



VREDNOST INOVACIJA U FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI

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

Njihovim uvođenjem omogućena je delotvornija i preciznija prevencija i lečenje mnogih bolesti, i to smanjenjem simptoma bolesti, ubrzanjem vremena oporavka, smanjenjem neželjenih dejstava i dugoročnih posledica lečenja, kao i nepovoljnih interakcija sa drugim lekovima, komfornijim načinima primene pojedinih lekova i sledstveno boljom aderencom (komplijansom) što je sveukuno doprinelo produžavanju očekivanog životnog veka ljudi i poboljšavaju ekonomske (radne) produktivnosti, kvaliteta života i kvaliteta sveukupne zdravstvene zaštite.

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

Iako otkrića inovativnih lekova i vakcina u farmaceutskoj industriji u značajno meri doprinose zdravlju društva, kao i povećanju prosečnog životnog veka ljudi, u okolnostima 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 najrazvijenije.

Koliki je uticaj farmaceutskih inovacija, uključujući uvođenje i primenu novih inovativnih lekova i vakcina posebno je istraživano u 3 kategorije:

- **očekivani životni vek** (odnosno inverzno prevremeni mortalitet) i **zdravlje**,
- **zdravstveni status pojedinca i produktivnost**
- **uštede u troškovima zdravstvenih usluga** (troškovi hospitalizacija, laboratorijskih testova i dijagnostike, usluga u vezi sa rehabilitacijom i negom pacijenata bilo od strane profesionalaca ili porodice i prijatelja).

✓ U istraživanju sprovedenom u 30 zemalja članica OECD-a, pokazalo se da je pretpostavljeni životni vek na rođenju u periodu od 2000-2009. uvećan za 1,74 godine, pri čemu inovativni lekovi doprinose za oko 75% ovog poboljšanja.

U proteklim decenijama, u značajnoj meri se popravio kvalitet života i produžio životni vek p r e s v e g a građana najrazvijenih zemalja sveta (Evrope, SAD, Kanade).

Mnoge bolesti, od HIV-AIDS-a, kardiovaskularnih bolesti do raznih tipova raka, koje su ranije najčešće rezultirale preranim smrtnim ishodom, sada se mogu kontrolisati ili su dobile tok hronične bolesti. Ključ ovog uspeha leži u investicijama koje ulaže farmaceutska industrija u istraživanje novih lekova, a kojima se omogućava da novo, inovativno lečenje postane dostupno pacijentima.

Brojna istraživanja posebno u najrazvijenijim zemljama su potvrdila da je uvođenje novih lekova u prevenciji ateroskleroze, prevenciji i lečenju atrijalne fibrilacije i lečenju hipertenzije značajno doprinelo smanjenju pojave infarkta miokarda, moždanog udara, srčane insuficijencije i sledstveno

Udruženje proizvođača inovativnih lekova INOVIA



značajnom smanjenju smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti.

Podaci iz SAD pokazuju (period 1980-2000) da je stopa smrtnosti usled bolesti koronarnih arterija smanjena za 47% zbog lečenja (novi lekovi i intervencije), 24% zbog smanjenja ukupnog holesterola i 20% zbog smanjenja krvnog pritiska.

Istraživanja iz Švajcarske (period praćenja od 2003. do 2011.) su pokazala da su pacijenti koji su primali nove kardiovaskularne lekove živeli duže od onih koji su primali stare lekove. Procena je da je to zbog terapijske superiornosti novih klasa ili novih lekova u okviru iste klase lekova u odnosu na stare.

Drugi važan primer jesu karcinomi, generalno. Napredovanje i u savremenoj nauci i u rezultatima lečenja menjaju profil svake vrste raka tako što ih od akutnih prevode u hronična oboljenja, čime se transformiše način lečenja raka i, što je najvažnije, povećava procenat preživelih među obolelima.

Kada su u pitanju pacijenti u Evropi kojima je postavljena dijagnoza neke vrste raka tokom 2012. godine, 66 000 više pacijenata će živeti najmanje pet godina nakon postavljanja dijagnoze u poređenju sa brojem pacijenata koji bi živeli toliko da im je ista dijagnoza postavljena pre jedne decenije. Zahvaljujući dodatnim činiocima, uključujući i dostupnost inovativnih lekova, petogodišnje preživljavanje obolelih od svih karcinoma povećalo se tokom protekle decenije, ali i dalje postoje varijacije širom Evrope, od 40% u Bugarskoj do 64% u Švedskoj. Ukoliko bi stepen preživelih u svakoj zemlji bio onakav kakav je u Švedskoj, onda bi u zemljama Evropske unije dodatnih 270,700 ljudi živelo još najmanje pet godina.

