



VREDNOST INOVACIJA U FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI

Dobro je poznato da su farmaceutske inovacije značajno unapredile zdravlje i kvalitet života pacijenata. Inovativni lekovi i vakcine predstavljaju neka od najmoćnijih sredstava kojima se ljudima širom Evrope i sveta pomaže da žive duže, zdravije i produktivnije živote¹.

Njihovim uvođenjem omogućena je delotvornija i preciznija prevencija i lečenje mnogih bolesti, kroz smanjenje simptoma bolesti, ubrzanje vremena oporavka, smanjenje neželjenih dejstava i dugoročnih posledica lečenja, kao i nepovoljnih interakcija sa drugim lekovima, komfornije načine primene pojedinih lekova i sledstveno bolju adherencu (komplijansu), što je sveukupno doprinelo produženju očekivanog životnog veka ljudi i poboljšanju ekonomske (radne) produktivnosti, kvaliteta života i kvaliteta sveukupne zdravstvene zaštite².

Farmaceutske inovacije predstavljaju kompleksan naučni i tehnološki proces koji prati dugotrajan period istraživanja i razvoja novih lekova, vakcina i naprednih tehnologija sa ogromnim finansijskim ulaganjima³.

Iako otkrića inovativnih lekova i vakcina u farmaceutske industriji u značajnoj meri doprinose zdravlju društva, kao i povećanju prosečnog životnog veka ljudi, u uslovima ekonomskih ograničenja obično se smatra da su inovativne intervencije skupe i generalno je prisutna zabrinutost u vezi sa uticajem lekova na budžet i na održivost zdravstvenih sistema u većini zemalja, uključujući i one najrazvijenije⁴.

Koliki je uticaj farmaceutskih inovacija, uključujući uvođenje i primenu novih inovativnih lekova i vakcina, posebno je istraživano u tri kategorije:

1. **Očekivani životni vek i zdravlje**
2. **Zdravstveni status pojedinca i produktivnost**
3. **Uštede u troškovima zdravstvenih usluga**

Očekivani životni vek i zdravlje

Istraživanja su pokazala da je životni vek u mnogim zemljama nastavio da raste zahvaljujući napretku u medicini i farmaceutskim inovacijama. Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), globalni prosečni životni vek porastao je sa 66,8 godina u 2000. na 73,4 godine u 2019. godini⁵. Iako je pandemija COVID-19 privremeno skratila



životni vek u nekim zemljama⁶, brzi razvoj i primena vakcina doprineli su kontroli pandemije i smanjenju mortaliteta⁷.

U proteklim decenijama, kvalitet života je značajno poboljšan a očekivani životni vek značajno produžen, posebno u najrazvijenijim zemljama sveta. Mnoge bolesti, poput HIV/AIDS-a, kardiovaskularnih bolesti i različitih tipova karcinoma, koje su ranije često rezultirale preranom smrću, sada se mogu uspešno kontrolisati ili su postale hronična oboljenja⁸. Ključ ovog uspeha leži u ulaganjima farmaceutske industrije u istraživanje novih lekova, što omogućava da inovativne terapije postanu dostupne pacijentima⁹.

Zdravstveni status pojedinca i produktivnost

Brojna istraživanja potvrđuju da adekvatno i pravovremeno lečenje može značajno poboljšati zdravstveni status pojedinca i održati njegovu produktivnost. Na primer, uvođenje novih antiretrovirusnih lekova za HIV omogućilo je pacijentima duži i kvalitetniji život, uz manji rizik prenošenja infekcije¹⁰. Slično tome, novi biološki lekovi za lečenje autoimunih bolesti omogućili su pacijentima da održe aktivan život i ostanu radno sposobni¹¹.

Uštede u troškovima zdravstvenih usluga

Uvođenje inovativnih terapija dovelo je do značajnih ušteta u zdravstvenim uslugama. Novi lekovi koji efikasnije kontrolišu hronična oboljenja smanjili su potrebu za hospitalizacijama, skupim procedurama i dugotrajnom negom¹². Na primer, pojava direktno delujućih antivirusnih lekova za hepatitis C rezultirala je izlečenjem velikog broja pacijenata, čime su izbegnuti troškovi povezani sa komplikacijama kao što su ciroza i rak jetre¹³.

Primeri farmaceutskih inovacija

- **Kardiovaskularne bolesti:** Uvođenje novih lekova kao što su inhibitori PCSK9 dovelo je do bolje kontrole holesterola kod pacijenata sa visokim rizikom, smanjujući incidencu srčanih i moždanih udara¹⁴. Nove antihipertenzivne terapije doprinele su efikasnijem upravljanju krvnim pritiskom i smanjenju kardiovaskularnog mortaliteta¹⁵.
- **Onkološka oboljenja:** Imunoterapije i ciljne terapije revolucionisale su lečenje mnogih tipova raka. Petogodišnje preživljavanje pacijenata sa određenim



karcinomima značajno je poboljšano uvođenjem ovih inovativnih lekova¹⁶. Na primer, preživljavanje kod melanoma i karcinoma pluća poboljšano je zahvaljujući novim terapijskim opcijama¹⁷.

- **Infektivne bolesti:** Razvoj mRNA vakcina protiv COVID-19 predstavlja značajan napredak u nauci o vakcinama. Ova tehnologija omogućava brzu adaptaciju na nove sojeve virusa i ima potencijal za primenu u lečenju drugih bolesti¹⁸.
- **Dijabetes melitus i gojaznost:** Uvođenje GLP-1 receptor agonista transformisalo je terapiju dijabetesa i gojaznosti kroz pouzdanu kontrolu nivoa šećera u krvi, značajan gubitak telesne mase i dodatne pozitivne efekte na kardiovaskularni sistem, bubrege i jetru.¹⁹

Zaključak

Investiranje u nove inovativne načine lečenja je isplativo i donosi stvarnu vrednost ekonomiji i društvu u celini. Inovativni lekovi donose indirektnu uštedu i u ostalim oblastima zdravstvene potrošnje. Adekvatan tretman u pravo vreme može, takođe, da doprinese održavanju produktivnosti na radu i smanjenju potencijalnih bolovanja ili odlazaka na lečenje u inostranstvo, što sve predstavlja opterećenje po javni budžet²⁰.

Odluke o određivanju cena i stavljanju lekova na pozitivnu listu koje se fokusiraju isključivo na kratkoročno ograničavanje troškova imaju negativan uticaj na dostupnost kvalitetne zdravstvene zaštite i povećavaju nejednakost između država Evrope i sveta²¹. Investiranje u rano lečenje može rezultirati većom dugoročnom finansijskom dobrobiti i smanjenjem troškova.

Imajući u vidu izazove u obezbeđivanju pristupa svim lekovima i potrebu za individualnim pristupom u lečenju svakog pacijenta, važno je da svi učesnici, od kreatora politike do farmaceutske industrije, kontinuirano saraduju. Zajedničkim rešenjima koja su od koristi svima može se osigurati da se politika u ovoj oblasti uređuje na način koji povećava dobrobit i minimizuje probleme i zabrinutost u vezi sa novim načinima lečenja²².

Reference:

1. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA). (2021). *Biopharmaceuticals in Perspective*. ↵
2. World Health Organization. (2017). *WHO Report on Ageing and Health*. ↵
3. DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., & Hansen, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*, 47, 20-33. ↵
4. OECD. (2019). *Pharmaceutical Innovation and Access to Medicines*. ↵
5. World Health Organization. (2020). *World Health Statistics 2020*. ↵



6. Aburto, J. M., et al. (2021). Quantifying impacts of the COVID-19 pandemic through life-expectancy losses: a population-level study of 29 countries. *International Journal of Epidemiology*, 50(5), 829–841. ↵
7. Dyer, O. (2021). COVID-19: Unvaccinated face 11 times risk of death from delta variant, CDC data show. *BMJ*, 374, n2282. ↵
8. Global Burden of Disease Collaborative Network. (2020). *Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results*. ↵
9. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA). (2022). *The Pharmaceutical Industry in Figures*. ↵
10. UNAIDS. (2020). *Global AIDS Update 2020*. ↵
11. Strand, V., et al. (2017). Impact of treatment on work productivity in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology*, 56(7), 917–926. ↵
12. IMS Institute for Healthcare Informatics. (2013). *Avoidable costs in US healthcare*. ↵
13. European Association for the Study of the Liver (EASL). (2018). EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology*, 69(2), 461-511. ↵
14. Sabatine, M. S., et al. (2017). Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*, 376, 1713-1722. ↵
15. Ettehad, D., et al. (2016). Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 387(10022), 957-967. ↵
16. Hodi, F. S., et al. (2018). Long-Term Survival in Advanced Melanoma for Patients Treated with Nivolumab Plus Ipilimumab Combination Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 36(9), 876-884. ↵
17. Borghaei, H., et al. (2015). Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 373, 1627-1639. ↵
18. Pardi, N., et al. (2018). mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17, 261–279. ↵
19. Arredouani, A (2025). GLP-1 receptor agonists, are we witnessing the emergence of a paradigm shift for neuro-cardio-metabolic disorders? *Pharmacology & Therapeutics*, Volume 269, May 2025, 108824
20. Dall, T. M., et al. (2018). Economic impact of improved treatment of chronic diseases. *Journal of Medical Economics*, 21(10), 989-995. ↵
21. Wirtz, V. J., et al. (2017). Essential medicines for universal health coverage. *The Lancet*, 389(10067), 403-476. ↵
22. Morgan, S. G., et al. (2020). Opportunities for the global pharmaceutical industry to strengthen health systems. *Health Affairs*, 39(9), 1545-1552. ↵



VREDNOST INOVACIJA U POJEDINIM TERAPEUTSKIM OBLASTIMA

TEŠKA ASTMA

- "Ove inovativne terapijske opcije su veoma obećavajuće i mogu, po prvi put, ispuniti sve potrebe pacijenata sa teškom, uznapredovalom formom eozinofilne astme i postati sigurna i efikasna zamena sistemskim kortikosteroidima."
- "Pacijenti sa eozinofilnom astmom imaju loš kvalitet života i većina njih pati od učestalih i teških egzacerbacija ili su zavisni od upotrebe oralnih kortikosteroida. Na sreću, inovativna biološka terapija koja ciljano deluje na eozinofile je sada postala dostupna i po prvi put je u mogućnosti da kontroliše ovaj tip refraktorne astme, postajući sigurna i efikasna zamena oralnim kortikosteroidima. Zahvaljujući ovim lekovima (biološkom terapijom) jedna od najvećih prepreka (neispunjenih potreba u lečenju) u lečenju astme biće uklonjena i nova era u lečenju može da počne."

Jantina C. de Groot, Anneke ten Brinke and Elisabeth H.D. Bel. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins *Fed.Pract.*2017 Dec; 34(12): 25–31.

- "Upotreba biološke terapije dovela je do revolucije u lečenju teške astme."

