



InoMed

Centrul pentru inovație
în medicină

Carta albă a terapiilor genice

2022



SUMAR

1. Introducere și definiții
2. Terapii genice aprobată la nivel internațional
3. Provocări și oportunități
4. Impactul pandemiei COVID-19
5. Mecanisme de acces
6. Direcții de viitor
7. Recomandări pentru implementarea terapiilor genice în sistemul de sănătate din România

Context

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 1972¹. Cu toate acestea, dezvoltarea cercetărilor în domeniul terapiilor genice a depins de progresele înregistrate în biotecnologie. Pe de o parte, identificarea și clonarea genelor 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.

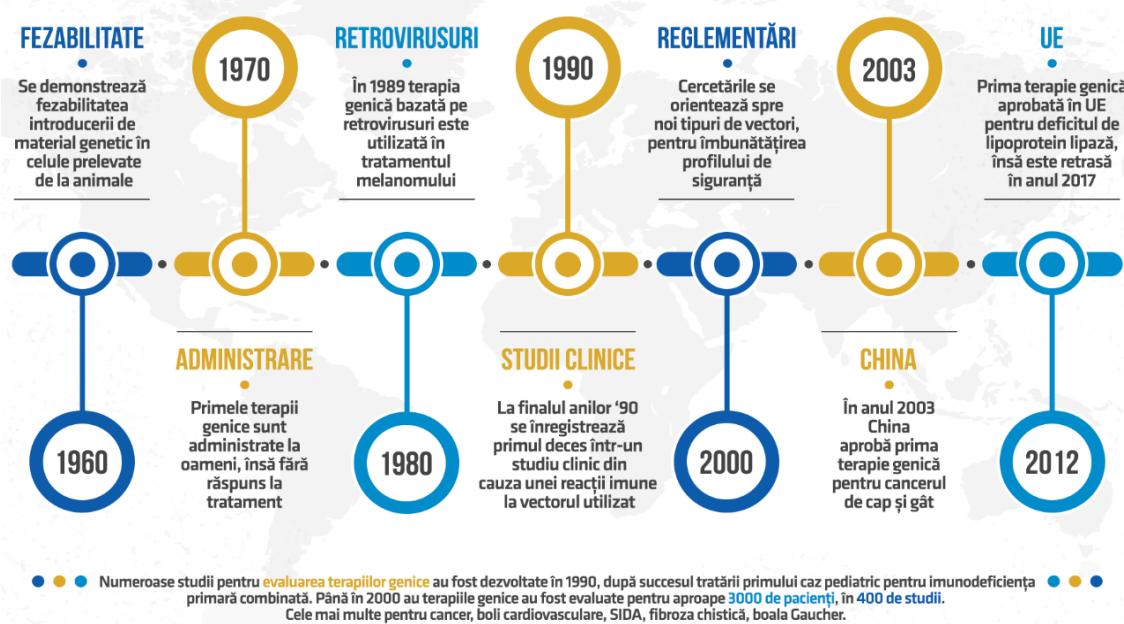
Numeroase studii pentru evaluarea terapiilor genice au fost dezvoltate în 1990, după succesul tratării primului caz pediatric pentru o boală ereditară – sindromul imunodeficienței primare combinate. Până în 2000, terapiile genice au fost evaluate pentru aproape 3.000 de pacienți, în 400 de studii. Următorul 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. Se estimează că în următorii 2 ani se vor aproba anual 10-20 de terapii genice anual².**

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.

¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5061866/>

² <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-and-peter-marks-md-phd-director-center-biologics>

EVOLUȚIA TERAPIILOR GENICE 1960 - 2012



Introducere

Cum este definită terapia genică?

Terapia genică implică modificarea genetică directă a celulelor unei persoane pentru a atinge un scop terapeutic³. 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 boală⁴.

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

- *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

³https://books.google.ro/books/about/Human_Molecular_Genetics.html

⁴ <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-gene-therapy-how-does-it-work>

unei gene care nu funcționează corect, fie introducerea unei gene modificate în celulele pacientului.