Uvođenje novih antikancerskih lekova je značajno smanjilo prerani mortalitet. Slični podaci su dobijeni i za druge terapijske oblasti

✓ Brojni podaci pokazuju da odgovarajuće lečenje, u pravo vreme, može da održi produktivnost na radu i smanji potencijalna bolovanja.

Rezultati istraživanja iz SAD (period 1997-2010) su pokazali da je pravovremeno uvođenje inovativnih terapija dovelo do smanjenja onesposobljenosti stanovništva i posledično značajnog smanjenja odsustva sa posla ili škole. Kao rezultat toga, u periodu od 1997. do 2010. godine, prosečno smanjenje bolovanja je išlo po godišnjoj stopi od najmanje 1,8%. Takođe, broj "dodatnih dana u postelji" mimo radnih dana, zbog fizičke bolesti, mentalnih ili emocionalnih problema je opao prosečno po godišnjoj stopi od 3,5% u istom periodu. Kod dece od 5 do 17 godina odsustvo iz škole zbog bolesti i povrede je, takođe značajno opalo u istom periodu.

Procenjuje se da se za preko 650,000 pacijenata inficiranih HIV-om i obolelih od raka dojke koji su lečeni u periodu od 2007. do 2017. godine u EU, analizom primene inovativnih lekova došlo do zaključka da je dobijeno dodatnih 2 miliona godina zdravog života i 27 milijardi evra izračunate ekonomske produktivnosti.

✓ Uvođenje inovativnih terapija je dovelo i do značajnih ušteda zdravstvenih usluga (npr. troškovi hospitalizacije, neophodne rehabilitacije itd).

Podaci iz 20 OECD zemalja (period 1995-2004.g) su pokazali da je uvođenje novih lekova za kardiovaskularne bolesti smanjilo trajanje hospitalizacija, kao i mortalitet ovih pacijenata. Procenjeno je da bi troškovi potrebni za bolničko lečenje po stanovniku bilo 70% veći da nisu

Udruženje proizvođača inovativnih lekova INOVIA



uveđeni novi kardiovaskularni lekovi.

U SAD uvođenje novih lekova (period praćenja 1997-2010. godine) je značajno smanjilo ukupno trajanje hospitalizacija od svih bolesti. Ušteda dobijena smanjenjem trajanja hospitalizacija je dva puta veća od povećanja troškova usled uvođenja novih lekova.

U Kanadi, trajanje bolničkog lečenja je smanjeno za 23% u periodu od 1995. do 2012. godine iako je broj novodijagnostikovanih pacijenata povećan za 46%. Smanjenje broja dana bolničkog lečenja je posebno bilo izraženo kod pacijentkinja sa rakom dojke (59%) dok je kod kolorektalnog karcinoma bilo niže i iznosilo je 10%, što je u direktnoj povezanosti sa brojem novih inovativnih lekova za različite tipove karcinoma (najveći broj novih je uveden za karcinom dojke).

✓ Treba napomenuti da ovo čini samo deo sveukupnog doprinosa koji inovacije u farmaceutskoj industriji daju zdravlju i društvu.

Pored toga što su pomenute samo neke terapeutske oblasti, nisu pomenuti ni načini na koje novo, delotvornije lečenje lekovima poboljšava psihosocijalno i zdravstveno stanje pacijenata, članova njihovih porodica i zajednice kao celine, pri čemu računanje produktivnosti ne obuhvata povećanje stepena zaposlenosti u neformalnom sektoru, poput rada u domaćinstvu, brige o deci i brige o porodici.

Pretpostavljena vrednost ovih efekata procenjuje se na 20 do 40% BDP-a u zemljama Evropskog ekonomskog prostora (28 zemalja EU plus Island, Lihtenštajn, Švajcarska i Norveška). Čak je i uticaj lekova koji su ovde analizirani verovatno mnogo veći, imajući u vidu činjenicu da su ovi lekovi pomogli da se otvori put razvoju novih inovacija u različitim oblastima medicine.