Rogliani P. Severe asthma and Biological therapy when, which and whom. *Pulm Ther.* (2020) 6:47–66

- "Da bi se prevazišla teška refraktorna astma, razvijena je nova strategija sa inovativnom biološkom terapijom zasnovana na saznanjima o molekularnom inflamatornom mehanizmu u disajnim putevima u astmi, indikovanim visokim nivoom Th2 imunog odgovora, aktivacijom eozinofila kao i alergijskom reakcijom. Nova strategija sa biološkom terapijom koja ciljano deluje na eozinofilnu inflamaciju disajnih puteva može da otvori nove vidike ka prevazilaženju teške refraktorne astme u budućnosti."

Ken Ohta Antibody therapy for the management of severe asthma with eosinophilic inflammation. *Int Immunol.*2017 Jul 1;29(7):337-343

- "Pacijenti sa teškom refraktornom astmom imaju povećan rizik za pojavu astmatičnih simptoma, udruženih bolesti i egzacerbacija. Ujedno, troškovi lečenja pacijenata sa teškom refraktornom astmom su najmanje 80% veći u odnosu na pacijente sa stabilnom formom astme. U proseku oko 30% pacijenata sa refraktornom astmom i dalje zahteva upotrebu oralnih kortikosteroida."
- "Novi lekovi i nefarmakološke opcije, kao što su IL-5 mAnt (monoklonska antitela)



anti-IL- 4/IL-13, i bronhijalna termoplastika, postaju dostupne kao nove mogućnosti sa obećavajućim rezultatima za pacijente koji nisu indikovani ili ne reaguju na anti-IgE antitela."

- "Usled dostupnih terapijskih mogućnosti, identifikacija pravog leka za pravog pacijenta predstavlja ključni aspekt lečenja, koji može biti implementiran zahvaljujući novoj biološkoj terapiji utičući na osnovni mehanizam bolesti, uz tačnu upotrebu lekova koji su već dostupni."

Menzella F, Bertolini F, Biava M, Galeone C, Scelfo C, Caminati M. *Drugs in Context*. 2018; 7: 212561

- "Biološka terapija je kod pacijenata sa slabo kontrolisanom i teškom perzistentnom astmom smanjila potrebu za zdravstvenom negom, uključujući boravak u intenzivnoj nezi i potrebu za hospitalizacijom. Biološka terapija ima veliku ulogu u terapiji teške astme, i dalja evaluacija treba da bude usmerena ka identifikaciji optimalnih karakteristika pacijenta (identifikacije pacijenta; profil pacijenta) za različite lekove kao i sveukupnu korist u odnosu na troškove zdravstva."

Tanvi R Patel IgE and eosinophils as therapeutic targets in asthma, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017 Feb;17(1):42-49.

- "Pre manje od dve decenije, bilo je samo nekoliko terapijskih opcija za lečenje refraktorne astme pored dugotrajne primene kortikosteroida, sa njihovim višestrukim neželjenim efektima lečenja. Međutim, poslednjih godina sve je veći broj bioloških lekova koji su odobreni od strane FDA i EMA. Ova monoklonska antitela su dokazala značajnu kontrolu astme, smanjenje egzacerbacije astme kao i smanjenje upotrebe kortikosteroida u pojedinim populacijama pacijenata sa astmom."

M. Mavissakalian The Current State of Biologic Therapies for Treatment of Refractory Asthma. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020 Jan.

- "Uprkos proteklom vremenu i uložnim naporima, terapijske opcije lečenja teške astme nisu se razvijale tom brzinom i u obimu u kojem je bilo potrebno da bi se zadovoljile potrebe za adekvatnim lečenjem. Međutim, zahvaljujući pažljivim i konstantnim istraživanjima u razumevanju osnovnog mehanizma, sve je jasnije da je teška astma kompleksno stanje koje uključuje niz različitih 'fenotipova' koji mogu različito da reaguju na različite terapije. Ova otkrića otvorila su vrata razvoju novih vidova lečenja koji mogu promeniti živote ljudi sa teškom astmom. Razvoj novih lekova koji ciljano deluju na različite tipove astme koji omogućavaju ljudima da se osećaju dobro, da se adekvatno leče a ujedno ostanu društveno i poslovno aktivni, u skladu sa pravim istraživačkim fokusom i finansijskim investicijama."

Severe asthma: the unmet need and the global challenge, Asthma UK, asthma.org.uk



- "Savremena medicina je neprekidno i kontinuirano orijentisana ka prilagođavanju lečenja shodno određenim patološkim obrascima kod različitih pacijenata i identifikovanju endotipova u skladu sa terapijskim biomarkerima. U tom smislu, lečenje astme biološkom terapijom je najbolji primer. Štaviše, istraživanja o biološkim lekovima za lečenje teške astme je u ekspanziji, sa pojedinim molekulima koji se već koriste u adultnoj populaciji a koji se mogu registrovati i za pedijatrijske pacijente, kao i lekovima koji će nam tek biti dostupni u budućnosti. Kada je reč o astmi, već od 2007. godine biološki lekovi su definisani kao "magična municija u potrazi za svojim metama"."

M.Giovannini Omalizumab and mepolizumab in the landscape of biological therapy for severe asthma in children: how to choose? *Italian Journal of Pediatrics*. 45, Article number: 151 (2019)

- "Lečenje teške astme je napredovalo od situacije kada se samo izbegavala intervencija zbog nedostatka opcija, od primene bronhodilatatora i kortikosteroida do uključivanja mnogih lekova koji poboljšavaju kvalitet života pacijenata (QOL) sa refraktornom astmom."

M.A. Christensen Innovative Therapies for Severe Asthma, *Fed Pract*. 2017 Dec; 34(12): 25–31

- "Veliki napredak u lečenju teške astme dogodio se u proteklih nekoliko godina zbog nove ciljane biološke terapije. Inovativna biološka terapija koja je već u širokoj upotrebi u teškoj eozinofilnoj astmi je i dalje tema diskusija sa ciljem boljeg fokusom na izbor pravog leka za pravog pacijenta. Ova monoklonska antitela prevashodno su dovela do značajnog smanjenja egzacerbacija u astmi, kao i poboljšanja funkcije pluća i kvaliteta života pacijenata."

A.Bakakos, Severe Eosinophilic Asthma *Journal of Clin.Med*. Published: 2 September 2019

VAKCINE

Vakcinacija predstavlja jedan od najvećih uspeha u medicini. Sa izuzetkom čiste pijaće vode, ništa drugo, čak ni antibiotici, nije imalo tako veliki uticaj na smanjenje smrtnosti. Zahvaljujući vakcinaciji, svake godine, spasi se do tri miliona života (više od pet života svakog minuta, svakog dana) i spreči se invaliditet 750,000 dece. Vakcine su eliminisale ili skoro eliminisale mnoge bolesti koje su nekada bile široko rasprostranjene i često fatalne. Čak i kada iskorenjivanje bolesti nije moguće, kontrola bolesti jeste i nivo infekcije može biti značajno smanjen sa efikasnom vakcinacijom. Rasprostranjena i dosledna vakcinacija može da obezbedi da i pojedinci koji nisu vakcinisani budu zaštićeni od bolesti. Ovo se zove grupna zaštita ili grupni imunitet. Sprovođenje rutinske vakcinacije je neophodno da bi se postigla i održala grupna zaštita.



Zahvaljujući vakcinama:

- oko 23,2 miliona dece je spaseno imunizacijom protiv malih boginja u periodu od 2000- 2018. godine
- Procenjuje se da je 86% dece mlađe od jedne godine u potpunosti vakcinisano protiv difterije, tetanusa i pertusisa u 2018. godini
- Ginekološki i neonatalni tetanus, izuzetno smrtno stanje kod novorođenčadi, u svim zemljama sveta osim 12 zemalja, eliminisan je od jula 2019. godine

Ali ima još mnogo posla:

- 19,4 miliona novorođenčadi nije potpuno imunizovano u 2019. godini
- 1,5 miliona smrtnih slučajeva moglo bi se izbeći ako se svetska pokrivenost imunizacijom poboljša
- 44% nevakcinisane dece živi u lošim ili nehumanim uslovima, uključujući zemlje pogođene sukobom - 2019. godine, SZO je nevakcinisanje proglasila jednom 10 najvećih pretnji za javno zdravlje

Tokom prethodnih 40 godina, mnoga otkrića, ovekovečena Nobelovom nagradom, iz oblasti molekularne biologije, genomike, urođenog imuniteta, strukturne biologije i imunoterapije transformisala su otkriće i razvoj vakcina. To je rezultiralo razvojem novih vakcina za niz zaraznih bolesti za koje se prethodno nije verovalo da je moguće prevenirati imunizacijom.

Ovaj brzi napredak nauke i tehnologije u velikoj meri je rezultat zajedničkog napora svetske zajednice kao odgovor na izazov nekih zaraznih bolesti, koje imaju veliki uticaj na pojedince i narode širom sveta. Mnoge od ovih bolesti uzrokovane su složenim patogenima za koje nije moguće napraviti vakcinu tradicionalnim metodama. Sa svakim tehnološkim napretkom unapređuje se razvoj vakcina i mogućnost bolje zaštite od zaraznih bolesti opasnih po život.

Razvoj novih tehnologija vakcina je vođen stalnim ulaganjem u inovacije, zajedno sa nepokolebljivom predanošću i radom naučne zajednice. Vakcine su predupredile ponovno pojavljivanje nekih zaraznih bolesti koje su uspešno kontrolisane imunizacijom. Takođe, farmaceutske inovacije i stalno napredovanje tehnologije proizvodnje pomažu da globalna zajednica bude spremna da adekvatno odgovori na sve sadašnje i buduće pretnje. Posvećenost istraživanju i razvoju dovela je do razvoja novih vakcina za zaštitu od malarije, tifusa i ebole a još mnogo njih je u fazi razvoja, poput vakcine protiv COVID-19.



Nauka je jasna i nedvosmislena. Vakcine imaju povoljan bezbednosni profil, efikasne su i predstavljaju najjače oružje u sprečavanju bolesti i očuvanju javnog zdravlja.

1. IFPMA. <https://www.ifpma.org/subtopics/vaccines-advancing-vaccine-technologies-and-extending-the-benefits-to-everyone/> The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2011/prize-announcement/> SZO. <https://www.who.int/bulletin/volumes/88/12/10-082826/en/>
2. Vaccines Europe, Efpia. <https://www.vaccineseurope.eu/> (<https://www.vaccineseurope.eu/news/press-releases/vaccine-innovation-europes-crucial-role-in-advancing-global-public-health>)
3. America's Biopharmaceutical companies. <https://innovation.org/diseases/strategies/vaccines/a-new-era-for-vaccines> Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Vaccines, 5th ed. Saunders, 2008.
4. Ehreth J. Et al. The value of vaccination: a global perspective. *Vaccine*. 2003; 21:4105-4117. Stern AM, Markel H. *Health Affairs*. 2005;24(3):611-612.