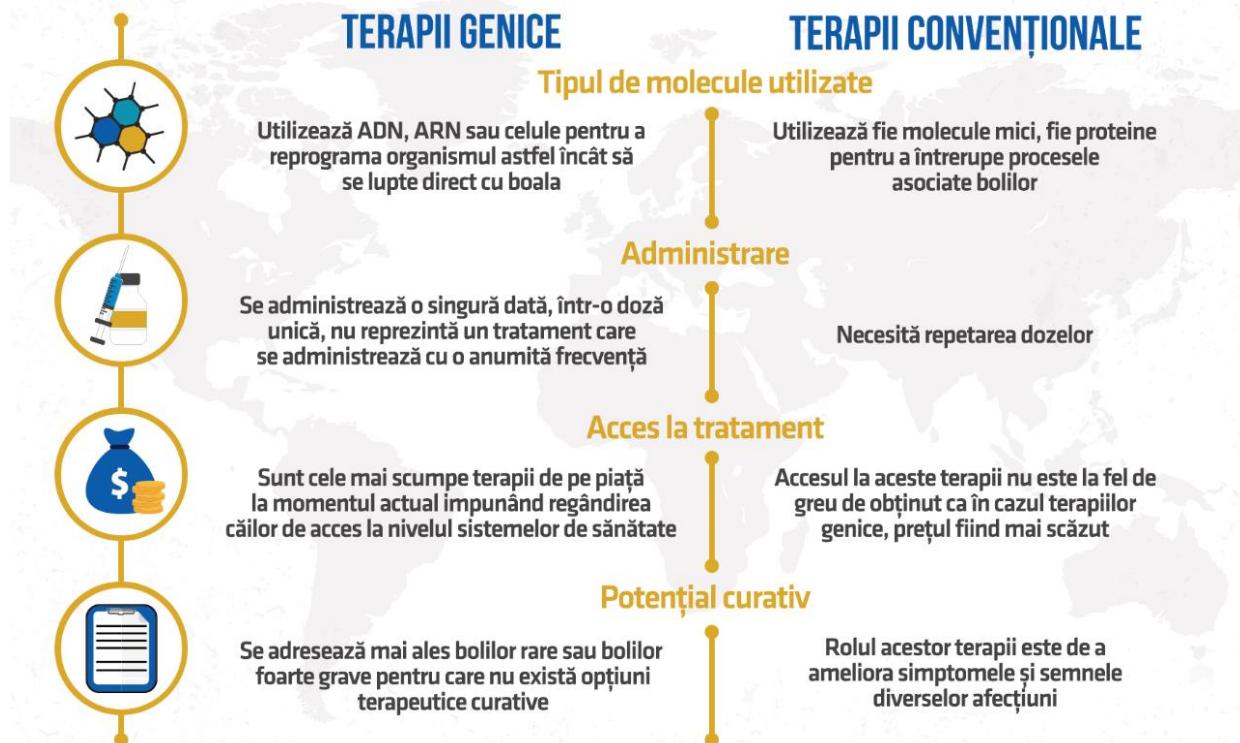
Modificarea genetică implică transferul de material genetic (de obicei ADN), dar într-un sens mai larg, în categoria terapiilor genice pot intra și oligonucleotidele sau terapiile bazate pe ARN. Tehnicile de editare genomică de tipul CRISPR-Cas permit modificări moleculare directe de mare precizie care 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:

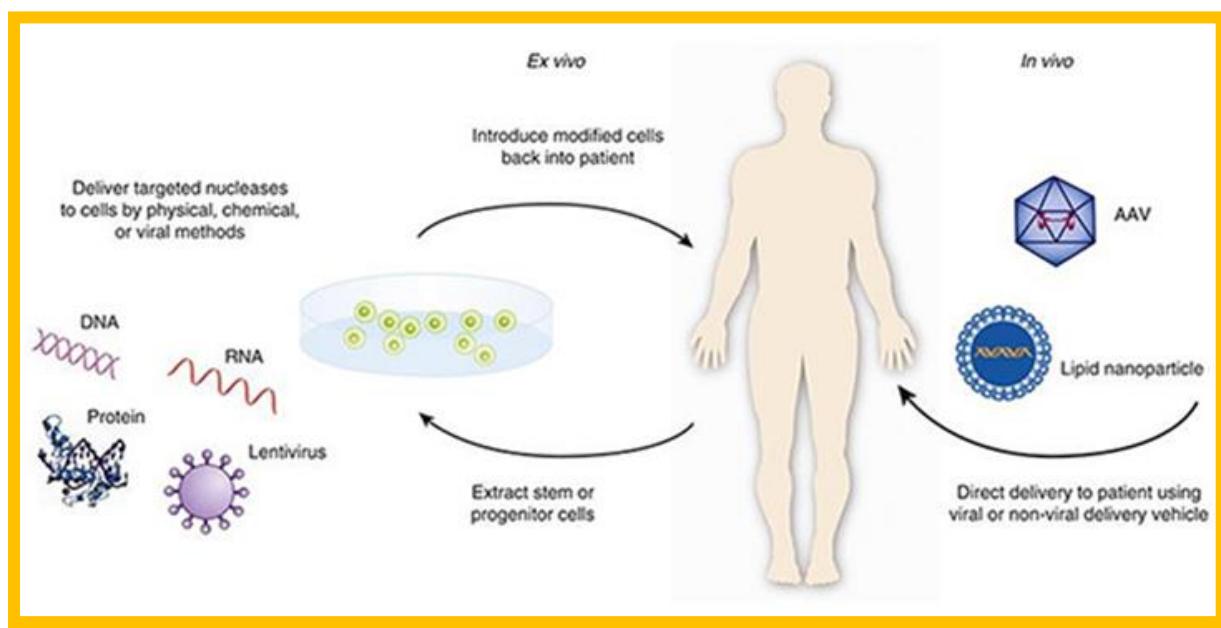
DIFERENȚE DINTRE TERAPIILE GENICE ȘI CELE CONVENTIONALE



Mecanismul de acțiune

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

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 utilizati 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. Mai jos, despre metodele de administrare pentru terapiile genice⁵:



Majoritatea terapiilor aflate în dezvoltare folosesc capside bazate 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
- Nu se integrează în genomul gazdei, risc scăzut de mutageneză inserțională
- Se pierde în celulele care se divid
- Abilitatea de a traversa bariera hemato-encefalică

⁵ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/what-gene-therapy>

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.

Terapii genice aprobată 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 dublează⁶. În următorii 5 ani se preconizează între 10 și 20 de terapii genice aprobată anual. Până în 2030 ar putea fi aprobată între 30 și 60 de terapii genice și celulare pe an⁷.

