

GIPAP ÎN REPUBLICA MOLDOVA: REALIZĂRI ȘI PERSPECTIVE

Vasile Musteață, dr. în medicină, asist. univ., **Ion Corcimaru**, dr.h. în medicină, prof. univ., membru corespondent, **Mircea Sofroni**, dr.h. în medicină, prof. univ., **Larisa Musteață**, dr. în medicină, conf. univ., **Maria Robu**, dr. în medicină, conf. univ., **Ludmila Topchin**, șef Direcție Tehnologii Medicale a MS, **Maria Chiu**, medic hematolog, **Tudor Gîțu**, medic hematolog, **Galina Ciumac**, medic farmacist, **Natalia Sporîș**, asist. univ., **Alexandra Gurduza**, medic hematolog, **Augustina Spînu**, medic hematolog, USMF „Nicolae Testemițanu”, IMSP Institutul Oncologic

Glivec® International Patient Assistance Program (GIPAP) reprezintă unul dintre cele mai generoase și de lungă durată programe în domeniul terapiei anticancer, axat pe asigurarea tratamentului cu Imatinib Mesylate (STI 571) al pacienților cu procese neoplazice maligne. GIPAP a fost lansat în anul 2001 de *Novartis Pharma AG* ca program de donație, în special pentru țările în curs de dezvoltare, care include bolnavii cu diferite faze ale leucemiei mieloide cronice [6], leucemie acută limfoblastică și tumori gastrointestinale stromale (GIST) maligne [3,5]. Identificarea și recomandarea instituțiilor medicale, evaluarea și calificarea pacienților pentru GIPAP, suportul informațional și logistic sunt efectuate de *The Max Foundation* și *Axios International*. *Novartis Pharma AG* este responsabilă de aprobarea instituțiilor medicale pentru GIPAP și de expedierea loturilor de medicamente. În acest program internațional sunt implicate peste 280 de centre medicale de referință specializate în hematologie / oncologie.

De la momentul lansării GIPAP a aprovizionat cu Imatinib Mesylate mai mult de 10000 de pacienți din peste 80 de țări, care nu aveau alte accesuri la acest remediu eficient și bine tolerat. *Glivec®* (Fig. 1) a fost implementat în practica clinică în anul 2001 și în prezent constituie tratamentul de prima linie al leucemiei mieloide cronice [1,4,7].

Leucemia mieloidă cronică este un proces tumoral clonal mieloproliferativ, care rezultă din transformarea malignă prin mutație la nivelul celulei stem pluripotente [1,2,6,7,8,9]. Morbiditatea variază între 0,6-1,6 cazuri la 100000 de populație [2,4,7,9]. Marcherul citogenetic al acestei leucemii cronice este cromosomul Philadelphia t(9; 22), care se formează în urma translocăției reciproce a unei părți de material genetic dintre cromosomii 9 și 22 [1,7,8,9]. Imatinib Mesylate este inhibitor al tirozinkinazei (proteinei 210), produse de gena himerică BCR-ABL (Fig. 2), situată pe cromosomul 22, și se consideră ca „terapia de țintă” (*targeted therapy*). Medicamentul *Glivec®* se aplică cu succes în toate fazele leucemiei mieloide cronice, cel mai înalt răspuns clinico-hematologic și citogenetic fiind obținut în faza cronică a maladiei [1,4,9]. Drept rezultat al studiilor clinice ulterioare, s-a constatat eficacitatea medicamentului în formele recidivante și refractare ale leucemiei acute limfoblastice pozitive la Ph cromosom, în tumorile gastrointestinale stromale maligne pozitive la Kit (CD 117) și dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperabilă, recidivantă și / sau metastatică.