DIABETES MELLITUS I GOJAZNOST

Savremenici smo velikih promena na polju lečenja dijabetesa, od kojeg u našoj zemlji, procenjuje se boluje skoro 800000 ljudi. Naime, prethodnih nekoliko godina su donele neophodni fokus na kompleksni metabolički triptih sačinjen od gojaznosti, dijabetesa i kardiovaskularne bolesti. Sa jedne strane, znamo da pacijent sa gojaznošću ima 6x veći rizik od razvoja dijabetesa tip II. Sa druge, 70% pacijenata sa dijabetesom, doživi kardiovaskularnu smrt. Samim tim, ne čudi zašto su se GLP-1 receptor agonisti (GLP-1RAs) našli pod reflektorima pažnje velikog broja stručnjaka zdravstvene delatnosti, kao lekovi čiji plejotropni multisistemski efekat donosi prekretnicu u lečenju kako dijabetesa, tako i gojaznosti.

Ukoliko razmatramo pacijenta koji ima dijagnozu dijabetesa tip 2, još od 2021. godine u Srbiji imamo dostupan GLP-1 RAs. Podaci vezani za ovaj lek od ranije ukazuju na visoku efikasnost snižavanja hiperglikemije, bez rizika od hipoglikemije, kao i na obaranje telesne mase što olakšava lečenje i smanjuje komplikacije, a uz to, donosi kardiovaskularne benefite. Još 2016. SUSTAIN-6 studija je ukazala na to da pacijenti koji su u riziku od kardiovaskularnih događaja, primenom GLP-1 RAs imaju 52% rizik u odnosu na placebo. Kao nastavak ove studije i dodatna potvrda efikasnosti i bezbednosti, 2024. godine je publikovana studija FLOW, čiji je cilj bio ispitivanje efekta GLP-1 RAs na funkciju bubrega. FLOW je pokazao da primena GLP-1 RAs jednom nedeljno dovodi do redukcije rizika za kompozitni renalni ishod za 24%, uključujući progresiju bolesti bubrega, KV smrt i smrt usled renalnog uzroka kod osoba sa hroničnom bubrežnom bolešću i dijabetesom tip II. Studija ima poseban značaj ako znamo da je dijabetes uzrok 50% otkazivanja bubrega. SOUL studija je ispitivala kardiovaskularne benefite oralnog GLP-1 RAs kod pacijenata sa dijabetesom, i pokazao superiornost leka u odnosu na placebo za 14%.



Gojaznost je hronično oboljenje koje zahteva hronični terapijski pristup, što potvrđuje i Nacionalni vodič za lečenje gojaznosti iz 2022. godine. U Srbiji je poslednjih deset godina trend povećanja gojaznosti. Poslednji podaci pokazuju da 54.7% stanovništva naše zemlje ima prekomernu telesnu masu, a da je svaki peti stanovnik gojazan. Gojaznost značajno povećava rizik od dijabetesa, bolesti koštano zglobnog sistema, steriliteta ali i životno ugrožavajućih oboljenja kao što su infarkt srca, moždani udar, zloćudni tumori organa za varenje, dojki, materice i iznenadne srčane smrti. GLP-1 RAs su za lečenje gojaznosti pacijentima u Srbiji dostupni od leta 2025. godine, a pored klasične indikacije za lečenje gojaznosti, od strane FDA, EMA i ALIMS dobili su i dodatnu indikaciju za smanjivanje rizika od velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (MACE). Ova odluka regulatornih tela jeste posledica objavljivanja rezultata SELECT studije koja je nedvosmisleno ukazala na smanjenje rizika od MACE-a za 20%, kod pacijenata sa prekomernom telesnom masom i gojaznošću, bez prisutne ili istorije dijabetesa tip 2.

Primena GLP-1RAs uz ranije dostupne standardne terapije, dovodi do prekida patofiziološkog lanca kardivaskularne bolesti. To je od krucijalne važnosti kako za pacijente kojima se produžava život, tako i za lekare, čiji svakodnevni posao borbe sa dijabetesom i komplikacijama dobija vetar u leđa, ali i za zdravstvene vlasti, jer oko 70% javnih sredstava namenjenih za dijabetes odlazi na lečenje komplikacija.

1. Schnurr et al. Diabetologia 63. 2020; 1324–1332
2. Laakso. J Intern Med 2001;249:225-235
3. Nacionalni vodič za lečenje gojaznosti, 2022.
4. Lincoff AM et al. N Engl J Med. 2023 Dec 14;389(24):2221-2232.
5. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:1834–44
6. Perkovic V, et al. N Engl J Med. 2024: DOI: 10.1056/NEJMoa2403347
7. SOUL, Company Announcement, News Details (novonordisk.com)
8. <https://www.gojaznost.org.rs/cardiac-department/>

KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su najčešće nezarazne bolesti i vodeći uzrok smrtnosti širom sveta i u Srbiji, gde je 2023. godine približno svaki drugi stanovnik umro od posledica KVB i svaki peti od malignih tumora. U 4 od 5 slučajeva kardiovaskularnih smrti uzrok je aterosklerotska kardiovaskularna bolest (ASKVB). Jedan od glavnih



faktora rizika za razvoj aterosklerotske kardiovaskularne bolesti je povišen nivo LDL holesterola i dužina trajanja izloženosti ovom faktoru. ASKVB je uzrokovana nakupljanjem masnih naslaga (plakova) u arterijama. Za formiranje plaka je potrebno vreme, pa je bolest često neprimetna ili sa vrlo blagim simptomima, sve dok plak neočekivano ne pukne ili potpuno ne začepi krvni sud, što može uzrokovati srčani ili moždani udar. LDL holesterol je faktor rizika koji najlakše možemo redukovati i na taj način značajno smanjiti verovatnoću nastanka moždanog i srčanog udara. Muškarci bi trebalo da imaju prvu proveru LDL holesterola do 35. godine života, a žene do 45. godine ili ranije ako postoje druge povezane bolesti ili ako postoji porodična anamneza ranog srčanog ili moždanog udara. Ciljne vrednosti LDL holesterola bi trebalo da određuje lekar individualno, za svakog pojedinca, prema prethodno izračunatom kardiovaskularnom riziku. Za procenu kardiovaskularnog rizika, osim vrednosti LDL holesterola, treba uzeti u obzir godine, pol, pušenje i ostale navike, vrednosti krvnog pritiska, pridružene bolesti, kao i eventualne bolesti u porodici.

Familijarna hiperholesterolemija (FH) je najčešći nasledni poremećaj metabolizma lipida za koji su karakteristične izrazito visoke vrednosti LDL holesterola u krvi od rođenja. Nasledno povišen holesterol može biti uzrok bolesti srca i krvnih sudova i to već u ranoj životnoj dobi. Pretpostavlja se da u Srbiji oko 35.000 osoba boluje od heterozigotnog oblika FH i većina njih nije ni svesna da ima bolest, niti se od nje leči. Svako dete osobe koja živi sa ovom bolešću ima 50% šanse da nasledi poremećaj, zato je bitno pregledati roditelje, braću, sestre i decu osoba s dijagnozom ovog lipidskog poremećaja kako bi se pronašle druge osobe koje su mogle da naslede gene.

Pored korekcija u ishrani i uvođenja fizičke aktivnosti i odvikavanja od pušenja, često je potrebno uzimati lekove kako bi se postigle preporučene vrednosti LDL holesterola. Nakon višedecenijske primene statina, pravi proboj u terapiji za snižavanje lipoproteina predstavlja primena male interferirajuće RNK (*siRNA*) koja svojim jedinstvenim pristupom hepatične intracelularne inhibicije PCSK9 obezbeđuje preciznost i nizak rizik od efekata van cilja. Postizanje i održavanje optimalnih nivoa LDL holesterola je ključno za sprečavanje KVB, ali niska adherenca postojećim terapijama je jedan od glavnih uzroka suboptimalnog smanjenja LDL holesterola i doprinosi povećanim rizikom od velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja. Prva u klasi *siRNA* nudi održivu efikasnost i ciljano smanjenje LDL holesterola uz ređe doziranje (na svakih 6 meseci) ostvarujući bolju adherencu i pokazujući potencijal za redukciju globalnog tereta ASKVB.

1. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2023.
<https://www.batut.org.rs/download/publikacije/pub2023v1.pdf> pristupljeno u oktobru 2024.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk; European Heart Journal 2020; 41: 111-188



3. Heart UK, Cholesterol Charity. Dostupno na: <https://www.heartuk.org.uk/cholesterol/understanding-your-cholesterol-test-results> pristupljeno oktobra 2024.
4. American Heart Association- Cholesterol. Dostupno na: <https://www.heart.org/en/health-topics/cholesterol/how-to-get-your-cholesterol-tested> pristupljeno oktobra 2024.
5. Bansilal S et al. J Am Coll Cardiol. 2016;68(8):789-801.
Khunti K, et al. JAMA Netw Open. 2018;1(8):e185554.

OBOLJENJA MREŽNJAČE

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije, gotovo 2,2 milijarde ljudi suočava se sa nekim oblikom oštećenja vida, od kojih bi milijardu moglo biti sprečeno ili lečeno. Oboljenja mrežnjače (retine) poput dijabetičke retinopatije (eng. *diabetic retinopathy*, DR), dijabetičkog makularnog edema (eng. *diabetic macular edema*, DME) i senilne degeneracije makule (eng. *age-related macular degeneration*, AMD) predstavljaju vodeće uzročnike gubitka vida širom sveta. Predviđa se globalni rast broja obolelih za >50% u naredne 2 decenije, zbog starenja stanovništva i sve više obolelih od dijabetesa. U Srbiji, procenjuje se da više od 70.000 ljudi živi sa DME i vlažnom formom AMD.

Neovaskularna (vlažna) AMD nastaje kao posledica rasta abnormalnih krvnih sudova na makuli (centralnom delu mrežnjače zaduženom za najoštrij vid). Abnormalni krvni sudovi mogu da cure i propuštaju tečnost, što dovodi do oticanja mrežnjače (sloja osetljivog na svetlost u zadnjem delu oka) i slabljenje vida. DME podrazumeva da su krvni sudovi u mrežnjači oštećeni i da mogu da propuštaju tečnost u oko izazivajući oticanje makule i gubitak vida. DME je vodeći uzrok gubitka vida kod osoba sa dijabetesom. Ukoliko se na vreme ne dijagnostikuju i ne leče, pacijenti sa retinalnim bolestima neminovno gube vid i rizikuju da potpuno oslepe.