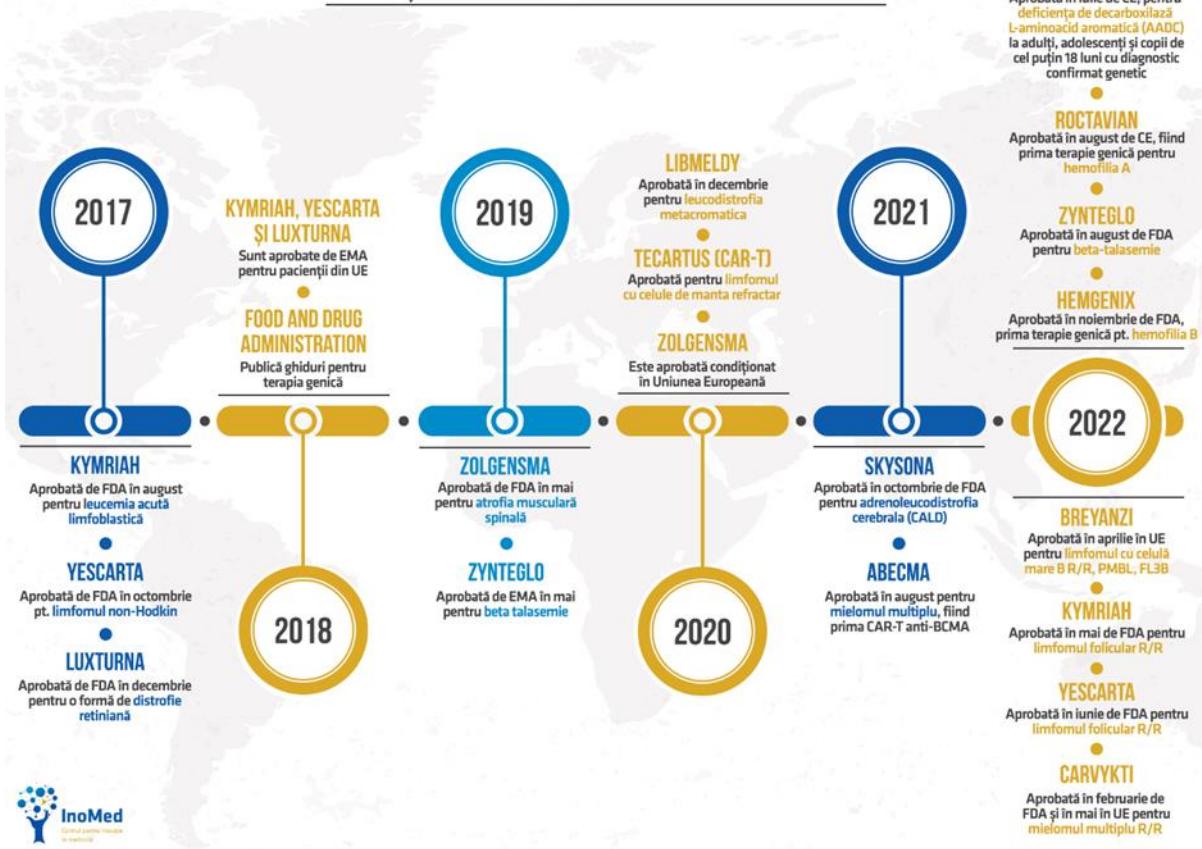
În ianuarie 2020, FDA a publicat 6 ghiduri privind dezvoltarea terapiilor genice și studiile care implică aceste terapii. Noile recomandări vizează terapiile genice pentru hemofilie, boli rare, afecțiunile retinei, pentru urmărirea pe termen lung a terapiilor genice și pentru aspecte ce țin de producție 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 aceleiași boli și care ar 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 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 terapie genică aprobată vreodată în SUA. Iar în 2018 a primit aprobată și din partea *Agentiei 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.

⁶ <https://www.biopharma-reporter.com/Article/2020/03/16/Growing-pipeline-of-cell-and-gene-therapies>

⁷ <https://www.cellandgene.com/doc/how-cell-and-gene-therapy-is-transforming-healthcare-0001>

EVOLUȚIA TERAPIILOR GENICE 2017 - PREZENT



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** devinea 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.

În mai 2022, Kymriah primește autorizație pentru o nouă indicație în SUA - limfomul folicular refractor/recidivant.

Yescarta a primit aprobată din partea FDA în octombrie 2017 pentru tratamentul pacienților cu anumite tipuri de limfom cu celule B mari, refractare. Tot în 2018, Yescarta se alătura Kymriah, fiind primele două terapii genice aprobată pentru comercializare în Europa. Societatea Americana de Oncologie Clinică (ASCO) a desemnat terapiile celulare CAR-T drept Inovația Anului 2018. În iunie 2022, Yescarta primește autorizare și pentru limfomul folicular refractor sau recidivat.

În mai 2019, FDA a aprobat **Zolgensma (onasemnogen abeparvovec)**, prima terapie genică pentru copiii cu atrofie musculară spinală (AMS), cu vârstă 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 pacientului⁸.

Prima terapie genică pentru pacienții cu beta-talasemie a primit recomandare de aprobarea în Uniunea Europeană la sfârșitul lunii martie 2019. **Zynteglo (betibeglogene autotemcel)** 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 dependență de transfuzii de sânge pe termen lung. Compania producătoare a depus cererile de aprobare mai întâi în Europa, 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 inovatoare⁹. În august 2022, Zynteglo primește aprobare și din partea FDA¹⁰.