Inovativna strategija ubuduće

Farmaceutska industrija značajno doprinosi razvoju zdravstvenog sistema (na nacionalnom i globalnom nivou), ekonomije i novih tehnologija.

Trendovi pokazuju da će jačati razvoj personalizovane medicine za hronične i druge bolesti i da će razvoj lekova sa kompleksnim molekulima nastaviti da predvodi evoluciju novih proizvodnih mogućnosti i tehnika.

Nove genetičke, bioinženjering i digitalne tehnologije predstavljaju revoluciju u istraživanju i razvoju novih lekova što će dodatno otvoriti mogućnosti u suzbijanju i lečenju različitih bolesti. Očekuje se da će delujući sinergistički dati nova rešenja i usluge, bolje opcije lečenja koje će omogućiti stanovništvu da živi još više zdravije i duže.

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.

Udruženje proizvođača inovativnih lekova INOVIA



Adekvatno lečenje u pravo vreme može, takođe, da doprinese da se održi produktivnost na radu i smanje potencijalna bolovanja ili odlazak na lečenje u inostranstvo, od kojih sve navedene stavke predstavljaju opterećenje po javni budžet.

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 sveta. Investiranje u rano lečenje zapravo može za rezultat da ima veću dugoročnu finansijsku dobrobit i smanjenje troškova.

Imajući u vidu izazove koji se postavljaju u smislu mogućnosti da se obezbedi pristup svim lekovima, ali isto tako i mogućnosti za individualnim pristupom pri lečenju svakog pacijenta a sa sve više opcija koje vode ka boljim rezultatima lečenja, važno je da sve strane, od onih koji uređuju politiku u ovoj oblasti do farmaceutske industrije, kontinuirano sarađuju kako bi došli do zajedničkih rešenja koja su od koristi svima, a kojima bi se obezbedilo da se politika u ovoj oblasti uređuje kako bi se povećala dobrobit, a problemi i zabrinutost u vezi za novim načinima lečenja sveli na minimum.

VREDNOST INOVACIJA U POJEDINIM TERAPEUTSKIM OBLASTIMA

ONKOLOGIJA

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 raka.¹

Prema novom izveštaju Švedskog instituta za zdravstvenu ekonomiju (IHE), broj novootkrivenih slučajeva raka povećao se za oko 50%, sa 2,1 miliona na 3,1 milion slučajeva u Evropi između 1995. i 2018. godine (EU28 + Island, Norveška, Švajcarska). Broj smrtnih slučajeva od raka povećao se za oko 20%, sa 1,2 miliona na 1,4 miliona smrtnih slučajeva tokom istog perioda.

Do 1980-ih, napredak u našem razumevanju, poboljšano otkrivanje i dijagnoza, hemoterapija i sistemski lekovi - za koje se pokazalo da su efikasni u kombinaciji sa manje opsežnim operacijama - uveliko su koristili pacijentima. Petogodišnja stopa preživljavanja u SAD popela se sa 75% u 1975. g na preko 90% danas.²

Od 1991. do 2015. godine, samo u SAD je izbegnuto skoro 2,4 miliona smrtnih slučajeva od raka, prvenstveno kao rezultat novih i inovativnih terapija.²

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

Najnoviji i najuzbudljiviji razvoj potrage za lekom za rak je u rastućoj oblasti imunoterapije ili imunoonkologije. Imunoterapija je poboljšala petogodišnju stopu preživljavanja za metastatski melanom sa 15-20% na 46%.³ Imunoterapija je poboljšala petogodišnju stopu preživljavanja za metastatski nesitnoćelijski rak pluća sa 5% na 25%.⁴ Takođe, 45,7% pacijenata sa neskvamoznim nesitnoćelijskim karcinomom pluća lečenih imunoterapijom u kombinaciji sa hemoterapijom bilo je živo nakon dve godine u poređenju sa 27,3% pacijenata lečenih samo hemoterapijom.⁶

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 NCCN, 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.²

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.

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. Studija u Velikoj Britaniji pokazala je da je 15 milijardi funti javne potrošnje na istraživanje raka od 1970-ih rezultiralo javnim zdravstvenim pogodnostima u vrednosti od 124 milijarde funti, kao što su bolji skrining, organizovanije zdravstvene usluge i lečenje novim lekovima².