Gubitak vida ne samo da značajno utiče na kvalitet života i mentalno zdravlje zbog gubitka nezavisnosti, već nosi i značajne ekonomske posledice. Više od 60% informacija o svetu oko nas dobijamo upravo preko čula vida, što naglašava važnost očuvanja ove vitalne funkcije. Osobe sa nAMD imaju kvalitet života koji je uporediv ili čak lošiji od onih koji se suočavaju sa teškim oboljenjima kao što su kolorektalni karcinom ili multipla skleroza. Očuvanje vida doprinosi održavanju produktivnosti radno aktivne populacije, dok istovremeno sprečava pogoršanje njihovog stanja i prelazak u invaliditet, što bi dalje opteretilo društvo u celini.

U svetu, standard lečenja retinalnih oboljenja čine anti-VEGF lekovi (lekovi koji blokiraju vaskularni endotelni faktor rasta (eng. *vascular endothelial growth factor*, VEGF)). Ova grupa lekova koja se primenjuje intravitrealno (injekcijom u oko) donela je prekretnicu u lečenju retinalnih vaskularnih bolesti. Međutim, pokazalo se da pacijenti lečeni anti-



VEGF terapijom u svakodnevnoj kliničkoj praksi primaju manje injekcija i imaju lošije ishode lečenja (tj. vidnu oštrinu) u odnosu na pacijente u kliničkim ispitivanjima. Razlog leži u činjenici da pacijentima, ali i članovima porodice/ negovateljima česta primena injekcija (na mesec dana ili dva meseca) predstavlja opterećenje zbog čestih odlazaka u bolnicu, putovanja, čekanja na pregled, neprijatnosti, straha, odsustva sa posla...) ali i finansijskog momenta. Inovativne terapijske opcije imaju za cilj da smanje opterećenje lečenjem i povećaju komfor za pacijente uz održanu efikasnost, a istovremeno omoguće uštedu za zdravstvene sisteme.

Jedan od inovativnih pristupa (odobren 2022. u SAD i Evropi, a 2023. u Srbiji) je dvostruka inhibicija signalnih puteva angiopoetina-2 (Ang-2) i vaskularnog endotelnog faktora rasta - A (VEGF-A), dva ključna pokretača mikroangiopatije mrežnjače. Dvostruki mehanizam delovanja omogućava pacijentima bolju vaskularnu stabilnost kroz kontrolu inflamacije, smanjeno propuštanje krvnih sudova i inhibiciju progresije neovaskularizacije. Zahvaljujući blokadi dva signalna puta, kontrola bolesti je dugoročnija, što omogućava produženje intervala primene leka na 16 nedelja (četiri meseca), uz postizanje sličnih ili boljih rezultata u vidnoj oštrini i anatomskim ishodima lečenja u poređenju sa postojećim terapijama. Ova ređa primena terapije ne samo da smanjuje opterećenje za pacijente i negovatelje, već omogućava i efikasnije korišćenje zdravstvenih resursa, smanjujući putne troškove i stepen gubitka prihoda.

Još jedan od pristupa koji mogu da smanje učestalost primene terapije su i okularni implantanti sa kontinuiranim oslobađanjem leka u vitreus.

Neophodno je poboljšati dostupnost inovativnih terapija za lečenje retinalnih oboljenja, s obzirom na broj i očekivani porast obolelih i razorni efekat gubitka vida na pogođene osobe, njihove porodice, ali i ekonomsko opterećenje koje slabovidost i slepilo predstavljaju za društvo. Inovativne terapije nude rešenje za održane ili bolje funkcionalne i anatomske ishode lečenja uz bolju komplijansu i kvalitet života pacijenata, dok sa druge strane smanjuju opterećenje za zdravstveni sistem, doprinoseći dugoročnoj održivosti zdravstvene zaštite.

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment> (pristupljeno avgusta 2024)
2. Wong WL, et al. Lancet Glob Health. 2014;2:e106–16
3. Teo ZL, et al. Ophthalmol. 2021;128:1580–91
4. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/> (pristupljeno avgusta 2024)
5. Elshout M, et al. BMC Ophthalmology 2017;17:120.
6. Almony A. AJMC. 2023;29(6)
<https://www.ajmc.com/view/treatment-approaches-for-neovascular-age-related-macular-degeneration-and-diabetic-macular-edema> (pristupljeno avgusta 2024.)



7. Ciulla TA et al. *Ophthalmol Retina* 2020;4:19–30
8. Ciulla TA et al. *Br J Ophthalmol* 2021;105:216–21
9. <https://eplatform.euretina.org/wp-content/uploads/2021/09/EURETINA-Clinical-Outcomes-2020.pdf> (pristupljeno avgusta 2024)
10. Monés J, et al. *Ophthalmologica*. 2020;243(1):1–8
<https://ifa.ngo/wp-content/uploads/2013/02/The-High-Cost-of-Low-Vision-The-Evidence-on-Ageing-and-the-Loss-of-Sight.pdf> (pristupljeno avgusta 2024.)

MULTIPLA SKLEROZA

Multipla skleroza (MS) je hronična, upalna, autoimuna, demijelinizirajuća bolest mozga i kičmene moždine). U početku bolesti dominira upalna komponenta i tada je neurološko oštećenje reverzibilno. Nakon ove faze sledi neurodegenerativna faza s ireverzibilnim neurološkim deficitom¹. Prema podacima međunarodne MS organizacije, 2,8 miliona ljudi je imalo MS u 2020. godini, što je povećanje od 30% od 2013. godine². Prema dostupnim podacima, u Srbiji, sa ovom bolešću živi preko 9.000 osoba.

MS može izazvati različite simptome, uključujući probleme sa vidom, kretanjem i promenama u razmišljanju ili osećanjima. MS je vodeći uzrok netraumatske neurološke onesposobljenosti kod mladih odraslih osoba u mnogim zemljama. Simptomi obično počinju između 20 i 50 godina i uzrokuju dugotrajnu, nepovratnu fizičku i mentalnu onesposobljenost^{3,4}.

Kod osoba sa MS-om javlja se oštećenje CNS-ka kao posledica formiranja lezija ili plakova koji se mogu videti na snimcima mozga poput magnetne rezonance (MR). Simptomi MS-a su veoma varijabilni i zavise od lokacije i obima oštećenja u CNS-u; često uključuju umor, oštećenje vida, utrnulost, slabost ili ukočenost mišića i probleme sa pokretljivošću. Tokom ranih faza MS-a, ovi simptomi se mogu pojaviti pojedinačno, u različitim kombinacijama ili tokom relapsa (kratkotrajna pogoršanja simptoma) i mogu, ali ne moraju, izazvati trajna oštećenja^{3,4,5}. MS invaliditet može napredovati zbog relapsa. Relapsi nastaju zbog oštećenja nervnog sistema i mogu dovesti do privremenog ili trajnog pogoršanja fizičkih i/ili kognitivnih sposobnosti.

Čak i rane faze MS-a mogu negativno uticati na svakodnevne aktivnosti i smanjiti radnu sposobnost. Kognitivno oštećenje je često prijavljeno, a studija iz Norveške pokazuje da oko 80% osoba sa MS-om pati od umora. Vremenom, progresivna invalidnost može uticati na pokretljivost i kvalitet života. Stope zaposlenosti takođe opadaju, što može dovesti do finansijskih problema za obolele i društvo^{6,7}.

Teret života sa ovim bolestima pada ne samo na obolele, već i na njihove bližnje. Podaci



iz Grčke pokazuju da visoki stres, loše mentalno i fizičko zdravlje smanjuju sposobnost nege i negativno utiču na dobrobit negovatelja⁸. Važno je prepoznati da ekonomski teret ovih bolesti uključuje širok spektar direktnih troškova (npr. medicinski pregledi, hospitalizacije, testovi, formalna nega, medicinski uređaji i lekovi) i indirektnih troškova (npr. razni troškovi koji oboleli plaća, neformalna nega i gubitak prihoda koji utiče na obolele, njihove negovatelje i celu ekonomiju)⁹.

Do nedavno, postojali su ograničeni načini za efektivnu kontrolu aktivnosti bolesti i zaustavljanje progresije. Taj izazov je inspirisao istraživače u R&D sektoru inovativnih kompanija, u saradnji sa manjim biotehnoškim kompanijama, da istraže alternativne načine kontrole disfunkcije imunološkog sistema za koje se smatra da su ključni u napredovanju bolesti. Kao rezultat, osobe koje boluju od najčešćeg oblika MS-a, uz inovativnu terapiju, bolje kontrolišu svoje stanje. U saradnji sa svojim neurologom, na osnovu karakteristika kliničkog ispoljavanja bolesti, karakteristika pacijenata, donosi se odluka o vrsti terapije uzimajući u obzir efektivnosti i bezbedonosni profil dostupnih lekova. Inovativna terapija omogućava personalizovani pristup lečenja, manji rizik od ataka bolesti, onesposobljavanja, ali omogućava i komforniju primenu. Unutar kruga koje čine inovativne kompanije, zdravstveni sistem i pacijent, najbitniji element procene smisla celokupnog procesa istraživanja i investicija je upravo pacijent i njegovi najbliži. U prilog tome ide i sve više članaka o ishodima lečenja iskazani iz percepcije pacijenata (PROs), publikovani u indeksiranim časopisima. Kako su to najčešće mlađe osobe, doprinos inovativne terapije u kontroli bolesti je očigledniji. Omogućava da se životni planovi ovih mladih osoba ostvare, bilo da ih je dijagnostikovanje ove bolesti zadesilo tokom studiranja, planiranja porodice, brige o najbližima ili aktivnostima koje im prčinjavaju zadovoljstvo i raduju ih. Kako pre četvrt veka nije bilo terapije za pacijente sa ovom dijagnozom, inovacije tokom tog perioda, doprinele su da oni imaju nadu i konkretne pomake u kontroli stanja koje imaju, vode aktivan život bez zadržke i upravljaju sopstvenim životima po meri i na način identičan kao i osobe bez ove dijagnoze^{10,11}.

1. Frischer, J. M. et al. *Annals of neurology*, 2015; 78(5), 710-721;

2. Walton, C. et al. *Mult Scler* 2020; 26:1816–21;

3. MS International Federation. Atlas of MS 3rd edition. Part 1: mapping multiple sclerosis around the world– key epidemiology findings, 2020. Available from: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/12/>;

4. Dobson, R. et Giovannoni, G. *Eur J Neurol* 2019; 26:27–40;

5. Filippi M. *J Neurol*, 2005;252 Suppl 5:16–24;

6. Schiavolin, S. et al. *Int J Rehabil Res* 2013; 36:105–11;

7. Portaccio, E. and Amato, MP. *NeuroSci*, 2022; 3:667–76;

8. Petrikis, P. et al. *J Clin Neurol*, 2019; 15:77–83;

9. Nicholas, RS. et al. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2020; 6:2055217320901727;



10. Patient Reported Outcomes for Multiple Sclerosis. Available from: <https://proms-initiative.org/> (Accessed 22 Sep 2024);

11. Gulick. EE. Et al. *Int J MS Care*, 2011; 13:137–45.

*Tekst delimično preuzet i adaptiran sa sajta: <https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/crossing-barriers-to-deliver-new-medicines>

ONKOHEMATOLOGIJA

Svake godine rak je odgovoran za milione smrtnih slučajeva širom sveta i, iako je postignut veliki napredak u medicini, još uvek postoji mnogo pitanja koja se moraju rešiti kako bi se poboljšala terapija ove bolesti.¹

Prema najnovijim podacima, broj obolelih od raka i dalje raste. Na primer, izveštaj Međunarodne agencije za istraživanje raka iz 2020. godine pokazuje da je broj novih slučajeva raka u Evropi porastao sa 2,1 miliona na 3,1 milion između 1995. i 2020. godine, dok je broj smrtnih slučajeva povećan sa 1,2 miliona na 1,4 miliona².