În 2020, FDA și EMA au aprobat prin proceduri accelerate **Tecartus (brexucabtagene autoleucel)**, prima terapie CAR-T pentru tratamentul adulților cu limfom cu celule de manta, refractor sau recidivat. În 2022, Tecartus a primit aprobare în UE pentru tratamentul pacienților cu vârste de peste 26 de ani cu leucemie acută limfoblastică refractară sau recidivată¹¹.

În iulie 2022, Comisia Europeană a aprobat prima terapie genică - **eladocagen exuparvovec (Upstaza)** - pentru o boală rară a sistemului nervos, deficiența de decarboxilază L-aminoacid aromatică (AADC), la adulți, adolescenți și copii de cel puțin 18 luni cu diagnostic confirmat genetic. Studiile au demonstrat că aproximativ 70% (14 din 20) din pacienți și-au putut controla mișcarea capului, iar aproximativ 65% (12 din 20) din pacienți au putut sta în sezut fără ajutor la doi ani după tratament. Datele din literatura de specialitate au demonstrat că pacienții cu deficiență severă de AADC care nu urmăseră niciun tratament nu au putut atinge aceste etape de dezvoltare¹².

⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma>

⁹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynteglo>

¹⁰ <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zynteglo>

¹¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecartus>

¹² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/upstaza>

În august 2022, Comisia Europeană a autorizat și prima terapie genică pentru hemofilia A, Roctavian (valoctocogene roxaparvovec)¹³. Aceasta este indicată în tratamentul adulților cu hemofilie A severă fără inhibitori pentru factorul VIII și fără anticorpi detectabili pentru virusul adeno-asociat serotip 5 (AAV5). Roctavian se administrează o singură dată, prin perfuzie, și funcționează prin furnizarea unei gene funcționale care este concepută pentru a permite organismului să producă singur factorul VIII, fără a fi nevoie de continuarea tratamentului profilactic. La nivelul statelor UE care se supun deciziilor Agenției Europene a Medicamentului, peste 3 mii de pacienți ar putea beneficia de terapie.

FDA a aprobat pe 22 noiembrie 2022 și prima terapie genică pentru hemofilia B, Hemgenix (etranacogene dezaparvovec)¹⁴. Datele din studii clinice arată că o singură doză din terapia genică oferă protecție optimă persoanelor cu forme severe și moderate de hemofilie, pentru cel puțin 8 ani. Aceasta a devenit cea mai scumpă terapie din lume, cu un preț de 3,5 milioane de dolari. O decizie similară se așteaptă până la finalul anului 2022 și în UE.

În domeniul terapiilor CAR-T, anul 2022 a marcat și a doua aprobare a unei terapii CAR-T pentru mielomul multiplu (MM), Carvykti (ciltacabtagene autoleucel), în februarie în SUA și în mai în UE¹⁵. Prima terapie CAR-T pentru MM, Abecma (idecabtagene vicleucel), a fost aprobată condiționat în august 2021 de EMA.

În 2022, principalele arii terapeutice în care s-au dezvoltat cele mai multe studii clinice sunt oncologia, neurologia și bolile infecțioase.

Mai mult decât atât, la 10 ani de la descoperirea tehnologiei de editare genomică CRISPR, momentul aprobării primei terapii bazate pe CRISPR este foarte aproape, cu indicație în anemia falciformă, una dintre cele mai studiate patologii în trialurile recente¹⁶.

Provocări și oportunități

Având în vedere că terapiile genice de milioane de dolari, multe dintre ele cu administrare în doză unică, încep să intre pe piață, modelele clasice de plată și de rambursare trebuie regândite. Absența datelor pe termen lung cu privire la profilul risc beneficiul la momentul aprobării și aspectele complexe legate de asigurarea calității produselor terapeutice înalt

¹³ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roctavian-0>

¹⁴ <https://www.nature.com/articles/d41586-022-04327-7>

¹⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/carvykti>

¹⁶ <https://news.berkeley.edu/2021/03/30/fda-approves-first-test-of-crispr-to-correct-genetic-defect-causing-sickle-cell-disease/>

personalizate sunt doar câțiva dintre factorii care influențează procesul de dezvoltare clinică, autorizarea și mecanismele post-autorizare¹⁷.

