentru NGS.

Testele FISH necesită mai multe etape și sunt mai scumpe decât IHC, însă au ca avantaje utilizarea unei cantități mici de probă și timpul de obținere a rezultatelor.

RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction) este o metodă care implică evaluarea transcriptelor NTRK și poate fi realizată ca testare calitativă sau ca real time qPCR. Deși RT-PCR a demonstrat o utilitate clinică importantă în diagnosticul și monitorizarea unor tipuri de cancere în care se identifică alte fuziuni (diferite tipuri de leucemii), diversitatea partenerilor de fuziune NTRK, variabilitatea punctelor de ruptură și a exonilor implicați reprezintă limitări ale acestei metode.

¹⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6859817/>

RT-PCR necesită mai multe seturi de primeri pentru fiecare genă din moment ce locația rearanjamentelor genice nu se cunoaște. Este o metodă utilă în cazul fuziunilor cunoscute, dar necesită multiple reacții cu primeri specifici pentru variante cunoscute și poate omite foarte multe variante necunoscute. RT-PCR a fost utilizată în trecut pentru detectarea fuziunilor ETV6-NTRK3.

Secvențierea de nouă generație (NGS) reprezintă cel mai complex tip de testare și este o metodă precisă pentru a detecta fuziuni care implică toate cele 3 gene NTRK. Sensibilitatea și specificitatea sunt superioare comparativ cu alte metode, însă obținerea rezultatului poate să dureze mai mult decât în cazul IHC și FISH.

Secvențierea masivă paralelă permite identificarea de multiple mutații dintr-o probă limitată de țesut. Pe măsură ce noi terapii țintite și imunoterapii intră pe piață, lista de anomalii genomice acționabile este în expansiune, ceea ce implică și obținerea unei cantități mai mari de date dintr-o probă. Platformele NGS pot analiza genomul, exomul, transcriptomul sau pot fi adaptate pentru un set de gene relevante pentru selecția tratamentului sau stabilirea prognosticului.

Testele bazate pe secvențierea **ADN** evaluează mutațiile somatice pentru mai multe gene simultan. Acestea variază de la paneluri țintite a unor gene implicate în cancer până la analiza întregului exom/genom. **FoundationOne CDx** poate analiza 324 de gene și detectează rearanjamente la nivelul ETV6, NTRK1 și NTRK2, fiind aprobat de FDA în noiembrie 2017.

Nu toate platformele de secvențiere ADN pot detecta fuziuni ale celor 3 gene NTRK. Mai ales cele care implică NTRK2 și 3 sunt mai dificil de caracterizat din cauza prezenței unor regiuni intronice extinse. Sensibilitatea testelor bazate pe secvențierea ADN poate fi mai redusă dacă punctele de ruptură includ regiuni intronice lungi. O limitare a acestor teste e că atunci când noi variante structurale sunt detectate e dificil să se determine dacă ele conduc la obținerea unui produs funcțional. În aceste cazuri este necesară o metodă bazată pe secvențierea ARN.

Secvențierea ADN are avantajul că permite o evaluare comprehensivă, multe tipuri de anomalii pot fi analizate simultan (mutații punctiforme, indels, CNV și TMB pe lângă fuziuni.) De asemenea, este importantă pentru monitorizarea

Secvențierea de nouă generație (NGS) reprezintă cel mai complex tip de testare și este o metodă precisă pentru a detecta fuziuni care implică toate cele 3 gene NTRK. Sensibilitatea și specificitatea sunt superioare comparativ cu alte metode, însă obținerea rezultatului poate să dureze mai mult decât în cazul IHC și FISH.

Nu toate platformele de secvențiere ADN pot detecta fuziuni ale celor 3 gene NTRK. Mai ales cele care implică NTRK2 și 3 sunt mai dificil de caracterizat din cauza prezenței unor regiuni intronice extinse.