Značajan napredak u razumevanju bolesti, kao i poboljšano otkrivanje, dijagnoza, primena hemoterapije i sistemskih lekova pokazali su se efikasnim u kombinaciji sa manje opsežnim hirurškim zahvatima, čime je poboljšano preživljavanje pacijenata. Na primer, petogodišnja stopa preživljavanja za sve vrste raka u SAD povećana je sa 49% (1975.) na preko 68% danas, zahvaljujući inovativnim terapijama i unapređenju ranog otkrivanja (American Cancer Society, 2022)^{1,2}.

Od 1991. godine, samo u SAD je izbegnuto preko 2,9 miliona smrtnih slučajeva od raka, zahvaljujući sveobuhvatnim preventivnim strategijama i novim terapijama². Razvoj terapija poslednjih nekoliko decenija znatno je produžio i poboljšao kvalitet života pacijenata, čime je pokazana vrednost inovativnog istraživanja i razvoja u terapiji karcinoma³.

Razvoj lečenja raka u poslednjih nekoliko decenija produžio je i poboljšao život pacijenata. Inovativno istraživanje i razvoj značajno su unapredili terapiju karcinoma.

Najnovija istraživanja lekova za rak sprovode se u oblasti imunoterapije. Imunoterapija je značajno poboljšala petogodišnju stopu preživljavanja za metastatski melanom sa 15-20% na 46% kod pacijenata lečenih anti-PD-1 monoklonskim antitelima⁴. Takođe, kod metastatskog nesitnoćelijskog raka pluća, petogodišnja stopa preživljavanja je porasla sa 5% na 25% sa anti-PD-1 monoklonskim antitelima⁶. Kod pacijenata sa nesitnoćeliinomom pluća, 45,7% pacijenata lečenih kombinovanom terapijom imunoterapije i hemoterapije bilo je živo nakon dve godine, u poređenju sa 27,3% pacijenata lečenih samo hemoterapijom⁷.

Brzi razvoj imuno-onkoloških (I-O) terapija za više vrsta karcinoma promenio je ishod lečenja karcinoma i sledstveno tome ušao u najvažnije smernice kao što su NCCN⁸, ESMO.



Složenost raka kao bolesti čini lečenje skupim: kliničkim istraživanjima novih lekova protiv raka potrebno je u proseku 1,5 godine duže od lečenja u drugim bolestima, što dodatno povećava troškove razvoja⁸.

Poslednjih godina istraživanje raka je rezultiralo izrazitim povećanjem broja odobrenih lekova i indikacija. Svake godine između 2012-2018. EMA je odobrila u proseku 10 novih lekova, u poređenju sa u proseku 4 nova leka godišnje između 2001–2011, što ukazuje na intenziviranje inovativnog rada u ovoj oblasti⁹.

Bolji tretman i poboljšano preživljavanje znače da su ljudi sposobni da se vrate na posao i imaju aktivnu ulogu u društvu i ekonomiji. Takođe omogućava ljudima da žive duže, aktivnije i ispunjenije živote. Na primer, studija u Velikoj Britaniji pokazala je da je ulaganje od 15 milijardi funti u istraživanje raka od 1970-ih rezultiralo javnim zdravstvenim pogodnostima u vrednosti od 124 milijarde funti (NCI, 2022)¹⁰.

1. American Cancer Society. (2022). *Cancer Facts & Fi*.
2. Siegel, R.L., et al. (2023). *Cancer Statistics, 2023*. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 73(1), 17-48.
3. Pucci, C., et al. (2019). *Innovative approaches for cancer treatment: current perspectives and new challenges*. *ecancer*, 13:961.
4. Hamid, O., et al. (2019). *Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001*. *Annals of Oncology*, 30(4), 582–588.
5. Ferlay, J., et al. (2020). *Cancer incidence and mortality worldwide: GLOBOCAN 2020 estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(4), 313–336.
6. Garon, E.B., et al. (2019). *Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study*. *Journal of Clinical Oncology*, 37(28), 2518-2527.
7. Gadgeel et al. *Journal of Clinical Oncology* 202. 38(14); <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03136>
- 8.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (2023). *NCCN Guidelines*.
10. IFPMA. (2020). *Persisting in research and innovation to deliver better patient outcomes*. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations.
11. Hofmarcher et al., 2019 Dostupno na: IHE Report 2019:7 [Pristup: decembar 2024. godine]
12. National Cancer Institute (NCI). (2022). *Annual Plan & Budget Proposal for Fiscal Year 2022*.

NESITNOČELIJSKI KARCINOM PLUĆA

Karcinom pluća je drugi najčešći tip karcinoma i vodeći uzrok smrtnosti od maligne bolesti u svetu, i kod muškaraca i kod žena. Većina pacijenata ima neizlečivu bolest, a petogodišnja relativna stopa preživljavanja, sa prethodnim, standardnim terapijskim opcijama, pre svega misleći na hemioterapiju, je do 17%. Više od 80% svih karcinoma pluća čini nestinočelijski karcinom pluća (NSCLC).

U poslednjih nekoliko decenija, naše razumevanje molekularne biologije tumora se izuzetno povećalo. Ovo je omogućilo istraživačima da dizajniraju i razviju selektivne agense koji posebno ciljaju specifične onkogene puteve, razvijajući veliki broj ciljanih agenasa, sa zadovoljavajućim bezbednosnim profilom, a koji značajno poboljšavaju ishode lečenja pacijenata.



Personalizovano lečenje, na osnovu genotipa svakog pacijenta pojedinačno, promenilo je paradigme lečenja pacijenata sa EGFR-mutiranim i ALK/ROS1 preuređenim adenokarcinomima pluća, a lista mutacija koje mogu da se targetiraju agensima sa dokazanim kliničkim dejstvom (BRAF, MET, RET, NTRK1 i HER2) nastavlja da se širi. Štaviše, danas mnogo bolje razumemo mehanizme i načine na koje karcinom može da 'izbegne' naš imunski sistem, te da predvidimo ponašanje tumora, posebno na nivou tzv. kontrolnih tačaka. Lekovi koji ciljaju jednu od ovih kontrolnih tačaka (tzv. imunoterapija), PD-1/PD-L1 put, pokazali su izvanredne rezultate u lečenju nesitnoćelijskog karcinoma pluća, ali i drugih maligniteta, sa određenim delom pacijenata koji potencijalno imaju koristi od dugotrajnog preživljavanja koje se meri u godinama.

Mortalitet od NSCLC, po prvi put ikada, smanjuje se brže od incidence ovog podtipa, a to smanjenje je povezano sa značajnim poboljšanjem preživljavanja, koje se slaže sa vremenom odobravanja ciljane terapije. Autori rada koji je avgusta 2020. objavljen u prestižnom New England Journal of Medicine, tvrde da je uticaj ciljanih lekova, posebno onih koji su usmereni na mutacije gena EGFR i ALK, ono što je smanjilo stopu smrtnosti. Iako samo 15% pacijenata sa NSCLC ima EGFR mutaciju, a samo 5% ima translokaciju gena ALK, njihovo preživljavanje se meri godinama, a ne mesecima tipičnim za hemoterapiju. Upravo taj benefit objašnjava značajno nižu stopu smrtnosti, kažu istraživači. Dodatno, veliki procenat pacijenata koji nemaju tzv. ciljane mutacije, poput EGFR/ALK promena, predstavljaju kandidate za prethodno pomenutu imunoterapiju, koja je pokazala vrlo značajan benefit u lečenju ovih pacijenata. Prvi inhibitori kontrolnih tačaka odobreni su 'davne', 2015. godine, a prema jednom od autora gorepomenutog rada, ako u narednih 5 godina izađe nova verzija ovog rada, videće se još dramatičnija poboljšanja u stopama mortaliteta izazvanog karcinomom pluća, a to će u mnogome biti pripisano upravo imunoterapiji.

Siegel et al. 2012
Askokilakis et al.
2010
Zugazagoitia et al.
2017 Eaton et al.
2018 Howlader et
al. 2020

KARCINOM DOJKE

Karcinom dojke je kompleksno oboljenje, a definitivni ishod bolesti najviše zavisi od stadijuma bolesti, bioloških karakteristika samog tumora i inicijalnog lečenja. S obzirom na dostupnost efikasnije sistemske terapije poslednje dve decenije, lokalno odmakli karcinom dojke se po ciljevima i načinu lečenja sve više približava ranijim stadijumima bolesti, te danas rani karcinom dojke u najširem smislu podrazumeva ne-metastatski karcinom dojke. Karcinom dojke je drugi po redu najčešće dijagnostikovani karcinom širom sveta (11,6% od ukupnog broja slučajeva), a četvrti je po redu uzrok smrti od



karcinoma (6,9% od ukupnog broja umrlih od karcinoma). Kod žena, karcinom dojke je najčešće dijagnostikovani karcinom i vodeći uzrok smrti od raka, a sa većom učestalošću u najrazvijenijim zemljama. U Srbiji se godišnje otkrije više od 4500 novoobolelih žena sa karcinomom dojke, a umre ih oko 1800 godišnje. Ishod bolesti pacijenata obolelih od karcinoma dojke značajno je poboljšan poslednjih dvadeset godina, s jedne strane ranijim otkrivanjem, a sa druge strane, primenom novih efikasnijih terapijskih agenasa kako u neoadjuvantnom i adjuvantnom pristupu, tako i u lečenju metastatske bolesti.

Lečenje ranog karcinoma dojke je složeno i uključuje kombinaciju lokalnih terapijskih modaliteta, hirurgiju i radioterapiju, i sistemske terapiju, citotoksičnu, hormonsku i ciljanu molekularnu terapiju.

Kakva je budućnost lečenja karcinoma dojke?

Istraživači širom sveta rade na pronalaženju novih načina za prevenciju, otkrivanje i lečenje raka dojke i na poboljšanju kvaliteta života pacijenata i preživelih. Takođe se razvijaju nove „imidžing tehnologije“, neke od njih se već koriste u određenim situacijama, dok se druge još proučavaju. Neki od metoda se već uključuju: scintimamografije (molekularno slikanje dojke), pozitronska emisiona mamografija (PEM), električna impedansa (EIT), nove vrste optičkih snimaka.