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.

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 aprobată FDA s-au adaptat pentru a asigura accesul rapid la terapii care se adresează unor nevoi neacoperite, în ciuda lipsei unor dovezi asupra eficacității pe termen lung, de exemplu. **Faptul că există populații mici de pacienți schimbă și designul 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**¹⁸

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 potential 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

¹⁷ [https://www.cell.com/molecular-therapy-family/methods/fulltext/S2329-0501\(21\)00175-3#secsectitle0055](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/methods/fulltext/S2329-0501(21)00175-3#secsectitle0055)

¹⁸ <http://alliancerm.org/wp-content/uploads/2020/05/ARMMonograph2019.pdf>

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 piață¹⁹.

➤ 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 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.

➤ 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 capacitatei 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.

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.

¹⁹ <https://www.iqvia.com/blogs/2021/03/gearing-for-success-in-cell-and-gene-therapy>

Pentru a crea infrastructura necesară producției terapiilor celulare și vectorilor viralii pentru terapiile genice, **Universitatea Harvard, de exemplu, colaborează cu un consorțiu specializat în biotehnologie²⁰**. Investiția se ridică la 50 de milioane de dolari.

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 viralii (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 neutralanți 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 neutralanți 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 viralii. Aceste categorii de pacienți nu sunt incluse în studiile care evaluatează terapii genice.

Pe de o parte, pot exista anticorpi preexistenți împotriva proteinelor din capsidă, ceea ce limitează transducția – prezența de anticorpi neutralanți 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 capside cu capacitate mai mare de penetrare, introducerea unor elemente reglatorii

²⁰ <https://hms.harvard.edu/news/next-gen-medicine>

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.²¹.

➤ 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.

Impactul pandemiei COVID-19

După doi ani record în investiții pentru medicina regenerativă și terapii avansate, performanța sectorului pentru 2022 a scăzut la nivelurile din 2018 și 2019. În SUA, numărul de cereri pentru terapii noi (IND) a scăzut de la 350 în 2020 la 299 în 2021. La finalul lunii iunie 2022, se înregistrau 2.093 de studii aflate în desfășurare la nivel global, o scădere de 13% de la finalul anului 2021. După regiune, America de Nord conduce cu 808 studii clinice active (scădere de 15% din 2021), urmată de Asia cu 640 de studii și Europa cu 329²².

Impactul pandemiei COVID-19 s-a reflectat pe mai multe planuri, adăugându-se unor probleme deja existente care țin de: procesul de fabricare, comunicarea cu industria, lipsa personalului calificat care a blocat multe studii în fază clinică, lipsa de claritate a ghidurilor, disponibilitatea reactivilor.

Cu toate acestea, se așteaptă ca numărul să crească în anii următori având în vedere că tehnologiile și lecțiile desprinse din pandemie pot fi aplicate absolut tuturor terapiilor celulare și genice. În 2020 și 2021, sectorul biotehnologiei a cunoscut o creștere fără precedent a investițiilor datorită unui public puternic conectat la subiectul inovării în domeniul sănătății. COVID-19 i-a obligat pe toți actorii relevanți din sistemul de sănătate să se gândească cu adevărat la cum să dezvolte și să aducă produsul în siguranță la pacienții care au nevoie de el. Acest lucru i-a încurajat să găsească strategii inovatoare, care pot fi acum adoptate pentru programele de terapie celulară și genică.

²¹ <https://www.genengnews.com/commentary/gene-therapy-its-time-to-talk-about-high-dose-aav/>

²² <http://alliancerm.org/wp-content/uploads/2022/09/ARM-H1-2022-R12.pdf>

Domeniul terapiilor genice și celulare este într-o continuă dinamică, existând numeroase progrese la nivel de cercetare, care însă nu se traduc întotdeauna prin introducerea rapidă în clinică. Food and Drug Administration a lansat mai multe mecanisme de sprijin în acest sens.