În aceste cazuri este necesară o metodă bazată pe secvențierea ARN.

pacienților cu fuziuni NTRK ce dezvoltă fenomene de rezistență, de aceea pot fi utile în cazurile care primesc tratament cu inhibitori TRK. Cu toate acestea, metoda necesită mai mult timp pentru obținerea rezultatelor și presupune costuri mai ridicate.

Detectarea fuziunilor la nivel de ARN reprezintă o dovadă directă a transcrierii acestora și se poate analiza dacă proteina va fi translatată. Pentru că intronii sunt eliminați, secvențierea ARN are mai multe avantaje. Aceasta permite caracterizarea cu acuratețe a fuziunilor care implică multiple gene și exoni¹⁵.

Transcriptele de interes pot fi detectate chiar și din probe a căror puritate nu este optimă pentru că la nivel tisular există o expresie crescută a fuziunilor. Cu toate acestea, probele ARN sunt susceptibile la degradare astfel încât se impune o atenție sporită pentru controlul calității.

Anumite platforme comerciale pot evalua simultan atât ADN cât și ARN (OncoPrint Comprehensive Assay, TruSight Oncology 500)¹⁶. FoundationOne Heme detectează cele 4 clase principale de anomalii genomice la nivelul a 400 de gene implicate în carcinogeneză și permite analiza a 250 de gene prin analiză ARN pentru a surprinde fuziuni întâlnite în cancere hematologice și sarcoame.

3.4 Recomandările ghidurilor internaționale

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomandă includerea testării NTRK în cazurile de cancer pulmonar non-microcelular, ca parte din testarea comprehensivă pentru pacienții cu adenocarcinom avansat. De asemenea, testarea NTRK este menționată în algoritmul de diagnostic pentru cancerul colorectal metastatic, melanom, cancerul pancreatic, cancerul de sân, cancerul de cap și gât, sarcoame de țesuturi moi, colangiocarcinom, carcinoame hepatocelulare, cancerul gastric și cel tiroidian.

Conform Grupului de Lucru pentru Medicină de Precizie din cadrul Societății Europene de Oncologie (ESMO) se recomandă:

- **În cazul tumorilor în care fuziunile NTRK sunt recurente, metodele FISH, RT-PCR sau secvențierea ARN ar putea fi folosite ca tehnici de confirmare;**
- **Pentru testarea unor cazuri în care NTRK1/2/3 sunt rare se preferă secvențierea ARN de la început sau screening prin IHC urmat de secvențierea cazurilor pozitive¹⁷.**