Unutar Evropske unije (EU) procenjeno je da je teret karcinoma u 2018. godini bio 3,1 milion novih slučajeva i 1,4 miliona umrlih od raka, sa direktnim zdravstvenim troškovima raka od 103 milijarde EUR, od čega su lekovi protiv raka činili 31%.⁵

Inovacije u lečenju raka mogu doneti korist samo ako dođu do pacijenata u kliničkoj praksi, što zahteva povećanje potrošnje u zdravstvenom sistemu.

1. "Innovative approaches for cancer treatment: current perspectives and new challenges", Carlotta Pucci at all, *ecancer* 2019, 13:961

2. "Persisting in research and innovation to deliver better patient outcomes", IFPMA report

3. "Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001", O. Hamid at all, *Annals of Oncology*. 2019, 30: 582–588, 2019

4. "Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study", Edward B. Garon at all, *J Clin Oncol*. 2019, 37:2518-2527

5. Hofmarcher, T. et al. (2019), *Comparator Report on Cancer in Europe 2019 - Disease Burden, Costs and Access to Medicines*, IHE, Lund, Sweden, <https://ihe.se/en/publicering/comparator-report-on-cancer-in-europe-2019/> (accessed on 21 January 2020)

6. Abstract 9582: Final analysis of KEYNOTE-189: Pemetrexed-platinum chemotherapy (chemo) with or without pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC *Journal of Clinical Oncology*. 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 9582-9582.

NESITNOĆELIJSKI 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 nestinoćelijski 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 translokacije 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 u velikom broju zemalja čini oko 25% svih malignih bolesti ženske populacije, a u najrazvijenijim zemljama čak 28%, dok u strukturi mortaliteta učestvuje sa oko 14-15%. U Srbiji se godišnje otkrije više od 4600 novoobolelih žena sa karcinomom dojke, a umre ih oko 1600 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 neo-adjuvantnom 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.

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 terapije ciljane anti-HER2, HER2-pozitivni karcinom 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.

Još jedan napredak u lečenju karcinoma je postignut u imunoterapiji karcinoma. Tumori koji su Udruženje proizvođača inovativnih lekova INOVIA



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. Tačni biomarkeri izuzetno su potrebni za odabir pacijenata sa karcinomom dojke kako bi profilisali pravog pacijenta za imunoterapiju. 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. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019; 0:1-27, Published online 4 June 2019
2. Popovic L, Tomasevic Z, Stamatovic Lj et al. Serbian consensus of neoadjuvant therapy for breast cancer: NeopULSE. JBUON 2018; 23:522-32.
3. Slamon DJ, et al. Science 1987; 235:177-182;
4. Gonzalez-Angulo AM, et al. J Clin Oncol 2009; 27:5700-5706;
5. Kennecke H, et al. J Clinical Oncology 2010; 28:3271-3277.
6. Schmid et al. NEJM 2018

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 ispituju (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 uznapredovalog 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 uznapredovalim 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.

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

Horak P et al. ESMO Open 2016; 1 e000094

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

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

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.

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 krupnoćelijski 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. 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%. U cilju daljeg smanjenja tereta lečenja pacijenata kao i poboljšane upotrebe bolničkih resursa, intravenske formulacije leka zamenjene su koncentrovanijim supkutanim formulacijama koje se uz uporedivu efikasnost i bezbednost primenjuju znatno brže.

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.

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

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, pages2210–2231(2017)

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

HEMOFILIJIA

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 ostale su praktično 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 imitiraju funkciju FVIII i tim putem uspostavljaju normalnu koagulacionu kaskadu. Ovakav iskorak u lečenju, nije samo dodatno unapredio ishode lečenja već takođe značajno poboljšao kvalitet života obolelih od hemofilije. Velika nada za izlečenje ove bolesti polaže se u genskoj terapiji i uspostavljenoj kontinuiranoj endogenoj ekspresiji faktora VIII ili IX nakon transfera funkcionalnog gena.

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.

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.



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	Veliki značaj komorbiditeta je prepoznat
1996. – 18 pilula na dan	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!!!