FDA încurajează companiile să dezvolte terapii care nu sunt „viable comercial” dar care se adresează unor nevoi neacoperite. De exemplu, o nouă inițiativă, parte din Programul NIH pentru Accelerarea Parteneriatelor în Domeniul Dezvoltării de Medicamente, The Bespoke Gene Therapy Consortium (BGTC), are ca scop adresarea provocărilor cu privire la procesul de dezvoltare a unor terapii genice dedicate unor grupuri foarte restrânse de pacienți²³. Deși bolile ultrarare cuprind populații țintă foarte mici, efectul cumulativ este semnificativ.

În martie 2022, FDA a publicat și două ghiduri pentru a sprijini dezvoltatorii de terapii genice și celulare. Unul este dedicat terapiilor genice bazate pe tehnologiile de editare genomică iar celălalt vizează terapiile CAR-T^{24, 25}.

În următorii 2-3 ani se așteaptă între 10 și 20 terapii genice aprobată anual, mai mulți agenți terapeutici fiind deja în curs de evaluare prin mecanisme accelerate (“fast track”) de tipul RMAT (Regenerative Medicine Advanced Therapy, SUA) și PRIME (PRiority MEdicines). Doar în 2024 se așteaptă lansarea a 21 de terapii celulare și a 31 de terapii genice (dintre care peste 29 bazate pe vectori adenovirali și asociați)²⁶.

În perioada 2017 – 2019, 120.000 dintre autorii principali ai publicațiilor științifice din domeniul terapiilor genice și celulare erau afiliați instituțiilor europene, comparativ cu doar 72.000 din SUA. De asemenea, Agenția Europeană a Medicamentului a inițiat primele mecanisme de evaluare a terapiilor medicale avansate (ATMP), aprobată și prima terapie genică din lume în 2012. La nivelul UE, se observă însă o stagnare în prezent, comparativ cu SUA, iar provocările țin de translatarea acestor inovații în beneficii pentru cetățeni, având în vedere mecanismele de rambursare și evaluare care variază semnificativ între statele membre. Faptul că o terapie administrată o singură dată poate oferi un tratament eficient, înlocuind costurile pe termen lung ale tratamentului convențional, face ca investițiile în terapia genică să fie o problemă pentru care mai multe părți interesate trebuie să colaboreze pentru a o rezolva. Fiecare pacient

²³ <https://www.synthego.com/blog/regulatory-trends-therapies>

²⁴ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/human-gene-therapy-products-incorporating-human-genome-editing>

²⁵ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-development-chimeric-antigen-receptor-car-t-cell-products>

²⁶ <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/eight-imperatives-for-launching-cell-and-gene-therapies>

candidat pentru o terapie genică sau celulară are nevoi unice, care trebuie înțelese de la început pentru acordarea îngrijirilor personalizate²⁷.

De asemenea, sunt necesare noi măsuri pentru reducerea inegalităților, având în vedere că în țările cu venituri mici și mijlocii există deficite importante pornind de la echipamente până la personal și cadrul legislativ necesar pentru a dezvolta, testa și administra terapii genice²⁸.

Conform raportului ARM din iunie 2022, în Europa există competiție redusă în rândul dezvoltatorilor de produse medicale din categoria ATMP, atât în ceea ce privește studiile clinice și investițiile în aceste domenii. Aceasta reprezintă o oportunitate pentru schimbări ale cadrului legislativ farmaceutic și a inițiativelor care pot plasa Europa pe o poziție superioară la nivel global²⁹. În 2021, a fost adoptat Regulamentul privind evaluarea tehnologiilor medicale (HTA), unul dintre rezultatele strategiei farmaceutice a UE. Noile norme vor permite o mai mare disponibilitate a tehnologiilor medicale inovatoare. Regulamentul va asigura, de asemenea, utilizarea eficientă a resurselor, va consolida calitatea HTA în întreaga UE și va evita ca organismele naționale responsabile de HTA și industrie să-și dubleze eforturile³⁰.