¹⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31196931/>

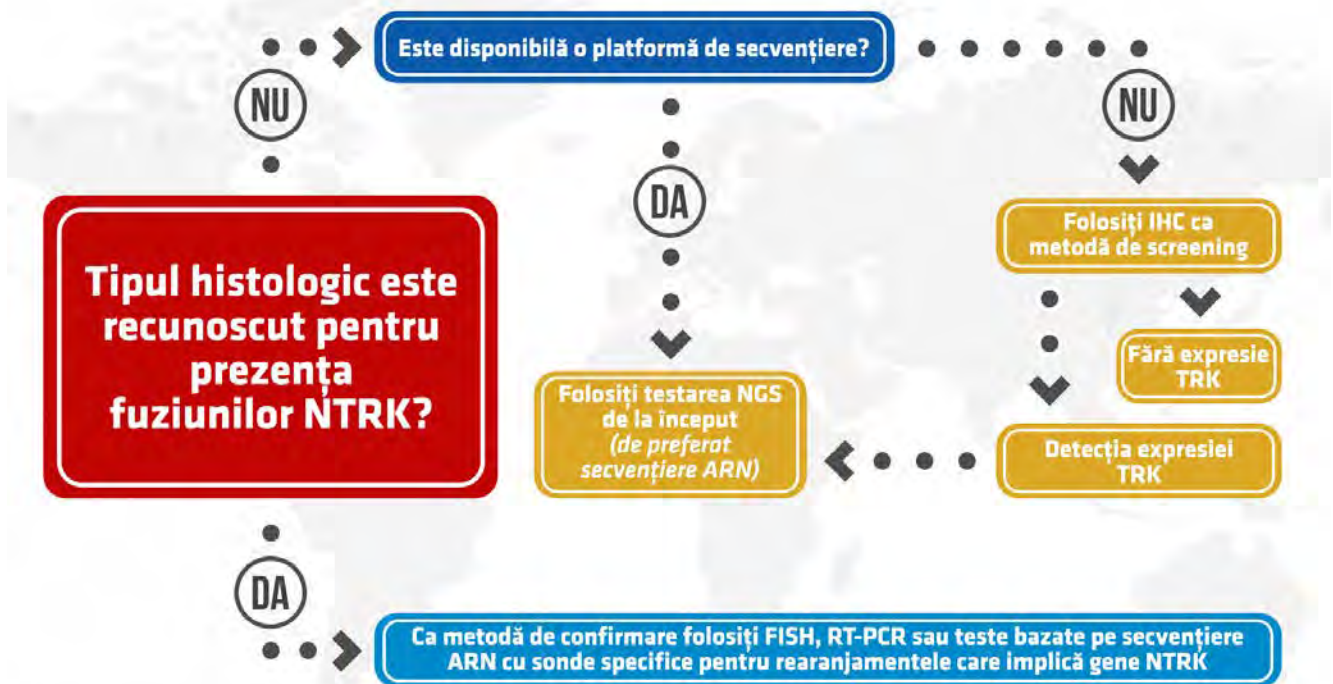
¹⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6859817/>

¹⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31268127/>

Societatea Japoneză de Oncologie Clinică, împreună cu Societățile de referință din Europa și SUA au emis un consens internațional în care sunt menționate recomandări privind selectarea pacienților care pot beneficia de tratamentele tumor-agnostic în tumorile solide care prezintă fuziuni NTRK.

- Pacienții cu tumori solide avansate fără mutații driver acționabile ar trebui testați pentru fuziunea NTRK;
- Pacienții cu tumori local avansate cu o incidență mare a fuziunilor NTRK ar trebui testați atunci când se ia în considerare terapia neoadjuvantă;
- Testarea fuziunilor NTRK trebuie luată în considerare înainte sau în timpul tratamentului standard pentru tumori solide avansate;
- Nu se recomandă IHC pentru confirmarea fuziunilor NTRK. Această metodă poate fi folosită pentru screening;
- Testarea FISH sau RT-PCR pentru ETV6-NTRK se recomandă doar pentru cazurile în care există o probabilitate mare ca tumorile să prezintă fuziuni NTRK¹⁸.

ALGORITMUL ESMO DE DETECȚIE A FUZIUNII NTRK



*ESMO - European Society of Medical Oncology
Su D, et al "High performance of targeted next generation sequencing on variance detection in clinical tumor specimens in comparison with current conventional methods", J Exp Clin Cancer Res. 2017

18 [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)36386-9/abstract](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36386-9/abstract)

Alegerea algoritmului de testare

Cancerle rare care prezintă fuziuni NTRK includ carcinoamele de tip secretor care apar la nivelul glandei mamare și la nivelul glandelor salivare, fibrosarcomul infantil, nefromul congenital mezoblastic și cancerul tiroidian papilar pediatric. În aceste cazuri se poate realiza un algoritm bazat pe histologie inițial, urmat de confirmarea fuziunilor NTRK printr-o metodă cu specificitate mai mare (secvențiere sau FISH).

Pentru cancerle cu o probabilitate mică de a prezenta fuziuni

NTRK (cancerul pulmonar, cancerul de sân, colorectal, pancreatic, colangiocarcinoame, etc) este fezabil să se realizeze de la început testarea comprehensivă prin secvențiere care include și fuziunile NTRK. O alternativă ar fi screeningul prin imunohistochimie, deși prezintă anumite limitări.