Figura 1. Forma farmaceutică

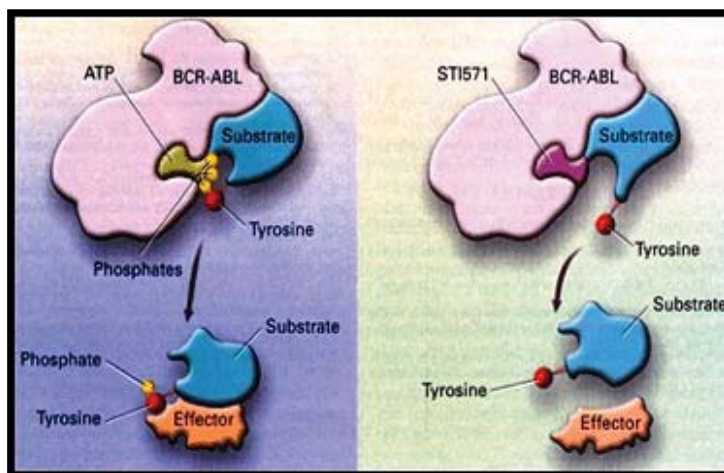


Figura 2. Mecanismul de acțiune a medicamentului

GIPAP a fost oficial lansat în Republica Moldova în martie anul 2006 prin semnarea Memorandumului de Înțelegere (MOU) între managementul GIPAP și administrația Institutului Oncologic din Moldova. Institutul Oncologic a fost calificat ca instituție medicală de referință pentru GIPAP. Dl Vasile Musteață, dr. în medicină, asistent universitar al Catedrei Hematologie, Oncologie și Terapie de Campanie a fost numit în funcția de administrator GIPAP în Moldova.

Implementarea răsunătoare a acestui program internațional în Republica Moldova se datorează eforturilor Ministerului Sănătății, administrației Institutului Oncologic și ale prof. univ. Ion Corcimaru, șeful Catedrei Hematologie, Oncologie și Terapie de Campanie, membru corespondent al AȘ RM. În prezent GIPAP cuprinde 20 de pacienți, dintre care 19 (95,0%) cu leucemie mieloidă cronică, investigați la Ph cromosom, și o pacientă (5,0%) cu tumoare gastrointestinală stromală metastatică pozitivă la CD 117. La momentul includerii în GIPAP din 19 bolnavi cu leucemie mieloidă cronică 11 (57,8%) s-au aflat în faza cronică a maladiei, 4 (21,1%) în faza de accelerare și 4 (21,1%) în criza blastică. Rata celulelor medulare pozitive la Ph cromosom a variat între 20 – 100%. În 14 (73,7%) cazuri Ph cromosom s-a depistat în peste 75% de elemente celulare ale măduvei osoase. Gena himerică BCR-ABL s-a detectat în celulele medulare la toți bolnavii. Glivec a fost administrat în doză de 400 – 800 mg/sut în funcție de faza bolii. Răspunsul clinico-hematologic complet se constată în prezent la 15 (78,9%) pacienți cu leucemie mieloidă cronică. Dinamica clinico-hematologică pozitivă pe fond de Glivec a fost semnificativ mai înaltă în raport cu chimioterapia convențională. S-a ameliorat considerabil calitatea vieții bolnavilor. Numai la 2 (10,5%) bolnavi cu faza acută a leucemiei mieloidă cronice (criza blastică) medicația cu Imatinib Mesylate nu s-a soldat cu un răspuns clinico-hematologic stabil. Reacțiile secundare mai frecvent înregistrate (7 cazuri sau 35,0%) au fost grețuri, xerostomie, dispepsie, angioedem, abdominalgii, mialgii, trombocitopenie, neutropenie, care s-au dovedit a fi moderate și tranzitorii. În scopul evaluării autentice a eficacității tratamentului cu Glivec®, constatării răspunsului citogenetic și molecular sunt indicate analize repetate ale celulelor medulare la Ph cromosom și gena himerică BCR-ABL [1,4,9].

GIPAP prezintă un program internațional nonprofit, flexibil și bine monitorizat. Regulamentul acestui program prevede dări de seamă la fiecare 3 luni, care reflectă numărul total al pacienților tratați cu Glivec®, cantitățile de medicament recent expediate, utilizate și rămase în stoc, necesitățile în medicament în apropiatele 3 luni, ținând cont de numărul de cazuri incluse în GIPAP, detaliile referitoare la autorizarea importului medicamentului. În cadrul programului funcționează serviciul, care acordă suport informațional și managerial medicilor responsabili de GIPAP și bolnavilor. GIPAP este înalt apreciat atât de pacienții incluși, cât și de medicii curativi, autoritățile din sfera ocrotirii sănătății.

Bolnavii dispun de acces gratuit și sigur la medicamentul de prima linie în tratamentul unor neoplazii maligne, care asigură un răspuns clinic și molecular net superior în raport cu chimio- și imunoterapia convențională, precum și calitatea bună a vieții. Prevalența crescută a leucemiei mieloidă cronice și a leucemiei acute limfoblastice, resursele financiare limitate ale țărilor în curs de dezvoltare în aprovizionarea cu tratamente costisitoare determină actualitatea și necesitatea imperioasă a acestui program. GIPAP a perfecționat semnificativ standardele de diagnostic și tratament al maladiilor oncologice în Republica Moldova. Programul exercită un impact pozitiv asupra activității științifice în Institutul Oncologic și USMF „N. Testemițanu”, deoarece stimulează aplicarea tehnologiilor noi în diagnosticarea și tratamentul tumorilor de diferită geneză. GIPAP constituie o arenă internațională optimă pentru cooperare în domeniile actuale ale oncologiei și hematologiei, luând în considerație și necesitățile psihologice și sociale ale pacienților.