Velika pažnja je usmerena i ka stvaranju efikasnijih metoda za otkrivanje raka dojke uz pomoć veštačke inteligencije. Integracija veštačke inteligencije u otkrivanju raka dojke poboljšava tačnost i efikasnost radiologa tako što poboljšava kvalitet slike, tačnost interpretacije i smanjuje varijabilnost izveštaja među radiolozima.

Kada govorimo o savremenoj terapiji pre svega, sada postoji mnogo više opcija, a mnoge od njih su sofisticiranije nego ranije. Ranije bismo mnoge pacijente lečili hemoterapijskim lekovima koji nespecifično ubijaju sve ćelije koje se brzo dele u telu, uključujući ćelije raka, ali i neke normalne ćelije, što rezultira mnogim neželjenim efektima. Sada smo identifikovali specifične abnormalne proteine ili puteve u telu pacijenta koji pomažu ćelijama raka da rastu, a taj rast možemo blokirati fokusiranim ciljanim terapijama koje su visoko efikasne i manje su toksične. Pre ere ciljane anti-HER2 terapije, HER2-pozitivni karcinomi dojke su imali lošiji ishod bolesti i značajno lošije ukupno preživljavanje, a upotrebom anti-HER2 terapije u ranom karcinomu dojke smo još bliži potpunom izlečenju. Danas sa korišćenjem savremene anti-HER2 terapije HER2-pozitivni karcinom dojke ima dobru prognozu.

Ipak, oko 70% svih karcinoma dojke je pozitivno na hormonske receptore. Karcinom dojke smatra se HR-pozitivnim kada tumorske ćelije proizvode abnormalne količine receptora za hormone estrogen i/ili progesteron. Kako vezivanje tih hormona na receptore šalje signal ćelijama da rastu i da se dele, previše takvih receptora na površini ćelije može prouzrokovati nekontrolisani rast i stvaranje tumora. U protekloj deceniji postignut je i značajan napredak u lečenju karcinoma dojke pozitivnog na hormonske receptore (HR+) kod pacijenata sa metastazama. Zapravo, lečenje HR+ karcinoma dojke postalo je izuzetno kompleksno, zahvaljujući razvoju velikog broja novih molekula koji ciljano deluju na različite signalne puteve u ćelijama tumora. Ovi inovativni terapijski



pristupi pokazali su značajne efekte u lečenju karcinoma dojke, pružajući pacijentima bolje ishode i mogućnosti personalizovanog lečenja.

Lekovi koji blokiraju delovanje proteina koji se zovu ciklin zavisne kinaze 4 i 6 (CDK4/6 inhibitori) se danas dosta koriste u kombinaciji sa hormonskom terapijom, kao deo standardne terapije, nakon što su pokazali značajno duže preživljavanje bez napredovanja bolesti u odnosu na hormonsku terapiju, kao i značajno duže sveukupno preživljavanje kod pacijenata sa metastatskim karcinomom dojke. Nove potencijalne opcije za hormonsku terapiju uključuju oralne selektivne degradere estrogenskog receptora (SERD) koji su u kasnim fazama razvoja. Ipak, kod većine pacijenata sa HR+ karcinomom dojke neminovno dolazi do razvoja bolesti otporne na hormonsku terapiju, što stvara značajnu potrebu za boljim rešenjima, jer trenutne preporučene opcije imaju ograničenu efikasnost, izazivaju ozbiljne neželjene nuspojave i smanjuju kvalitet života.

Još jedan napredak u lečenju karcinoma je postignut u imunoterapiji karcinoma. Tumori koji su metastatski i koji se generalno smatraju neizlečivima pokazali su dobar odgovor na imunoterapiju. 2019. godine prvi imunoterapijski lek odobren je zajedno sa hemoterapijskim lekom za upotrebu kod žena sa neoperabilnim i uznapredovalim kao i metastatskim trostrukim negativnim karcinomom dojke sa ekspresijom PD-L1 proteina. Prema ESMO vodiču za dijagnostiku i lečenje karcinoma dojke iz 2024. godine imunoterapija je nasla mesto u neoadjuvantnom lečenju ranog trostruko negativnog karcinoma dojke (stadijuma II i III). Imunoterapiju ne treba davati u adjuvantnom pristupu lečenja ukoliko lečenje sa imunoterapijom nije započeto u neadjuvantnom pristupu. Tačni biomarkeri izuzetno su potrebni za odabir pacijenata sa karcinomom dojke kako bi profilisali pravog pacijenta za imunoterapiju.

Neke od oblasti istraživanja u domenu lečenja karcinoma dojke uključuju:

- Proučavanje da li su kraći režimi terapije zračenjem za veoma ranu fazu karcinoma dojke barem jednako dobri kao duži režimi koji se sada često koriste
- Testiranje da li različite vrste terapije zračenjem, kao što je protonsko zračenje, mogu biti bolje od standardnog zračenja
- Kombinovanje određenih lekova (kao što su 2 ciljana leka, ciljani lek sa lekom za imunoterapiju ili hormonski lek sa ciljanim lekom) kako bismo videli da li bolje rade zajedno
- Pokušaji da se pronađu novi lekove ili kombinacije lekova koji bi mogli da pomognu u lečenju raka dojke koji se proširio na mozak
- Testiranje različitih imunoterapijskih lekova za lečenje trostruko negativnog raka dojke
- Pronalaženje novih načina za lečenje žena sa naslednim rakom dojke, jer imaju veće šanse da se rak ponovo vrati
- Utvrđivanje da li je hemoterapija potrebna za lečenje svake žene sa HER2-pozitivnim rakom dojke
- Pronalaženje novih opcija lečenja kada karcinom dojke postane otporan na trenutne terapijske opcije



Glavni izazov biće integracija nekoliko biomarkera i personalizovan pristup svakom pacijentu. Postoje mnoga uzbudljiva klinička ispitivanja koja žele proširiti ove prednosti na veći broj pacijenata sa rakom dojke.

1. Loibl S, André F, Bachelot T et al. ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2024;35(2):159-182.
2. Bray F, Laversanne M, Sung H et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74:229–263.
3. Miljus D, Živkovic S, Božić Z. Maligni tumori u Republici Srbiji [Malignant tumors in Republic of Serbia 2021]. Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut”, Registar za rak u Republici Srbiji [Serbian cancer registry] 2023; ISBN 978-86-7358-111-8.
<https://www.batut.org.rs/download/publikacije/MaligniTumoriURepubliciSrbiji2021.pdf>
4. Shamir SB, Sasson AL, Margolies LR, Mendelson DS. *New Frontiers in Breast Cancer Imaging: The Rise of AI. Bioengineering.* 2024; 11(5):451.
5. Popovic L, Tomasevic Z, Stamatovic Lj et al. Serbian consensus of neoadjuvant therapy for breast cancer: NeoPULSE. *JBUON* 2018; 23:522-32.
6. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987;235(4785):177-82.
7. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5700-6.
8. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3271-7.
9. Gennari A, André F, Barrios CH et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 202;32(12):1475-1495.
10. Lopez-Gonzalez L, Sanchez Cendra A, Sanchez Cendra C et al. Exploring Biomarkers in Breast Cancer: Hallmarks of Diagnosis, Treatment, and Follow-Up in Clinical Practice. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(1):168.
11. American Cancer Society: What's New in Breast Cancer Research? Dostupno na:
<https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/whats-new-in-breast-cancer-research.html> ; Poslednji put posećeno: August 2024

RAK MOKRAĆNE BEŠIKE

Rak mokraćne bešike je deseti najčešći rak koji se dijagnostikuje u svetu. Procene su da je 2018. godine bilo više od pola miliona novih slučajeva i otprilike 200.000 smrtnih slučajeva od ove bolesti globalno.

U Srbiji, to je je četvrti najčešći malignitet kod muškaraca i sedmi kod žena. Prema poslednje dostupnim podacima u Srbiji od ove bolesti godišnje oboli oko 2.500 stanovnika, dok gotovo 1.000 izgubi bitku sa ovom bolešću.

Rak bešike najčešće pogađa osobe starije od 55. godina, dok se poslednjih godina beleži porast broja slučajeva i među mlađom populacijom, posebno kod pacijenata koji su izloženi faktorima rizika. Karcinom mokraćne bešike je tri do četiri puta češći kod muškaraca, što se takođe pripisuje većoj izloženosti faktorima rizika.



Oko 12% slučajeva se dijagnostikuje u lokalno uznapredovalom ili metastatskom stadijumu, što znači da se bolest proširila sa svog primarnog mesta na limfne čvorove ili druga mesta u telu. Postoji nekoliko tipova raka mokraćne bešike, ali najčešći oblik je urotelni karcinom (UK), koji čini oko 90% svih karcinoma bešike. UK počinje u urotelnim ćelijama koje oblažu unutrašnjost bešike. Simptomi UK mogu uključivati hematuriju, ili krv u urinu; nokturiju, ili učestalo mokrenje tokom noći; ili bolno i hitno mokrenje.

Ovaj tip raka bešike postaje teže lečiti kako napreduje, šireći se kroz slojeve zida bešike. Vremenom, rak se može proširiti na druge delove tela.

Za pacijente sa metastatskim UK, petogodišnja relativna stopa preživljavanja iznosi 5%. Kao i kod drugih karcinoma, lečenje UK zavisi od stadijuma bolesti i pacijentove starosti i opšteg zdravlja. Opcije trenutno uključuju hirurgiju, radioterapiju, hemoterapiju, imunoterapiju ili ciljanje terapije.

Kombinovana hemoterapija na bazi platine trenutno je standardna prva linija lečenja za pacijente sa uznapredovalom bolešću, a iako većina pacijenata doživljava visoke inicijalne stope odgovora, većina pacijenata će na kraju doživeti progresiju bolesti u roku od devet meseci nakon započinjanja lečenja.

Imunoterapija je značajno promenila paradigmu lečenja uznapredovalih formi raka mokraćne bešike, donoseći dugotrajan odgovor na lečenje i produženo preživljavanje za deo pacijenata. Stopa uspeha imunoterapije u lečenju raka mokraćne bešike zavisi od stadijuma bolesti, tipa lečenja i biologije tumora. U uznapredovalom ili metastatskom raku bešike, inhibitori kontrolnih tačaka postižu stope odgovora od otprilike 20–25%, dok terapija održavanja produžava medijanu preživljavanja na više od 21 meseca. Kombinovane terapije sada pomeraju stope odgovora iznad 70%, označavajući novu eru u lečenju raka bešike.

Nastavak istraživanja, inovativni terapijski pristupi, precizna medicina, upotreba biomarkera kao i bolja dostupnost će dodatno unaprediti uspešnost lečenja raka mokraćne bešike.