În multe cazuri de cancer cu o probabilitate scăzută de a prezenta fuziuni NTRK, se poate realiza selecția pe baza profilului genomic. Fuziunile NTRK se exclud de obicei cu alte tipuri de anomalii precum KRAS, NRAS, BRAF, MAP2K1, EGFR, ALK, RET, ROS1, KIT. Excluderea tumorilor în care a fost identificată deja o mutație driver cunoscută poate restrânge numărul de cazuri pentru care se poate face screeningul pentru fuziuni NTRK.

De exemplu, în cazul cancerului colorectal a fost descrisă o categorie de pacienți pentru care există o suspiciune mare de fuziuni genice, cei care prezintă fenomenul de instabilitate microsatelitară. În acest sens, o strategie de selecție a cazurilor care pot fi testate pentru NTRK ar fi identificarea pacienților care nu au mutații driver cunoscute dar prezintă MSI-H¹⁹.

Testarea comprehensivă genomică de la început pentru tumorile solide pe baza NGS reprezintă scenariul ideal, însă în având în vedere accesibilitatea redusă a tehnologiei în anumite regiuni, este important un algoritm care să fie adaptat resurselor. Luând în considerare incidența variabilă a fuziunilor NTRK, precum și necesitatea evaluării altor tipuri de biomarkeri pentru caracterizarea tumorilor, sunt necesari algoritmi care să integreze toate variantele actuale de diagnostic

În practică pot fi utilizați diferiți algoritmi de testare în funcție de incidența fuziunilor NTRK.

În multe cazuri de cancer cu o probabilitate scăzută de a prezenta fuziuni NTRK, se poate realiza selecția pe baza profilului genomic. Fuziunile NTRK se exclud de obicei cu alte tipuri de anomalii precum KRAS, NRAS, BRAF, MAP2K1, EGFR, ALK, RET, ROS1, KIT.

¹⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30643016/>

Un **studiu publicat în Journal of Molecular Diagnostics** a identificat un algoritm bazat pe 3 scenarii pentru identificarea cazurilor care pot fi candidate pentru inhibitori TRK:

În cancerelor cu o **incidență scăzută a fuziunilor NTRK și o incidență crescută a expresiei TRK** (tumori stromale gastrointestinale, sarcoame, tumori neuroendocrine) testarea pan-TRK prin IHC nu ar fi eficientă având în vedere faptul că multe tumori exprimă proteinele TRK în absența fuziunilor NTRK. Pentru tumorile neuroendocrine și sarcoamele de părți moi se propune testarea de primă intenție prin NGS (ARN și ADN). Pentru tumorile stromale gastrointestinale primul pas ar trebui să fie genotiparea KIT/PDGFR urmată de secvențiere dacă nu se identifică anomalii la nivelul acestor gene.

În cancerelor frecvente în populație unde **incidența fuziunilor NTRK și a expresiei TRK sunt scăzute** există două variante:

- În cazul tumorilor pentru care nu se face testare NGS de rutină se poate realiza IHC pan TRK pentru a selecta cazurile care pot beneficia de secvențiere;
- Tumorile care sunt evaluate de rutină molecular și se face testare țintită NGS și sunt negative pentru driveri comuni (ex. EGFR; BRAF, ALK), pot urma ulterior un panel extins care să includă evaluare NGS pentru TRK.

Pentru cancerelor cu o **incidență crescută a fuziunilor NTRK** se propune analiza de rutină prin NGS, FISH (break apart) sau IHC. Dacă tumorile sunt negative la testarea FISH ar urma secvențierea ARN și ADN.