Mecanisme de acces

Domeniul terapiilor genice are un potențial major în prezent, putând stopa progresia bolilor înainte ca pacienții să devină simptomatici, salvând vieți și îmbunătățind calitatea vieții a milioane de oameni care suferă de boli genetice. Pentru atingerea acestui potențial sunt necesare și noi mecanisme de rambursare și acces pe piață³¹. Terapiile genice sunt și cele mai scumpe tratamente din lume. În 2022, terapia genică Zynktoglo a fost aprobată la un preț de peste 2,8 milioane de dolari pentru o singură doză iar o lună mai târziu o altă terapie genică pentru o boală neurologică rară este estimată la 3 milioane de dolari. Recordurile au fost doborăte însă în noiembrie, când s-a aprobat prima terapie genică pentru hemofilia B, Hemgenix, în SUA, estimată la 3,5 milioane de dolari per doză.

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.

²⁷ <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/eight-imperatives-for-launching-cell-and-gene-therapies>

²⁸ <https://www.weforum.org/agenda/2022/10/gene-therapy-why-we-need-to-accelerate-global-access/>

²⁹ <http://alliancerm.org/wp-content/uploads/2022/09/ARM-H1-2022-R11.pdf>

³⁰ https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_21_6771

³¹ <https://www.politico.eu/sponsored-content/building-europe-s-gene-therapy-ecosystem/>

Dacă o terapie genică elimină necesitatea unui tratament cronic, ce implică un cost semnificativ de-a lungul timpului (cum este 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 asigura 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)³².

În alte cazuri, terapiile genice sunt indicate în boli pentru care nu există alternative de tratament. Un exemplu este Luxturna, pentru un mecanism propus de plată depinde 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. Pentru studiile clinice care evaluatează 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.

În 2018, terapiile CAR-T, Kymriah și Yescarta, au fost aprobată în Uniunea Europeană, fiecare cu câte două indicații. Acestea au fost primele terapii aprobată 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

³² <https://www.biopharmadive.com/news/bluebird-withdraw-zynteglo-germany-price/598689/>

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 EU5³³. 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 CDF³⁴.

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)³⁵. 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.

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 scrisă 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 o terapie genică de adiție este o boală cauzată de o mutație monogenetică 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 monogenetică. 300 de milioane de oameni în întreaga lume sunt

³³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006635/>

³⁴ <https://www.precisiononcologynews.com/cancer/uks-nice-recommends-gileads-car-t-cell-therapy-tecartus-mantle-cell-lymphoma>

³⁵ <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/aifa-approva-la-imborsabilita-della-prima-terapia-car-t>

diagnosticăți cu o boală rară. Peste 6.000 de boli rare au fost definite, 72% dintre acestea sunt genetice, iar 70% au debut în copilărie³⁶.

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, cancerele, 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.

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. Aceste mecanisme inovatoare sunt necesare pentru a asigura sustenabilitatea accesului la terapii getice și celulare, în ciuda faptului că în România, în anul 2022, primii pacienți au fost tratați cu prima terapie celulară, iar pe lista de medicamente compensate a fost inclusă și prima terapie genică.

³⁶ [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)

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, acesta fiind un subiect din ce în ce mai abordat în ultimii ani, atât de asociațiile de pacienți cât și de lumea medicală.

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 administrației acestor terapii. Operaționalizarea Dosarului Electronic al pacientului tratat cu terapii genice, pentru facilitarea urmăririi eficienței terapeutice și a efectelor adverse.

CERCETARE. Dezvoltarea medicinei genomice ca parte din Programul Operațional Sănătate 2021-2027, Programul Operațional Creștere Inteligentă, Digitalizare și Instrumente Financiare 2021-2027, Programul Orizont Europa 2021-2027 și Strategia Națională de Sănătate 2021-2027 și Strategia Națională de Specializare Inteligentă 2021-2027.



Proiect dezvoltat de **Centrul pentru Inovație în Medicină**,
Cu sprijinul **Novartis România**

Pentru detalii suplimentare:

Dr. Marius Geantă

Președinte Centrul pentru Inovație în Medicină

Email: marius.geanta@ino-med.ro

Telefon: 0745.020.878