1. Bray F, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal. 2018;68(6):394-424.
2. SEER. Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. <https://brayf.com/global-cancer-statistics-2018-globocan-estimates-of-incidence-and-mortality-worldwide-for-36-cancers-in-185-countries-ca-a-cancer-journal-2018-68-6-394-424>.
3. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2018. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/688-serbia-fact-sheet.pdf>
4. SEER. Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html>. Accessed November 2025.
5. National Cancer Institute. NCI Dictionary of Cancer Terms: Metastatic. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/metastatic>. Accessed November 2025.
6. National Cancer Institute. NCI Dictionary of Cancer Terms: Locally Advanced. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/locallyadvanced-cancer>. Accessed November 2025.
7. Cancer.net. Bladder Cancer: Introduction. <https://www.cancer.net/cancer-types/bladder-cancer/introduction>. Accessed November 2025.
8. American Cancer Society. What is Bladder Cancer? <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/about/what-is-bladder-cancer.html>. Accessed November 2025.
9. Aziz A, et al. Comparative Analysis of Gender-Related Differences in Symptoms and Referral Patterns prior to Initial Diagnosis of Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Prospective Cohort Study. Urol Int. 2015;94:37-44.



10. Bladder & Bowel Community. Nocturia. <https://www.bladderandbowel.org/bladder/bladder-conditions-and-symptoms/nocturia/>. Accessed November 2025.
 11. Cancer.org. Bladder Cancer: Treating by Stage, <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/treating/by-stage.html> Accessed: November 2025.
 12. Cancer.net. Bladder Cancer: Types of Treatment, <https://www.cancer.net/cancer-types/bladder-cancer/types-treatment> Accessed: November, 2025.
 13. Bukhari N, et al. Update on the Treatment of Metastatic Urothelial Carcinoma. *ScientificWorldJournal*. 2018;2018:5682078.
 14. Von der Maase H, et al. Long-term Survival Results of a Randomized Trial Comparing Gemcitabine Plus Cisplatin, With Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Plus Cisplatin in patients With Bladder Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(21):4602-4608.
 15. Dietrich B, Srinivas S. Urothelial carcinoma: the evolving landscape of immunotherapy for patients with advanced disease. *Res Rep Urol*. 2018;10:7-16.
 16. [/seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html](https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html). Accessed November 2025.
 17. National Cancer Institute. NCI Dictionary of Cancer Terms: Metastatic. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/metastatic>. Accessed November 2025.
 18. National Cancer Institute. NCI Dictionary of Cancer Terms: Locally Advanced. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/locallyadvanced-cancer>. Accessed November 2025.
 19. Cancer.net. Bladder Cancer: Introduction. <https://www.cancer.net/cancer-types/bladder-cancer/introduction>. Accessed November 2025.
 20. American Cancer Society. What is Bladder Cancer? <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/about/what-is-bladder-cancer.html>. Accessed November 2025.
 21. Aziz A, et al. Comparative Analysis of Gender-Related Differences in Symptoms and Referral Patterns prior to Initial Diagnosis of Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Prospective Cohort Study. *Urol Int*. 2015;94:37-44.
 22. Bladder & Bowel Community. Nocturia. <https://www.bladderandbowel.org/bladder/bladder-conditions-and-symptoms/nocturia/>. Accessed November 2025.
 23. Cancer.org. Bladder Cancer: Treating by Stage, <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/treating/by-stage.html> Accessed: November 2025.
 24. Cancer.net. Bladder Cancer: Types of Treatment, <https://www.cancer.net/cancer-types/bladder-cancer/types-treatment> Accessed: November 2025.
 25. Bukhari N, et al. Update on the Treatment of Metastatic Urothelial Carcinoma. *ScientificWorldJournal*. 2018;2018:5682078.
 26. Von der Maase H, et al. Long-term Survival Results of a Randomized Trial Comparing Gemcitabine Plus Cisplatin, With Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Plus Cisplatin in patients With Bladder Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(21):4602-4608.
- Dietrich B, Srinivas S. Urothelial carcinoma: the evolving landscape of immunotherapy for patients with advanced disease. *Res Rep Urol*. 2018;10:7-16.

GENOMSKO PROFILISANJE TUMORA

Molekularnu osnovu karcinoma čini akumulacija različitih “oštećenja” ili “grešaka” DNK ćelija nastalih pod uticajem sredine. Samim tim, svaki karcinom je “jedinstven” i razlikuje se od drugih karcinoma po svom jedinstvenom genomskom profilu, odnosno skupu “grešaka” odnosno alteracija koje su dovele do njegovog nastanka.

Savremena onkologija podrazumeva primenu precizne medicine, odnosno kreiranje



terapijskog plana za svakog pacijenta ponaosob, a na osnovu genomskih karakteristika tumora.

Ovakav pristup omogućen je zahvaljujući izuzetnom napretku u poznavanju biologije tumora, razvoju NGS tehnologije (engl. Next Generation Sequencing – sekvenciranje nove generacije), kao i razvoju velikog broja ciljanih onkoloških lekova. Principi lečenja se fundamentalno menjaju - nezavisno od lokalizacije/histologije tumora, NGS metodom otkrivene alteracije koriste se za predviđanje tumorskog odgovora na različite ciljane terapije.

NGS omogućava da se brzo i jednostavno, uz pristupačnu cenu, istovremeno “pročita” veliki broj gena koji imaju ulogu u nastanku karcinoma.

Postoji više dostupnih NGS tehnologija i platformi - od tzv. hot spot panela koji obuhvataju nekoliko hiljada baznih parova i mogu da otkriju samo jednu ili dve vrste unapred definisanih alteracija na ograničenim delovima kancerskih gena, preko sekvenciranja celog egzoma (engl. Whole Exome Sequencing – WES, Comprehensive Genomic Profiling - CGP), koje omogućava analizu oko 22,000 protein-kodirajućih gena (40-50 miliona baza), do sekvenciranja celog genoma (Whole Genome Sequencing - WGS), tj. svih 3.3 milijarde baza humanog genoma.

Sveobuhvatno genomsko profilisanje (engl. Comprehensive Genomic Profiling - CGP) omogućava da se tumorski geni u potpunosti ispitaju (očitaju čitavom dužinom kodiranog dela) kako bi se otkrila svaka alteracija kod određenog pacijenta (sve 4 klase alteracija). Otkrivanjem većeg broja alteracija, veća je mogućnost da postoji lek koji “cilja” tu alteraciju, pa to za pacijenta može da znači i do nekoliko puta više ciljanih terapijskih opcija, a veći broj terapijskih mogućnosti potencijalno daje bolji ishod lečenja. Dobijeni podaci se zatim obrađuju uz pomoć savremenih kompjuterskih algoritama. Zatim se priprema jedinstven izveštaj gde se identifikovane genske alteracije u tumoru pacijenta povezuju sa svim trenutno dostupnim terapijskim opcijama ili kliničkim studijama koje su u toku. Materijal za analizu je tumorsko tkivo ili periferna krv.

Pristup genomskog profilisanja tumora velikim panelom gena je posebno značajan pre započinjanja prve linije lečenja uznapređovalog i metastatskog nesitnoćelijskog karcinoma pluća (NSCLC), zbog čega je i uvršten u NCCN i ESMO preporuke. U karcinomu pluća potrebno je tumor testirati na prisustvo minimum 5 biomarkera (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, PD-L1), a u SAD je već registrovana ciljana terapija i za RET, MET, NTRK. Pojedinačno testiranje na sve navedene biomarkere je zahtevno i sa aspekta vremena i dostupnog tkiva (studije pokazuju da je 2/3 pacijenata sa adenokarcinomom pluća moralo da se podvrgne višestrukim biopsijama kako bi bilo dovoljno tkiva za konvencionalno testiranje).

Obezbeđivanjem sveobuhvatnog genomskog testiranja za pacijente sa uznapređovalim i metastatskim NSCLC osim što pacijenti i lekari brzo i u jednom aktu dobijaju neophodne podatke za odluku o daljem lečenju, rešava se i problem nedostatka tkiva za testiranje kod značajnog broja pacijenata.



Osim karcinoma pluća, ESMO preporuke za primenu NGS navode i holangiokarcinom, karcinom prostate i karcinom ovarijuma kao terapijske oblasti gde rutinski treba primenjivati velike panele gena za NGS. Za karcinom kolona, NGS može da bude alternativa za PCR, a može se primenjivati i kod karcinoma nepoznatog primarnog porekla. Takođe, neophodan je individualni pristup kako bi se za svakog pacijenta, mimo navedenih terapijskih oblasti, pojedinačno izvršila procena o potrebi za sekvenciranjem velikim panelom gena, uz informisanje pacijenta o verovatnoći benefita.

Genomsko profilisanje predstavlja osnov za implementaciju koncepta precizne medicine u onkologiju i unapređenje onkološke nege.

1. Agyeman, A.A. and Ofori-Asenso, R. (2015) J Pharm Bioallied Sci 7:239–44 Kamps R et al, International Journal of Medical Sciences, 2017, 18:308 Cummings CA et al, Clin Transl Sci, 2016, 9: 283-292
2. Horak P et al. ESMO Open 2016; 1 e000094
3. Gagan J and Van Allen, Genome Medicine, 2015, 7:80 Frampton G et al. (2013) Nature Biotech 31, 1023-34 Meric-Bernstam F et al. (2015) J Clin Oncol 33:2753-2762
4. Planchard et al. Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv192–iv237, 2018 doi:10.1093/annonc/mdy275 Published online 3 October 2018; updated 26 January 2019
5. Drilon A et al. Clin Cancer Res 2015; 21:3631–3639. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf, pristupljeno 8. septembra 2020.
6. Mosele et al. ESMO Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Published: August 24, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>

NON-HOČKIN LIMFOMI

Limfomi predstavljaju najčešći oblik hematoloških maligniteta koji se svake godine dijagnostikuju kod više od 500,000 ljudi u svetu. Iako znakovi i simptomi bolesti mogu biti slični, terapijski pristup kao i ishodi lečenja zavise od tipova i podtipova limfoma.