O altă analiză publicată în 2019 propune un algoritm similar²⁰:

- Pentru tumorile solide cu o **frecvență scăzută** a fuziunilor NTRK, dacă NGS nu se poate realiza de rutină, se recomandă un test IHC pan-TRK pentru screening, urmat de confirmarea NGS a cazurilor pozitive;
- Pentru tumorile cu o **frecvență foarte scăzută** a fuziunilor NTRK (**sub 5%**), dar pentru care screeningul molecular e o practică uzuală, se recomandă includerea NTRK în testarea NGS;
- În tumorile solide în care **fuziunile genice sunt frecvente, dar fuziunile NTRK apar mai rar** (între **5%** și **25%** din cazuri), este de preferat să se utilizeze un panel NGS.

Pentru cancerelor cu o **incidență crescută a fuziunilor NTRK** se propune analiza de rutină prin NGS, FISH (break apart) sau IHC. Dacă tumorile sunt negative la testarea FISH ar urma secvențierea ARN și ADN.

²⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31072837/>

4. PROVOCĂRI LA NIVELUL SISTEMULUI DE SĂNĂTATE

Terapiile tumor-agnostic sunt complet diferite de tratamentele oncologice clasice deoarece țintesc anomalii moleculare caracteristice tumorilor, independent de organul sau țesutul în care acestea s-au format. Acestea impun regândirea modului în care este abordat cancerul și sunt un pas important pentru atingerea potențialului medicinei personalizate.

Indicațiile tumor agnostic aduc schimbări majore în managementul pacienților oncologici care sunt selectați pe baza unor mutații driver rare, ce pot fi prezente în mai puțin de 1% din tumorile solide.

Modul în care se desfășoară **studiile clinice** s-a adaptat pentru a reflecta complexitatea noilor agenți terapeutici. Din cauza numărului limitat de pacienți nu este fezabilă studierea fiecărui tip tumoral din punct de vedere anatomic pentru autorizarea unui produs de tip tissue-agnostic. În aceste cazuri se optează pentru studii de tip „basket”, în care se evaluează o terapie care țintește o anumită anomalie genetică, independent de localizarea tumorii²¹. Aceste tipuri de studii sunt esențiale pentru dezvoltarea de tratamente pentru mutații rare. Autoritățile de reglementare se adaptează la nivel internațional pentru a lua decizii pe baza unor designuri inovatoare, marcând o tranziție de la studiile clasice randomizate și de la tipurile clasice de date necesare pentru aprobare. Larotrectinib, de exemplu, a fost aprobat condiționat pe baza unui studiu care a inclus 55 de pacienți și au fost evaluate 12 tipuri tumorale distincte, unele dintre ele erau reprezentate de un singur pacient.

Evaluările HTA se bazează de obicei pe compararea terapiilor în curs de evaluare cu standardul terapeutic, însă în cazul multor terapii tissue-agnostic nu există element de comparație pentru că se adresează unor populații cu nevoi neacoperite.

Provocările pe care aceste terapii le impun la nivel de **reglementare** includ numărul mic de cazuri în care apar aceste anomalii genomice, bazarea deciziei de autorizare pe date limitate din studiile clinice cu noi designuri și nevoia de infrastructură pentru diagnostic, inclusiv platforme performante NGS.

Terapiile tumor-agnostic sunt complet diferite de tratamentele oncologice clasice deoarece țintesc anomalii moleculare caracteristice tumorilor, independent de organul sau țesutul în care acestea s-au format. Acestea impun regândirea modului în care este abordat cancerul și sunt un pas important pentru atingerea potențialului medicinei personalizate.

²¹ [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(20\)30120-1/abstract](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(20)30120-1/abstract)

Pentru pregătirea sistemelor de sănătate în vederea creșterii accesului la terapii tumor agnostic se impun schimbări pe mai multe planuri.

Înțelegerea conceptului „tumor agnostic” din partea societăților profesionale și a comunităților de pacienți este esențială pentru plasarea subiectului pe agenda publică. Nomenclatura terapiilor tumor-agnostic poate să varieze astfel încât diferiți stakeholderi vor folosi alți termeni pentru a descrie același concept (*ex. histology independent, pan-tumor, tissue agnostic*). În contextul studiilor clinice, de exemplu, termenul pan-tumor nu este limitat la studiile pentru tratamente cu o indicație tumor agnostic.