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

MULTIPLA SKLEROZA

Više od 2,3 miliona ljudi širom sveta živi s multiplom sklerozom (MS), hroničnom, upalnom, autoimunom, neurodegenerativnom bolešću koja obično rezultira onesposobljavanjem tokom vremena. Prema dostupnim podacima, u Srbiji, sa ovom bolešću živi 6,000-9,000 osoba. Oni imaju poteškoće s kontrolom mišića, kretanjem, govorom i vidom. Kako se povećava invalidnost kod osoba sa MS-om, pogoršava se zdravstveno stanje, kvalitet života i svakodnevne aktivnosti su otežane. Krajnji ishod je najčešće gubitak radne sposobnosti, oslabljeno opažanje, prepoznavanje, predstavljanje, prosuđivanje i zaključivanje, skraćen životni vek i visoki troškovi nege.

Svaki pacijent bolest drugačije doživljava i progresija bolesti za većinu bolesnika ostaje neshvaćena stvarnost. Tokom bolesti prisutan je upalni proces u mozgu i kičmenoj moždini, što naposljetku dovodi do dugotrajne invalidnosti, uz ubrzani gubitak volumena mozga.

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 biotehnološkim 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, vrši se odabir terapije sa svojim karakteristikama, u smislu efektivnosti i bezbedonosnog profila. Inovativna terapija omogućava personalizovani pristup lečenja, manji rizik od ataka bolesti, onesposobljavanja, ali omogućava i komforniju primenu, uz duže intervale između primene leka.

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 pričinjavaju zadovoljstvo i raduju ih. Kako pre četvrt veka nije bilo terapije za ljude 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.

<https://multiplaskleroza.org.rs/wp-content/uploads/2018/07/Vodi%C4%8D-kroz-MS-finalni.pdf>

<http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>

<https://www.msbrainhealth.org/perch/resources/sr-brain-health-time-matters-in-multiple-sclerosis-policy-report.pdf>

Udruženje proizvođača inovativnih lekova INOVIA



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

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 ciljno 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 ciljno 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 omalizumab."
- "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
Udruženje proizvođača inovativnih lekova INOVIA



- "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

VAKGINE

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

Udruženje proizvođača inovativnih lekova INOVIA



- 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.

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/>

Vaccines Europe, Efpia. <https://www.vaccineseurope.eu/> (<https://www.vaccineseurope.eu/news/press-releases/vaccine-innovation-europes-crucial-role-in-advancing-global-public-health>)

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.

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, ATEROSKLEROZA I SRČANA SLABOST

Poslednjih godina se desio ogroman napredak u terapiji šećerne bolesti tipa 2 pojavom GLP-1 receptor agonista (GLP-1 RA) i SGLT2 inhibitora. Pored značajnih pomaka u terapiji dijabetesa, postignuta je i značajna efikasnost u smanjenju kardiovaskularnog mortaliteta, rizika od hospitalizacije usled pogoršanja srčane slabosti i progresije nefropatije. Kako su dijabetičari u značajno višem riziku od navedenih događaja i kako njihova prevencija znači mnogo, snaga podataka iz randomizovanih kliničkih ispitivanja koja je kasnije potvrđena i velikim studijama iz stvarne kliničke prakse je dovela do promena principa terapije dijabetesa. Glukocentrični pristup u Udruženje proizvođača inovativnih lekova INOVIA



terapiji, koji se fokusira prevashodno na ciljne vrednosti glikemije, je zamenjen holističkim pristupom, koji pored ovoga ima za cilj i redukciju ukupnog rizika. Ovo je prepoznato i od strane vodećih udruženja kao što su ADA i EASD i uvršteno u njihove smernice.

Smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta sa pojedinim lekovima iz grupe GLP-1 RA iznosi čak i do 51%, a rezultati su pokazani u nekoliko velikih studija kardiovaskularnih ishoda (CVOT - CardioVascular Outcome Trial). Kardioprotektivni efekat GLP-1 RA je pokazan i kroz smanjen rizik od hospitalizacije usled srčane insuficijencije. Takođe, mogu usporiti progresiju bolesti koje dovode do kardiovaskularnog događaja, deluju na krvne sudove, značajno smanjuju oblast lezije plaka u aorti i štite od razvoja ateroskleroze.

Snagu podataka za SGLT2 inhibitore ilustruje 27% redukcije rizika od hospitalizacije usled pogoršanja srčane slabosti i 47% redukcije rizika progresije nefropatije, pokazano u uslovima primarne prevencije.