Oko 30% svih novodijagnostikovanih Non-Hodgkins limfoma (NHL) čini difuzni B krupoćelijski limfom (DLBCL). Postoje dva glavna molekularna podtipa ovog oboljenja, identifikovana profilisanjem genske ekspresije: GCB DLBCL (germinal–center B-cell like) i ABC DLBCL (activated B- cell like), koji se međusobno značajno razlikuju prema ishodima lečenja i preživljavanju obolelih. Međutim, bez obzira na podtip, DLBCL je agresivna forma bolesti i ukoliko se ne primeni odgovarajuća terapija završava letalno. Srednje vreme ukupnog preživljavanja ukoliko se pacijenti ne leče iznosi samo 15,8 meseci. Zahvaljujući boljem razumevanju bolesti i identifikaciji CD20 antigena, napravljen je veliki korak u lečenju ovih pacijenata kombinovanjem hemioterapije i imunoterapije, što je promenilo lice ove bolesti sa stopom izlečenja u prvoj liniji od 60%. Ali kod i do 40% pacijenata se javlja recidiv ili postaju refraktorni nakon lečenja standardnom terapijom starom više od 20 godina. Lečenjem inovativnom kombinacijom hemioterapije i imunoterapije postignuto je značajno poboljšanje



preživljavanja bez progresije bolesti kod pacijenata sa prethodno nelečenim DLBCL. Za relapsni ili refraktorni DLBCL brojne inovativne terapije kao što su CAR T-ćelijske terapije i bispecifična antitela su se pokazale efikasnim i bezbednim u lečenju relapsnog ili refraktornog DLBCL. Jedan od terapijskih ciljeva u prvoj liniji lečenja DLBCL predstavlja smanjenje rizika od progresije bolesti kao i smanjenje procenta primarno refraktornih pacijenata, što posledično smanjuje mogućnost lošijih ishoda lečenja pacijenata u narednim linijama lečenja. S tim u vezi, DLBCL kao agresivna forma limfoma zahteva najefikasniju terapijsku opciju u svim linijama lečenja, a naročito u prvoj liniji, kada su najveće šanse da se spreči pojava relapsa bolesti i očuva kvalitet života.

Gotovo 40 godina hemioterapija je predstavljala terapijski izbor u lečenju folikularnog limfoma (FL), po učestalosti drugog najčešćeg u grupi Non-Hodgkin limfoma, a najučestalijeg indolentnog limfoma. Prekretnica u lečenju FL desila se 1997. godine, kada je američka Agencija za hranu i lekove (engl. Food and Drug Agency, FDA) odobrila upotrebu CD20 antitela u lečenju relaps/refraktornog FL. Skoro deceniju kasnije odobrena je i primena CD20 antitela u prvoj liniji lečenja FL. Ovakva promena omogućila je značajan napredak u lečenju, duži period bez progresije bolesti, kao i značajno bolje ukupno preživljavanje. Danas se desetogodišnje preživljavanje pacijenata sa FL procenjuje na preko 70%, međutim, histološka transformacija u agresivnije forme, kao i učestali relapsi ostaju veliki izazov u lečenju, pogotovu za one pacijente koji relapsiraju unutar prve dve godine lečenja. Pacijenti sa FL često moraju da budu lečeni višestrukim terapijama, a stopa preživljavanja se smanjuje sa svakom narednom primenjenom terapijom. Vodiči preporučuju kombinacije hemioterapije i imunoterapije, imunoterapije i imunosupresivne terapije, a u narednim linijama lečenja FL ističu se bispecifična antitela i CAR T-ćelijske terapije.

1. Abramson JS et al. Advances in the biology and therapy of diffuse large B-cell lymphoma: moving toward a molecularly targeted approach. *Blood* (2005) 106 (4): 1164–1174
2. Borchmann P et al. Survival Patients Newly Diagnosed with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 7919.
3. Davies A et al. Subcutaneous Rituximab for the Treatment of B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of the Scientific Rationale and Clinical Development. *Advances in Therapy* volume 34, pages 2210–2231(2017)
4. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):842-858
5. Tilly H, et al. *N Engl J Med* 2022;386:351–63
6. Westin J & Sehn LH. *Blood* 2022;139:2737–46
7. Pierre Feugier, Lauriane Filliatre-Clement. Recent advances in the first-line treatment of follicular non-Hodgkin lymphoma. Version 1. F1000Res. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-294
8. Batlevi, C.L., Sha, F., Alperovich, A. et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J*. 10, 74 (2020)
9. NCCN Guidelines for B-Cell Lymphomas V.2.2024.
10. Dreyling M, et al. *Ann Oncol* 2021;32:298-308

RETKE BOLESTI



Ne tako davno pacijenti oboleli od retkih bolesti nisu imali šansu za život, a o lečenju nije bilo ni nagoveštaja. Zahvaljujući inovativnim lekovima, danas postoje terapije za neke od ovih bolesti. Često se postavlja pitanje visoke cene. Upoređujući je sa drugim lekovima, apsolutni iznos se svakako značajno razlikuje. Na trenutak se zapitajte šta je sa onim pacijentima za koje još uvek nije dostupna terapija. Takvih je na žalost mnogo više. Da li i nakon toga mislite da je cena visoka? Možda su lekovi za lečenje retkih bolesti jedan od najslikovitijih primera napretka koji je nastao zahvaljujući inovacijama.

HEMOFILIJA

Hemofilija je nasledna bolest koja se javlja usled nedostatka koagulacionog faktora VIII (hemofilija A) ili IX (hemofilija B) i karakteriše se učestalim i nekontrolisanim krvarenjem. Hemofilija A je retka bolest sa godišnjom incidencom novodijagnostikovanih pacijenata 1 u 5000 muškorodene dece i čini 80% ukupne populacije obolelih od hemofilije. Terapijski pristup se značajno menjao proteklih godina i danas je životni vek ovih pacijenata znatno duži zahvaljujući boljoj bezbednosti preparata koncentrata FVIII ali i razvoju novih efikasnijih terapija.

Odobrene terapijske opcije su praktično bile nepromenjene tokom 50 godina. Međutim, u protekloj deceniji ostvaren je značajan napredak na ovom polju, uključujući koncentrate faktora FVIII dobijene genskim inženjeringom, ali i opsežan broj novih pristupa i modaliteta.

Umesto klasične supstitucije faktora koji nedostaje, razvijena su monoklonska antitela koja različitim mehanizmima delovanja uspostavljaju normalnu koagulaciju kod pacijenata, imitiranjem funkcije FVIII ili rebalansiranjem koagulacije targetiranjem prirodnih antikoagulanasa. Ovakav iskorak u lečenju, nije samo dodatno unapredio ishode lečenja već takođe značajno poboljšao kvalitet života obolelih od hemofilije. Terapijske strategije za osobe sa hemofilijom A treba da budu personalizovane i da imaju jasan cilj: da žive život jednako kao i osobe koje nemaju hemofiliju i to bez krvarenja, bez oštećenja zglobova i bez bolesti. Unapređena su monoklonska antitela tako što je promenjena frekvencija i način primene, kao i što je stopa krvarenja dugoročno svedena na minimum bez pojave neočekivanih bezbednosnih rizika. Dugoročni ciljevi za sve osobe sa hemofilijom jesu funkcionalno izlečenje i jednako zdravlje kao kod osoba bez hemofilije. Trenutno postoje nove terapijske opcije u hemofiliji koje omogućavaju raniju profilaksu i dugoročno očuvanje zdravlja zglobova, a takođe i smanjenje opterećenja lečenjem hemofilije.

Profilaksa sa molekulima koji nisu faktori koagulacije je efikasna i može se sprovesti



bez obzira na odsustvo ili prisustvo inhibitora faktora koagulacije. Primena FVIII tokom profilakse molekulima koji nisu faktori koagulacije je takođe moguća. Ranije započinjanje profilakse može pomoći u smanjenju rizika od intrakranijalnih krvarenja koje dece i smanjenju ozbiljnih posledica ovih događaja. Velika nada za izlječenje ove bolesti polaže se u genskoj terapiji i uspostavljenoj kontinuiranoj endogenoj ekspresiji faktora VIII ili IX nakon transfera funkcionalnog gena.

1. Rob Peters, Tim Harris. Advances and innovations in haemophilia treatment. Nature Reviews Drug Discovery volume 17, pages493–508(2018) Amit C. Nathwani. Gene therapy for hemophilia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2019) 2019 (1): 1–8.
2. Skinner MW, et al. Haemophilia 2020;26:17–24.
3. Astemark J et al. Ther Adv Hematol 2023;14:20406207231165857
4. Mancuso ME et al. Lancet 2021;397:630-40
5. Zanon E and Pasca S. Blood Transfus 2019;17:378–84

HIV-antiretrovirusna terapija (ART)

Prvi pacijenti sa ovom infekcijom lečeni su u različitim bolnicama u Kaliforniji 1980. godine i ta godina se uzima kao početak HIV pandemije. Virus je izolovan 1983. godine, a prvi lek se pojavio 1987. godine.

HIV u prošlosti	HIV danas
Vreme preživljavanja < 2 godine po dijagnozi AIDS	Životni vek se približio osobama koje žive bez HIV-a
Ograničen pristup antiretrovirusnim (ARV) lekovima	Povećan broj pacijenata kojima je dostupan ARV tretman
Značajan porast broja novoinficiranih	Smanjenje broja novoinficiranih, veći broj pacijenata živi sa HIV-om
Porast AIDS definišućih bolesti	Smanjen broj pacijenata sa AIDS definišućim bolestima
Toksičnost starih ARV lekova 1996. – 18 pilula na dan	Veliki značaj komorbiditeta je prepoznat 2006. – 1 pilula dnevno

Epidemiološka slika u svetu danas izgleda ovako (2018):

- 37,9 miliona ljudi živi sa HIV infekcijom
- 1,7 miliona novoinficiranih godišnje
- 24,5 miliona ljudi prima antiretrovirusne lekove (ART)
- Oko 20,5 miliona ljudi je virusološki suprimirano

2014. godine napravljen je i predstavljen UNAIDS plan zaustavljanja pandemije



zasnovan na temeljima prepoznavanja, prevencije i efikasnosti terapije. Ne postoji više izgovor da se ovoj pandemiji ne stane na put.

Smernice za prepoznavanje određenih stanja koja su karakteristična za HIV infekciju su razvijene u koordinaciji sa SZO i ECDC, a zasnivaju se na metodologiji razvijenoj kroz HIDES studiju (HIV indicator diseases across Europe).

Savremena inovativna ART:

- Na osnovu podataka iz registracionih studija, nove generacije ART su pokazale snažnu efikasnost, uključujući pacijente sa velikim brojem virusnih kopija i/ili niskim brojem CD4 ćelija, nudeći istovremeno dobru toleranciju i bezbednosni profil
- Nove generacije ART pokazale su povoljan lipidni profil i značajno smanjenje CNS neželjenih reakcija u poređenju sa istorijski korišćenim ART
- Minimalne interakcije lekova (DDI) prilikom primene ART se mogu očekivati sa najčešće korišćenim lekovima, kao što su inhibitori protonske pumpe, metformin, agensi koji sadrže kation i oralni kontraceptivi
- Nova ART se najčešće dozira jednom dnevno bez obzira na hranu i razvija se obično kao jedinstvena kombinacija i kombinacija sa fiksnom dozom
- Sledeća generacija ART-a je pokazala nisku stopu razvoja rezistencije i jedinstven profil u pogledu rezistencije

Osoba kojoj je dijagnostikovana HIV infekcija sa 20 godina koja ne uzima terapiju, živeće do 32. godine, dok će HIV pozitivna osoba koja uzima terapiju doživeti 71. godinu u odnosu na životni vek od prosečno 79 godina.

1. CDC HIV Care Saves Lives infographic. <http://www.cdc.gov/vitalsigns/hiv-aids-medical-care/infographic.html#infographic>