La nivel guvernamental se observă orientarea spre adoptarea principiilor medicinei personalizate în sistemul de sănătate (*personalized healthcare*). Acest fenomen este accelerat în țări precum Marea Britanie și Franța, de exemplu; unde există o **infrastructură dedicată testării comprehensive genomice și bugete dedicate (ex. fonduri de inovație)**. Cu toate acestea, la nivel european există inegalități în materie de acces la inovație și medicină personalizată, ceea ce limitează accesul pacienților eligibili la terapii personalizate, inclusiv terapii tumor-agnostic²².

Tehnologia NGS s-a perfecționat în ultimii ani în ceea ce privește acuratețea, capacitatea de interpretare a datelor și costurile, astfel încât este fezabilă în practica medicală. Pentru asigurarea accesului la terapii tumor-agnostic sunt necesare protocoale și mecanisme de rambursare pentru platforme NGS de calitate. De asemenea, infrastructura pentru utilizarea datelor este esențială. Luând în considerare categoriile restrânse de pacienți eligibili pentru noile terapii care intră pe piață se impun eforturi pentru colectarea datelor post-aprobare pentru evaluare eficacității în practică și dezvoltarea registrelor²³.

Înțelegerea conceptului „tumor agnostic” din partea societăților profesionale și a comunităților de pacienți este esențială pentru plasarea subiectului pe agenda publică. Nomenclatura terapiilor tumor-agnostic poate să varieze astfel încât diferiți stakeholderi vor folosi alți termeni pentru a descrie același concept (*ex. histology independent, pan-tumor, tissue agnostic*).

La nivel european există inegalități în materie de acces la inovație și medicină personalizată, ceea ce limitează accesul pacienților eligibili la terapii personalizate, inclusiv terapii tumor-agnostic.

²² <https://www.efpia.eu/news-events/the-efpia-view/statements-press-releases/unlocking-the-potential-of-precision-medicine-in-europe-improving-cancer-care-through-broader-access-to-quality-biomarker-testing/>

²³ <https://www.de.kearney.com/health/article/?/a/preparing-health-systems-for-tumour-agnostic-treatment>

5. RECOMANDĂRI

Luând în considerare particularitățile diagnosticului NTRK și ale medicamentelor de tip tumor-agnostic, din punctul de vedere al reglementării, accesului pe piață și al implementării în sistemul de sănătate și în practica medicală, formulăm următoarele recomandări pentru decidenții din domeniul sănătății:

- Recunoașterea medicinei personalizate prin Strategia Națională de Sănătate 2021-2027;
- Elaborarea Planului Național pentru Controlul Cancerului în concordanță cu Planul European de Luptă împotriva Cancerului, inclusiv menționarea rolului medicinei personalizate (de precizie);
- Inițierea, derularea și finanțarea unui subprogram pentru testarea biomarkerilor (inclusiv NTRK) în cadrul Programului Național de Oncologie derulat și finanțat de CNAS;
- Crearea unei rețele naționale de laboratoare de referință pentru testarea biomarkerilor prin metodele recomandate de ghidurile și protocoalele internaționale, în condițiile asigurării calității prin controale interne și externe;
- Crearea unor board-uri moleculare multidisciplinare, în care să fie reprezentate specialitățile medicale relevante;
- Elaborarea unui protocol unic de testare la nivel național pentru NTRK;
- Implementarea de proiecte educaționale pe tema biomarkerilor și a medicinei personalizate în oncologie, adresate medicilor și pacienților.



Proiect dezvoltat de Centrul pentru Inovație în
Medicină și susținut de Roche Diagnostics

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



Document de poziție

asupra implementării testării NTRK în România



2021