Bibliografie selectivă

1. Corcimaru I., *Leucemia granulocitară cronică*. In: Corcimaru I., „Hematologie”, Chișinău, Centrul Editorial – Poligrafic *Medicina*, 2007: 178 – 189.
2. Cortes E.J., List A., Kantarjian H., *Chronic myelogenous leukemia*. In: Pazdur, R; Coia, LR; Hoskins, WJ et al., “Cancer Management: A Multidisciplinary Approach”. 8th Edition. New York: CMP Healthcare Media, 2004: 773 – 786.
3. Durosini M.A., Faluy J.O., Okany C.C. et al., *Preliminary experience with imatinib mesylate thera-*

py of Ph⁺ chronic myelocytic leukaemia in Ile-Ife Nigeria. Journal of Clinical Oncology, 2005; 23 (16S): 3216.

4. ESMO Guidelines Working Group, *Chronic myelogenous leukemia: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2007; 18 (2): ii51 – ii52.

5. Ramos J.D., *Gleevec Patient Assistance Program USA. Patient Guide*. Seattle: Cancer Resources & Advocacy, 2004: 1 – 5.

6. Vardiman J.W., Harris N.L., Brunning R.D., *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms*. Blood, 2002; 100: 2292 – 2302.

7. Williams M.E., Kahn M.J., *Chronic myeloid leukemia*. In: „American Society of Hematology Self-Assessment Program”. Blackwell Publishing, 2005: 178 – 199.

8. Масляк З.В., *Хронічний мієлоїдний лейкоз*. In: Гайдукова С.М. „Гематологія та трансфузіологія”. Київ: ВПЦ «Три крапки», 2001: 239 – 251.

9. Туркина А.Г., *Хронический миелолейкоз*. In: Воробьев А.И., „Руководство по гематологии”. Москва: Ньюдиамед, 2003: 251 – 264.

Rezumat

Glivec® International Patient Assistance Program (GIPAP) reprezintă unul dintre cele mai generoase și de lungă durată programe în domeniul terapiei anticancer, axat pe asigurarea tratamentului cu Imatinib Mesylate al pacienților cu procese neoplazice maligne. De la momentul lansării GIPAP a aprovizionat cu Imatinib Mesylate mai mult de 10000 de pacienți din peste 80 de țări, care nu aveau alte accese la acest remediu eficient și bine tolerat.

Glivec® este inhibitor al tirozinazei și se aplică cu succes în toate fazele leucemiei mieloid cronice, cel mai înalt răspuns clinico-hematologic și citogenetic fiind obținut în faza cronică a maladiei. În Moldova GIPAP a cuprins 20 de pacienți, dintre care 19 (95,0%) cu leucemie mieloidă cronică, investigați la Ph cromosom, și o pacientă (5,0%) cu tumoare gastrointestinală stromală metastatică pozitivă la CD 117. Răspunsul clinico-hematologic complet se constată în prezent la 15 (78,9%) pacienți cu leucemie mieloidă cronică. S-a ameliorat considerabil calitatea vieții bolnavilor. GIPAP a perfecționat semnificativ standardele de diagnostic și tratament al bolnavilor oncologici în Republica Moldova.

Summary

The *Glivec® International Patient Assistance Program (GIPAP)* is one of the most generous and far-reaching patient assistance programs ever developed for cancer therapy, axed on the ensurance of treatment with Imatinib Mesylate of different malignant neoplasias. Since implementation, GIPAP has provided Imatinib Mesylate to more than 10000 patients in 80 countries, who would not otherwise have had the access to this efficient and quite tolerable drug.

Glivec® is an inhibitor of the tyrosine kinase activity of BCR-ABL and used successfully in all phases of chronic myeloid leukemia, leading to the highest clinico-hematologic and cytogenetic response in the chronic phase. In Moldova, GIPAP enrolled 20 patients, 19 (95,0%) of them having Ph chromosome-positive chronic myeloid leukemia and 1(5,0%) – Kit (CD117) positive metastatic malignant gastrointestinal stromal tumor. Complete clinico-hematologic response has been registered in 15 (78,9%) patients with chronic myeloid leukemia. The patient's quality of life is considerably improved. GIPAP perfected the standards of diagnosis and treatment of oncological diseases in the Republic of Moldova.